

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

---

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SimvaHEXAL 10, 10 mg, tabletki powlekane  
SimvaHEXAL 20, 20 mg, tabletki powlekane  
SimvaHEXAL 40, 40 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

SimvaHEXAL 10

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg symwastatyny (*Simvastatinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1

Każda tabletki powlekana zawiera 90,4 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

SimvaHEXAL 20

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg symwastatyny (*Simvastatinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 58,2 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

SimvaHEXAL 40

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg symwastatyny (*Simvastatinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 116,4 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

*SimvaHEXAL 10*: białoróżowa, owalna, wypukła tabletki powlekana z nacięciem, oznakowana „SIM 10” na jednej stronie.

*SimvaHEXAL 20*: pomarańczowa, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana z linią podziału po obu stronach, oznakowana „20” na jednej stronie.

*SimvaHEXAL 40*: brązowoczerwona, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana z linią podziału po obu stronach, oznakowana „40” na jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Hipercholesterolemia

Leczenie hipercholesterolemii pierwotnej lub mieszanej dyslipidemii, jako uzupełnienie diety, gdy dieta i inne metody postępowania nefarmakologicznego (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) są niewystarczające.

Leczenie rodzinnej hipercholesterolemii homozygotycznej, jako uzupełnienie diety i innego leczenia

zmniejszającego stężenie lipidów (np. aferezy LDL) lub gdy metody te są niewłaściwe.

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

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

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### **Dawkowanie**

Zakres dawek doustnych symwastatyny wynosi od 5 do 80 mg na dobę jednorazowo, wieczorem. W razie konieczności dawkę należy korygować w odstępach co najmniej 4 tygodni do maksymalnej pojedynczej dawki dobowej 80 mg przyjmowanej wieczorem. Dawkę 80 mg zaleca się tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, u których nie uzyskano celów terapeutycznych stosując mniejsze dawki i u których oczekuje się przewagi korzyści z leczenia nad możliwym ryzykiem (patrz punkty 4.4 i 5.1).

### **Hipercholesterolemia**

Pacjent powinien stosować standardową dietę niskocholesterolową i kontynuować ją w okresie leczenia symwastatyną. Dawka początkowa wynosi zazwyczaj od 10 do 20 mg na dobę, przyjmowana jednorazowo wieczorem.

U pacjentów, u których konieczne jest znaczne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL (powyżej 45%), dawka początkowa może wynosić od 20 do 40 mg na dobę w dawce jednorazowej przyjmowanej wieczorem. W razie potrzeby dawkę należy zwiększać według zasad opisanych wyżej.

### **Rodzinna hipercholesterolemia homozygotyczna**

Na podstawie wyników kontrolowanego badania klinicznego zalecana początkowa dawka symwastatyny wynosi 40 mg na dobę w jednorazowej dawce wieczorem. W tej grupie pacjentów symwastatynę należy stosować jako leczenie uzupełniające jednocześnie z innymi metodami zmniejszającymi stężenie lipidów (np. aferezą LDL) lub wtedy, gdy metody te są niedostępne.

U pacjentów otrzymujących lomitapid dawka jednocześnie przyjmowanej symwastatyny nie może być większa niż 40 mg na dobę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

### **Zapobieganie chorobom serca i naczyń**

U pacjentów z dużym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca (ang. CHD) z hiperlipidemią lub bez hiperlipidemii zazwyczaj stosuje się od 20 do 40 mg symwastatyny na dobę w pojedynczej dawce przyjmowanej wieczorem. Leczenie farmakologiczne można rozpocząć jednocześnie z dietą i ćwiczeniami fizycznymi. Jeśli konieczna jest korekta dawki, należy postępować według zasad opisanych wyżej.

### **Leczenie skojarzone**

Symwastatyna jest skuteczna w monoterapii i w leczeniu skojarzonym z lekami wiążącymi kwasy żółciowe. Symwastatynę należy przyjmować na co najmniej 2 godziny przed przyjęciem leku wiążącego kwasy żółciowe lub po upływie co najmniej 4 godzin po jego podaniu.

U pacjentów otrzymujących symwastatynę jednocześnie z fibratami innymi niż gemfibrozyl (patrz punkt 4.3) lub fenofibrat, dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg na dobę.

U pacjentów przyjmujących amiodaron, amlodypinę, werapamil, diltiazem lub produkty lecznicze zawierające elbaswir albo grazoprewir, dawka jednocześnie stosowanej symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę. Patrz punkty 4.4 i 4.5.

