

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SIMVACHOL, 10 mg, tabletki powlekane

SIMVACHOL, 20 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

SIMVACHOL, 10 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg symwastatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 71,19 mg laktozy jednowodnej

SIMVACHOL, 20 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg symwastatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 142,32 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

SIMVACHOL, 10 mg

Różowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane o średnicy około 6 mm.

SIMVACHOL, 20 mg

Żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane o średnicy około 8 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Hipercholesterolemia

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

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

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

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

### *Hipercholesterolemia*

Pacjent powinien stosować standardową niskocholesterolową dietę, którą należy kontynuować podczas leczenia produktem leczniczym Simvachol. Zazwyczaj początkową dawką jest 10-20 mg, podawane raz na dobę, wieczorem. Pacjenci, u których konieczne jest znaczne obniżenie LDL-C (powyżej 45%), mogą rozpocząć od dawki 20-40 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, zalecane dawkowanie produktu leczniczego Simvachol to 40 mg raz na dobę, wieczorem. W tej grupie pacjentów, produkt leczniczy Simvachol należy stosować jako lek uzupełniający inne metody leczenia zmniejszające stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niedostępne lub niewłaściwe.

U pacjentów przyjmujących lomitapid jednocześnie z produktem leczniczym Simvachol, dawka produktu Simvachol 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 leczniczego Simvachol u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń wieńcowych (choroba wieńcowa, z hiperlipidemią lub bez) jest 20 do 40 mg na dobę, w pojedynczej dawce wieczorem. Leczenie może być rozpoczęte jednocześnie ze stosowaniem diety i ćwiczeniami fizycznymi. Jeśli konieczna jest korekta dawkowania, należy ją przeprowadzić tak, jak opisano powyżej.

### *Jednoczesne stosowanie z innymi lekami*

Produkt leczniczy Simvachol jest skuteczny w monoterapii lub w skojarzeniu z preparatami wiążącymi kwasy żółciowe. Produkt leczniczy należy podawać albo nie mniej niż 2 godziny przed lub nie mniej niż 4 godziny po podaniu preparatów wiążących kwasy żółciowe.

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Simvachol jednocześnie z fibratami, z wyjątkiem gemfibrozylu (patrz punkt 4.3) lub fenofibratu, nie mogą stosować dobowej dawki produktu leczniczego Simvachol większej niż 10 mg. Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Simvachol jednocześnie z amiodaronem, amlodypiną, werapamilem, diltiazemem lub produktami leczniczymi zawierającymi elbaswir lub grazoprewir nie mogą stosować dawki produktu leczniczego Simvachol większej niż 20 mg na dobę. (Patrz punkty 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 to niezbędne, bardzo ostrożnie rozpocząć leczenie.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

### *Dzieci i młodzież*

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

Zalecany zakres dawki wynosi 10–40 mg na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 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 produktu leczniczego Simvachol u dzieci przed okresem dojrzewania są ograniczone.