### **Zaburzenia czynności nerek**

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zmiana dawki nie jest konieczna.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) należy starannie rozważyć stosowanie dawki dobowej większej niż 10 mg i w razie konieczności stosować ją ostrożnie.

### **Osoby w podeszłym wieku**

Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

### **Dzieci i młodzież**

Dla dzieci i młodzieży (chłopców w fazie rozwoju co najmniej 2 wg skali Tannera i dziewcząt po upływie co najmniej 1 roku od pierwszej miesiączki, w wieku od 10 do 17 lat) z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią, zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę, wieczorem. Dzieci i młodzież powinny stosować standardową dietę niskocholesterolową przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną i kontynuować ją w trakcie leczenia.

Zalecany zakres dawek wynosi od 10 do 40 mg/dobę, a zalecana dawka maksymalna 40 mg/dobę. Dawki należy ustalać indywidualnie, w zależności od celu leczenia i zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia populacji pediatrycznej (patrz punkty 4.4 i 5.1). Dostosowanie dawki należy przeprowadzać w odstępach co najmniej 4-tygodniowych.

Doświadczenie dotyczące stosowania symwastatyny u dzieci przed okresem pokwitania jest ograniczone.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy SimvaHEXAL można podawać w dawce pojedynczej, wieczorem.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A4 [takich, które zwiększają wartość AUC około pięciu lub więcej razy, np. itraconazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, inhibitory proteazy HIV (tj. nelfinawir), boceprewir, telaprewir, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon oraz produkty lecznicze zawierające kobicystat], patrz punkty 4.4 i 4.5.
- Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu, cyklosporyny lub danazolu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Jednoczesne stosowanie lomitapidu z symwastatyną w dawkach >40 mg/dobę u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

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

### **Miopatia/rabdomioliza**

Symwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, czasami powoduje miopatię, objawiającą się bólem mięśni, tkliwością uciskową lub osłabieniem mięśni oraz zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK), 10-krotnie przekraczającej górną granicę wartości uznanych za prawidłowe (GGN). Miopatia czasami przybiera postać rabdomiolizy z ostrą niewydolnością nerek spowodowaną mioglobinurią lub bez niej, w bardzo rzadkich przypadkach ze skutkiem śmiertelnym. Ryzyko miopatii zwiększa się przy dużej aktywności inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu (tj. zwiększone stężenie symwastatyny i kwasu symwastatyny w osoczu), co może być częściowo spowodowane przez wywołujące interakcje produkty lecznicze, które zakłócają metabolizm symwastatyny i (lub) szlaki transporterów (patrz punkt 4.5).

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko miopatii i (lub) rabdomiolizy jest zależne od dawki. W badaniach klinicznych, w których 41 413 pacjentów było leczonych symwastatyną, u 24 747 osób (co stanowi około 60%) włączonych do badań z okresem obserwacji

trwającym średnio (mediana) co najmniej 4 lata, częstość miopatii wynosiła w przybliżeniu 0,03%, 0,08% i 0,61% po zastosowaniu dawki dobowej, odpowiednio, 20 mg, 40 mg i 80 mg. W badaniach tych pacjentów ściśle monitorowano i wykluczono pewne produkty lecznicze, które mogą wchodzić w interakcje z symwastatyną.

W badaniu klinicznym, w którym pacjenci z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie otrzymywali symwastatynę w dawce dobowej 80 mg (średni okres obserwacji 6,7 roku), częstość miopatii wynosiła około 1,0% w porównaniu z 0,02% u pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg/dobę. Około połowy przypadków miopatii miało miejsce w pierwszym roku leczenia. Częstość miopatii w każdym kolejnym roku terapii wynosiła około 0,1% (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Ryzyko miopatii jest większe podczas stosowania 80 mg symwastatyny w porównaniu z innymi schematami leczenia obejmującymi statynę, równie skutecznie zmniejszającymi stężenie cholesterolu LDL (LDL-C). Dlatego symwastatynę w dawce 80 mg należy stosować wyłącznie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, u których nie osiągnięto celów leczenia stosując mniejsze dawki oraz tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem. U pacjentów, którzy otrzymują 80 mg symwastatyny i muszą przyjmować również inny produkt leczniczy wchodzący w interakcję z symwastatyną, należy zastosować albo mniejszą dawkę symwastatyny, albo inną statynę o mniejszych zdolnościach wchodzenia w interakcje z innymi produktami leczniczymi (patrz niżej „Postępowanie w celu zmniejszenia ryzyka miopatii wywołanej interakcjami produktów leczniczych” oraz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