#### Sposób podawania

Simvachol jest przeznaczony do stosowania doustnego. Simvachol 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 karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (substancji powodujących w przybliżeniu co najmniej pięciokrotne zwiększenie wartości AUC) (np. itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, boceprewir, telaprewir, nefazodon oraz produkty lecznicze zawierające kobicystat) (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Jednoczesne podawanie gemfibrozylu, cyklosporyny lub danazolu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną stosujących lomitapid przeciwwskazane jest stosowanie produktu leczniczego Simvachol 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 mioglobinurią. Odnotowano bardzo rzadko przypadki zgonów. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii (np. podwyższone stężenia symwastatyny i kwasu symwastatyny w osoczu), którego przyczyną częściowo mogą być wywołujące interakcje produkty lecznicze, które zakłócają metabolizm symwastatyny i (lub) szlaki transporterów (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 41 413 pacjentów było leczonych symwastatyną, 24 747 z nich (około 60%) włączono do badań ze średnim czasem obserwacji wynoszącym co najmniej 4 lata, częstość występowania miopatii wynosiła około 0,03%, 0,08% i 0,61% przy 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, w którym pacjenci po przebytych zawałach mięśnia sercowego byli leczeni symwastatyną w dawce 80 mg/dobę (średni okres obserwacji 6,7 roku), częstość występowania miopatii wyniosła około 1,0%, w porównaniu z 0,02% w grupie pacjentów, u których stosowano dawkę 20 mg/dobę. Około połowa przypadków miopatii wystąpiła w pierwszym roku leczenia. W każdym kolejnym roku częstość występowania miopatii wyniosła w przybliżeniu 0,1% (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Ryzyko wystąpienia miopatii jest większe u pacjentów stosujących symwastatynę w dawce 80 mg w porównaniu z innymi schematami leczenia opartymi na statynach o podobnej skuteczności w obniżaniu stężenia cholesterolu LDL. Dlatego produkt leczniczy Simvachol w dawce 80 mg należy stosować jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, u których cel leczenia nie został osiągnięty za pomocą mniejszych dawek i u których spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. U pacjentów stosujących symwastatynę w dawce 80 mg, wymagających podania produktu leczniczego wchodzącego w interakcję, należy zastosować mniejszą dawkę symwastatyny lub alternatywny schemat leczenia oparty na statynie o mniejszym potencjale interakcji z innymi produktami leczniczymi (patrz poniżej *Środki zaradcze zmniejszające ryzyko wystąpienia miopatii spowodowanej interakcją produktów leczniczych* oraz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

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

#### Zmniejszona aktywność białek transportowych

Zmniejszenie aktywności wątrobowych białek transportujących aniony organiczne (OATP) może wzmacniać ekspozycję ogólnoustrojową na kwas symwastatyny i zwiększać ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy. Zmniejszenie aktywności może być skutkiem inhibicji przez leki wchodzące w interakcje (np. cyklosporynę) lub występować u pacjentów będących nosicielami genotypu SLCO1B1 c.521T>C.

U pacjentów posiadających allel (c.521T>C) genu SLCO1B1, kodujący białko OATP1B1 o mniejszej aktywności, występuje wzmożona ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas symwastatyny i zwiększone ryzyko miopatii. Bez przeprowadzania testów genetycznych, ryzyko wystąpienia miopatii związanej ze stosowaniem dużych dawek symwastatyny (80 mg) wynosi ok. 1% w populacji ogólnej. Na podstawie wyników badania SEARCH ustalono, iż u homozygotycznych nosicieli allelu C (zwanych CC) leczonych symwastatyną w dawce 80 mg, ryzyko wystąpienia miopatii wynosi 15% w ciągu jednego roku, natomiast u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) ryzyko to wynosi 1,5%. Ryzyko w przypadku pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) wynosi 0,3% (patrz punkt 5.2). Jeżeli to możliwe, należy rozważyć możliwość wykonania badań genetycznych na obecność allelu C celem oceny stosunku korzyści do ryzyka przed przepisaniem symwastatyny w dawce 80 mg danemu pacjentowi i unikać przepisywania dużych dawek pacjentom z genotypem CC. Niemniej jednak, nieobecność wspomnianych alleli podczas genotypowania nie wyklucza wystąpienia miopatii.

#### *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 ( $\geq 65$  lat),
- płeć żeńska,
- zaburzenia czynności nerek,
- oporna na leczenie lub nieleczona niedoczynność tarczycy,

- indywidualny lub rodzinny wywiad świadczący o dziedzicznych zaburzeniach ze strony układu mięśniowego,
- pacjenci, u których w przeszłości wystąpiło toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie,
- uzależnienie od alkoholu.

W powyższych przypadkach należy rozważyć spodziewane korzyści leczenia i związane z tym ryzyko. Zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił szkodliwy wpływ statyn lub fibratów na mięśnie, leczenie 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, produkt leczniczy należy odstawić.

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. Immunemediated necrotizing myopathy, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami (patrz punkt 4.8).

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

U pacjentów, u których dawkę symwastatyny zwiększono do 80 mg, obserwowano częstsze występowanie miopatii (patrz punkt 5.1). Zaleca się okresowe oznaczanie stężenia CK jako badanie przydatne do identyfikacji subklinicznych przypadków miopatii. Nie ma jednak żadnej pewności, że pozwoli to uniknąć rozwoju 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 rhabdmiolizy znacznie wzrasta podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny z innymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), boceprewir, telaprewir, nefazodon oraz produkty lecznicze zawierające kobicystat), jak również gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem. Stosowanie tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ryzyko miopatii i rhabdmiolizy wzrasta również podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu, amlodypiny, werapamilu lub diltiazemu z pewnymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5). Ryzyko miopatii, w tym rhabdmiolizy, może zwiększyć się podczas jednoczesnego podawania kwasu fusydowego 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, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, boceprewirem, telaprewirem, nefazodonem oraz produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jeśli podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (substancji powodujących w przybliżeniu co najmniej pięciokrotne zwiększenie wartości AUC) jest konieczne, należy w tym czasie przerwać stosowanie symwastatyny (i rozważyć podanie innego rodzaju

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 grejfrutowego.

Przeciwwskazane jest stosowanie symwastatyny z gemfibrozylem (patrz punkt 4.3). Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii lub rhabdomyolizy, nie należy przekraczać dawki 10 mg symwastatyny na dobę u pacjentów stosujących jednocześnie fibraty z wyjątkiem fenofibratu (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.

Symwastatyny nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni po zakończeniu leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na cały okres leczenia kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rhabdomyolizy (także śmiertelnych) wśród pacjentów leczonych takim skojarzeniem (patrz punkt 4.5). U pacjentów, u których ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym. Pacjentowi trzeba zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tklivości mięśni, niezwłocznie zgłosił się do lekarza. Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od daty podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego, np. w ramach leczenia ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie symwastatyny i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych, pod ścisłym nadzorem lekarza.

Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach większych niż 20 mg na dobę 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).

Pacjenci przyjmujący jednocześnie z symwastatyną inne produkty lecznicze, oznaczone jako mające umiarkowanie hamujący wpływ na CYP3A4, zwłaszcza większe dawki symwastatyny, mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii. W przypadku jednoczesnego stosowania symwastatyny z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (substancją powodującą w przybliżeniu 2 do 5-krotne zwiększenie wartości AUC), może być konieczne dostosowanie dawki. Jeśli stosowane są pewne substancje mające umiarkowanie hamujący wpływ na inhibitory CYP3A4, np. diltiazem, zaleca się podawanie symwastatyny w dawce wynoszącej maksymalnie 20 mg (patrz punkt 4.2).

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 i 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 Simvachol nie powinna przekraczać 20 mg na dobę** (patrz punkt 4.5).

Rzadko obserwowano przypadki miopatii/rhabdomyolizy, związane z przyjmowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA jednocześnie z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę); każdy lek z obydwu grup stosowany w monoterapii może spowodować rozwój miopatii.

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 ( $\geq 1$  g/dobę). Z tego względu lekarze rozważający zastosowanie leczenia skojarzonego symwastatyną i niacyną (kwasem nikotynowym) lub lekami zawierającymi niacynę w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę) powinni dokładnie ocenić potencjalne korzyści i ryzyko, a także ściśle monitorować pacjentów pod kątem występowania wszelkich

objawów podmiotowych i przedmiotowych, w postaci bólu mięśni, tklwości czy osłabienia siły mięśni, zwłaszcza w pierwszych miesiącach leczenia oraz w przypadku zwiększenia dawki któregokolwiek z leków.

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 laropiprantem 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 ( $\geq 1$  g/dobę) pacjentom pochodzenia azjatyckiego.

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

### Daptomycyna

Zgłaszano przypadki miopatii i (lub) rbdomiolizy 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) rbdomiolizy. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Zocor 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).

### Miastenia lub miastenia oczna

W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenię *de novo* lub nasilają już występującą miastenię lub miastenię oczną (patrz punkt 4.8). Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu Simvachol. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

### 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, symwastatynę należy odstawić. Należy zwrócić uwagę na fakt, że aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) może wywodzić się z tkanki mięśniowej, zatem wzrost aktywności AlAT wraz ze wzrostem aktywności CK może wskazywać na miopatię (patrz wyżej Miopatia/rbdomioliza).

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

Produkt leczniczy 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 produktu leczniczego 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 (podania leków przeciwcukrzycowych). To ryzyko jest jednak równoważone przez zdolność statyn do zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

#### Śródmiąższowa choroba płuc

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

#### Dzieci i młodzież

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

#### ***Ważne informacje o niektórych substancjach pomocniczych produktu leczniczego Simvachol***

Produkt leczniczy Simvachol zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

Do występowania potencjalnych interakcji z inhibitorami reduktazy HMG-CoA może przyczyniać się wiele mechanizmów. Produkty lecznicze lub produkty ziołowe, które hamują pewne enzymy (np. CYP3A4) i (lub) szlaki transporterów (np. OATP1B), mogą zwiększać stężenie symwastatyny i kwasu symwastatyny w osoczu oraz mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia miopatii i (lub) rhabdomyolizy.

**Należy zapoznać się z informacją o wszystkich jednocześnie stosowanych produktach leczniczych, w celu uzyskania dalszych informacji na temat wystąpienia ich potencjalnych interakcji z symwastatyną i (lub) potencjalnych zmian dotyczących enzymów lub transporterów oraz ewentualnego dostosowania dawki i schematów leczenia.**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.



## Interakcje farmakodynamiczne

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

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania fibratów. Ponadto, interakcja 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. Rzadko obserwowano przypadki miopatii i (lub) rabdomiolizy związane z przyjmowaniem symwastatyny jednocześnie z niacyną w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę) (patrz punkt 4.4).

## Interakcje farmakokinetyczne

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

### **Interakcje lekowe związane ze zwiększonym ryzykiem miopatii i (lub) rabdomiolizy**

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

Daptomycyna	Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania symwastatyny u pacjentów przyjmujących daptomycynę chyba, że korzyści z jednoczesnego podawania przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.4).
Tikagrelor	Nie zaleca się podawania dawek większych niż 40 mg symwastatyny na dobę.
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 powstający z symwastatyny (aktywnym metabolitem jest beta-hydroksykwas). Telitromycyna spowodowała 11-krotnie większe narażenie na kwas powstający z symwastatyny.

Przeciwwskazane jest stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV, (np. nelfinawirem), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, boceprewirem, telaprewirem, nefazodonom oraz produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat, jak również gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem (patrz punkt 4.3). Jeśli podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (substancji powodujących w przybliżeniu co najmniej pięciokrotne zwiększenie wartości AUC) jest konieczne, należy podczas tego leczenia przerwać stosowanie symwastatyny (i rozważyć podanie innego rodzaju statyny). Ostrożnie należy stosować symwastatynę jednocześnie z innymi słabszymi inhibitorami CYP3A4: flukonazolem, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### *Flukonazol*

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

### *Cyklosporyna*

Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z symwastatyną, dlatego stosowanie z cyklosporyną jest przeciwwskazane (patrz punkty 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 stosowanie z danazolem jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### *Gemfibrozyl*

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

### *Kwas fusydowy*

Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone podczas jednoczesnego podawania kwasu fusydowego ze statynami. W wyniku zastosowania takiego skojarzenia może dojść do wzrostu stężenia obu leków w osoczu. Mechanizm leżący u podłoża tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny, czy farmakokinetyczny, czy zarówno farmakodynamiczny, jak i farmakokinetyczny) jest

jeszcze nieznanym. Istnieją doniesienia o przypadkach rhabdomyolizy (także śmiertelnych) wśród pacjentów leczonych takim skojarzeniem.

U pacjentów, u których podawanie kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie symwastatyną należy przerwać na czas kuracji kwasem fusydowym. **Patrz także punkt 4.4.**

#### *Amiodaron*

Ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy wzrasta podczas stosowania amiodaronu jednocześnie z symwastatyną (patrz punkt 4.4). W badaniu klinicznym wystąpienie miopatii obserwowano u 6 % pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron. Dlatego u pacjentów stosujących jednocześnie lek zawierający amiodaron, dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.

#### *Antagoniści kanału wapniowego*

- *Werapamil*  
Ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania werapamilu z symwastatyną w dawce 40 mg lub 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z werapamilem powodowało 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 rhabdomyolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania diltiazemu z symwastatyną w dawce 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z diltiazemem powodowało 2,7-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny, przypuszczalnie na skutek hamowania CYP3A4. Dlatego też, dawka symwastatyny u pacjentów otrzymujących jednocześnie diltiazem nie powinna być większa niż 20 mg na dobę.
- *Amlodypina*  
U pacjentów stosujących amlodypinę jednocześnie z symwastatyną ryzyko wystąpienia miopatii jest zwiększone. W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne stosowanie amlodypiny prowadziło do 1,6-krotnego wzrostu ekspozycji 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 rhabdomyolizy 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 CYP3A4*

U pacjentów stosujących jednocześnie symwastatynę, zwłaszcza w większych dawkach, z innymi lekami uznanymi za mające umiarkowany wpływ na układ enzymatyczny CYP3A4, ryzyko wystąpienia miopatii może być większe (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)*

Obserwowano przypadki rozwoju miopatii i (lub) rhabdomyolizy podczas przyjmowania symwastatyny jednocześnie z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę). W badaniu farmakokinetyki podanie kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu w dawce jednorazowej wynoszącej 2 g jednocześnie z symwastatyną w dawce 20 mg spowodowało nieznaczny wzrost wartości pola pod krzywą (AUC) symwastatyny i kwasu symwastatyny oraz wartości  $C_{\max}$  stężenia kwasu symwastatyny w osoczu.

### *Tikagrelor*

Jednoczesne podawanie tikagreloru z symwastatyną powodowało zwiększenie wartości  $C_{\max}$  symwastatyny o 81% i wartości AUC o 56% oraz zwiększenie wartości  $C_{\max}$  kwasu symwastatyny o 64% i wartości AUC o 52%, przy czym w poszczególnych przypadkach odnotowano wzrost równy 2- do 3-krotnemu. Podawanie tikagreloru jednocześnie z symwastatyną w dawkach przekraczających 40 mg na dobę może spowodować wystąpienie działań niepożądanych symwastatyny i należy je rozważyć w odniesieniu do potencjalnych korzyści. Nie stwierdzono wpływu symwastatyny na stężenie tikagreloru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru z symwastatyną w dawkach przekraczających 40 mg.

### *Sok grejpfrutowy*

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

### *Kolchicyna*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zgłaszano przypadki miopatii i rhabdomyolizy podczas jednoczesnego stosowania kolchicyny i symwastatyny. Zalecane jest uważne monitorowanie pacjentów.

### *Daptomycyna*

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

### *Ryfampicyna*

Ponieważ ryfampicyna jest induktorem aktywności P450 3A4, u pacjentów długotrwale przyjmujących ryfampicynę (np. leczonych na gruźlicę) jednocześnie z symwastatyną, skuteczność leczenia symwastatyną może być zmniejszona. W badaniu farmakokinetyki leku u zdrowych ochotników stwierdzono zmniejszenie pola pod krzywą (AUC) stężeń osoczowych kwasu symwastatyny o 93% przy jednoczesnym stosowaniu ryfampicyny.

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

Symwastatyna nie wpływa hamująco na cytochrom P450 3A4. Dlatego też, symwastatyna nie wpływa na stężenie w osoczu innych substancji metabolizowanych przez cytochrom P450 3A4.

### *Doustne leki przeciwzakrzepowe*

W dwóch badaniach klinicznych: jednym - obejmującym zdrowych ochotników, drugim - pacjentów z hipercholesterolemią, symwastatyna w dawce 20 mg – 40 mg na dobę umiarkowanie nasilała działanie leków przeciwzakrzepowych, pochodnych kumaryny: czas protrombinowy (podawany jako International Normalized Ratio, INR) zwiększył się z wartości sprzed podania leku wynoszącej 1,7 do wartości 1,8 oraz z 2,6 do 3,4 odpowiednio u zdrowych ochotników i osób chorych. Informowano o bardzo rzadkich przypadkach podwyższenia wartości INR. U pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny, czas protrombinowy należy ocenić zarówno przed rozpoczęciem terapii symwastatyną, jak i odpowiednio często w początkowym okresie trwania terapii, aby upewnić się, czy nie występują istotne zmiany w czasie protrombinowym. Po stwierdzeniu stabilności czasu protrombinowego należy go oceniać z częstością zalecaną podczas terapii pochodnymi kumaryny. Powyższą procedurę należy powtórzyć w przypadku zmiany dawki symwastatyny lub przerwania stosowania tego leku. U pacjentów nie przyjmujących leków przeciwzakrzepowych, jednoczesne przyjmowanie symwastatyny nie było związane z występowaniem krwawień lub zmian czasu protrombinowego.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Nie należy stosować produktu leczniczego Simvachol 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. Miażdżycą jest chorobą przewlekłą i przerwanie leczenia zmniejszającego stężenie lipidów podczas ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii. Z tego względu, produkt leczniczy Simvachol 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 Simvachol należy przerwać w okresie trwania ciąży lub do czasu ustalenia, czy pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy symwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiet. Ponieważ jednak wiele leków jest wydzielanych z mlekiem matki, kobiety przyjmujące Simvachol 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 Simvachol nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ 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 do obrotu.

## 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), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: niedokrwistość.

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: anafilaksja.

#### Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: bezsenność.

Częstość nieznana: depresja.

#### Zaburzenia układu nerwowego

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

Bardzo rzadko: zaburzenia pamięci.

Częstość nieznana: miastenia.

#### Zaburzenia oka

Rzadko: niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia<sup>†</sup>.

Częstość nieznana: miastenia oczna.

#### 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/żółtaczk.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby bez skutku śmiertelnego lub zakończona zgonem.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka, świąd, łysienie.

Bardzo rzadko: poplekowe zmiany liszajowate<sup>†</sup>.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Bardzo rzadko: zerwanie mięśni<sup>†</sup>.

\* W badaniu klinicznym u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg/dobę miopatia występowała częściej niż u pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 20 mg/dobę (odpowiednio 1,0% w porównaniu z 0,02%) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Częstość nieznana: tendinopatia, czasami powikłana zerwaniem 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<sup>†</sup>.

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 i bóle stawów, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, gorączka, uderzenia gorąca, duszność, złe samopoczucie.

#### Badania diagnostyczne

Rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi (aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotranspeptydazy) (patrz punkt 4.4 Wpływ na wątrobę), podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

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

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

<sup>†</sup>Opisane działania niepożądane zgłaszano po wprowadzeniu do obrotu lub w badaniach klinicznych ezetymibu z symwastatyną lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu jednej z substancji czynnych.

Zgłaszano następujące działania niepożądane podczas stosowania niektórych statyn:

- 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/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

#### Dzieci i młodzież

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 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

##### Mechanizm działania

Po podaniu doustnym symwastatyna, będąca nieaktywnym laktonem, jest hydrolizowana w wątrobie do odpowiedniego beta-hydroksykwasu, który jest inhibitorem reduktazy 3-hydroksy-3- metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Enzym ten katalizuje przemianę HMG-CoA w mewalonian. Jest to wczesny etap 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 zmniejszania stężenia LDL przez produkt leczniczy Simvachol 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-C 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 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 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 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, z podwójnie ślełą 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 – 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 dotyczącym skuteczności dodatkowego zmniejszenia stężenia cholesterolu i homocysteiny (ang. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine, SEARCH) oceniano wpływ leczenia symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z leczeniem dawką 20 mg (mediana okresu obserwacji 6,7 lat) na występowanie poważnych zdarzeń naczyniowych (MVE, definiowanych jako choroba wieńcowa zakończona zgonem, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, procedura rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, udar mózgu ze skutkiem śmiertelnym lub bez lub procedura rewaskularyzacji naczyń obwodowych) u 12 064 pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego. Nie stwierdzono istotnej różnicy częstości występowania MVE między 2 grupami leczonymi; symwastatyną w dawce 20 mg ( $n=1553$ ; 25,7%) w porównaniu z symwastatyną w dawce 80 mg ( $n=1477$ ; 24,5%); RR 0,94, 95% CI: 0,88 do 1,01. Bezwzględna różnica stężenia frakcji LDL-C odnotowana między dwiema grupami leczonymi w przebiegu badania wynosiła  $0,35 \pm 0,01$  mmol/l. Profil bezpieczeństwa był zbliżony w obu grupach, poza częstością występowania miopatii wynoszącą około 1,0% w grupie leczonej symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z 0,02% w grupie leczonej symwastatyną w dawce 20 mg. Około połowę z tych przypadków miopatii stwierdzono w pierwszym roku leczenia. Częstość występowania miopatii w każdym kolejnym roku leczenia wynosiła około 0,1%.

#### *Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana hiperlipidemia*

W badaniach mających na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania symwastatyny w dawkach 10, 20, 40 i 80 mg na dobę, u pacjentów z hipercholesterolemią, obserwowano średnie zmniejszenie stężenia LDL-C odpowiednio 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 u pacjentów dorosłych. Dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci i młodzieży nie są dostępne.

### Wchłanianie

U ludzi 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 osiągane około 1 do 2 godzin po podaniu symwastatyny. Przyjęcie symwastatyny z posiłkiem nie wpływa na wchłanianie symwastatyny.

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

### Dystrybucja

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

### Eliminacja

Symwastatyna jest substratem dla CYP3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5). Głównymi metabolitami symwastatyny obecnymi w ludzkim osoczu jest beta hydroksykwas i cztery inne aktywne metabolity. Po podaniu doustnym znakowanej symwastatyny, w ciągu 96 godzin 13% dawki jest wydalane z moczem, a 60% z kałem. Zawartość leku wykryta w kale odpowiadała ilości wchłoniętych metabolitów, które zostały wydalone z żółcią oraz lekowi niewchłoniętemu.

Po dożylnym podaniu metabolitu beta-hydroksykwasu, okres półtrwania wynosił przeciętnie 1,9 godzin. Przeciętnie tylko 0,3% dawki podanej dożylnie było wydalane 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*

Osoby posiadające allel c.521T>C genu SLCO1B1 mają mniejszą aktywność białka transportującego OATP1B1. Średnia ekspozycja (AUC) na główny aktywny metabolit, kwas symwastatyny, wynosi 120% u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) oraz 221% u nosicieli homozygotycznych (CC) w stosunku do pacjentów o najbardziej powszechnym genotypie (TT). W populacji europejskiej allel C występuje z częstotliwością 18%. U pacjentów z polimorfizmem genu SLCO1B1 występuje ryzyko zwiększonej ekspozycji na kwas symwastatyny, co prowadzić może do zwiększenia ryzyka wystąpienia rabdomiolizy (patrz punkt 4.4).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W oparciu o konwencjonalne badania na zwierzętach, dotyczące farmakodynamiki, toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, genotoksyczności i rakotwórczości, stwierdzono, że dla ludzi nie występuje inne zagrożenie poza tym, 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**

Laktoza jednowodna 200 mesh  
Celuloza mikrokrystaliczna 101  
Skrobia kukurydziana żelowana  
Butylohydroksyanizol  
Kwas askorbowy  
Kwas cytrynowy  
Magnezu stearynian

Skład otoczki:

tabletki 10 mg: Opadry II Pink 33G24737:  
Hypromeloza  
Laktoza jednowodna  
Tytanu dwutlenek  
Makrogol /PEG 3000  
Glicerolu trioctan  
Żelaza tlenek czerwony  
Żelaza tlenek czarny  
Indygokarmina lak glinowy

tabletki 20 mg: Opadry II Yellow 39G22514:

Hypromeloza  
Laktoza jednowodna  
Tytanu dwutlenek  
Makrogol /PEG 3000  
Glicerolu trioctan  
Żelaza tlenek żółty  
Żelaza tlenek czerwony  
Żelaza tlenek czarny

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Al/PVC-PE-PVDC koloru białego w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:  
SIMVACHOL, 10 mg  
28 tabletek  
SIMVACHOL, 20 mg  
28, 56 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań i moce produktu leczniczego muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.  
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5  
05-825 Grodzisk Mazowiecki  
tel.: (22) 755 50 81

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

SIMVACHOL, 10 mg, tabletki powlekane:  
Pozwolenie nr 9410

SIMVACHOL, 20 mg, tabletki powlekane:

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

SIMVACHOL, 10 mg, tabletki powlekane:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.06.2002 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.12.2013 r.

SIMVACHOL, 20 mg, tabletki powlekane:

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.06.2002 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.12.2013 r.

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