W badaniu klinicznym, w którym pacjenci z wysokim ryzykiem rozwoju choroby sercowo-naczyniowej otrzymywali symwastatynę w dawce dobowej 40 mg (mediana czasu obserwacji 3,9 roku), częstość miopatii u pacjentów rasy chińskiej (n=5468) wyniosła 0,24%, zaś u pacjentów innego pochodzenia (n=7367) 0,05%. Wprawdzie jedyną azjatycką populacją ocenianą w tym badaniu byli Chińczycy, ale pacjentom pochodzenia azjatyckiego należy przepisywać symwastatynę z zachowaniem ostrożności i tylko w najmniejszej koniecznej dawce.

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

### **Zaburzenia funkcji białek transportujących**

Zmniejszenie aktywności wątrobowych białek transportujących aniony organiczne (OATP) może zwiększać ogólnoustrojową ekspozycję na kwas symwastatyny oraz zwiększać ryzyko miopatii i rabdomiolizy. Zmniejszenie aktywności może nastąpić w wyniku hamującego działania innych produktów leczniczych (np. cyklosporyny) lub wystąpić u pacjentów z genotypem SLCO1B1 c.521T>C.

U pacjentów posiadających allel genu SLCO1B1 (c.521T>C), kodujący mniej aktywne białko OATP1B1, notuje się zwiększoną ogólnoustrojową ekspozycję na kwas symwastatyny i zwiększone ryzyko miopatii. Bez przeprowadzenia badań genetycznych, ogólne ryzyko miopatii związanej ze stosowaniem dużej dawki symwastatyny (80 mg) wynosi około 1%. Wyniki badania SEARCH wskazują, że homozygotycznych nosicieli allelu C (tzw. CC) leczonych symwastatyną w dawce 80 mg ryzyko miopatii wynosi 15% w ciągu roku, podczas gdy ryzyko takie u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) wynosi 1,5%. U pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) ryzyko wynosi 0,3% (patrz punkt 5.2). Jeśli to możliwe, przed przepisaniem symwastatyny w dawce 80 mg danemu pacjentowi należy rozważyć wykonanie badań genetycznych na obecność alleli C, jako elementu oceny stosunku korzyści do ryzyka. U pacjentów z genotypem CC należy unikać stosowania dużych dawek. Jednak nieobecność tych alleli podczas genotypowania nie wyklucza wystąpienia miopatii.

### Pomiar aktywności kinazy kreatynowej (CK)

Aktywności kinazy kreatynowej nie należy oznaczać po forsownym wysiłku lub gdy istnieje inna prawdopodobna przyczyna zwiększonej aktywności enzymu, gdyż utrudnia to interpretację wyniku.

Jeśli wyjściowa aktywność CK znacząco przewyższa wartości uznane za prawidłowe ( $>5 \times \text{GGN}$ ), pomiar należy powtórzyć po upływie 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyniku.

#### Przed rozpoczęciem leczenia

Wszystkich pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie symwastatyną lub są w trakcie zwiększania jej dawki, należy poinformować o ryzyku miopatii i konieczności niezwłocznego zgłaszania niewyjaśnionego bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy. W celu wyznaczenia referencyjnej aktywności wyjściowej, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć aktywność CK u następujących pacjentów:

- w podeszłym wieku (powyżej 65 lat),
- płci żeńskiej,
- z zaburzeniami czynności nerek,
- z niewyrównaną niedoczynnością tarczycy,
- z dziedzicznymi chorobami mięśni w wywiadzie (również rodzinnym),
- u których podanie statyn lub fibratów spowodowało działania niepożądane ze strony mięśni,
- nadużywających alkoholu.

W takich przypadkach należy rozważyć stosunek ryzyka terapii do możliwych korzyści. Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów. Jeśli u pacjenta wystąpiły wcześniej zaburzenia mięśni spowodowane stosowaniem fibratu lub statyny, leczenie innym produktem leczniczym z tych grup należy rozpoczynać ostrożnie. Leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli wyjściowa aktywność CK ponad 5 razy przekracza górną granicę wartości uznanych za prawidłowe (GGN).

#### Podczas leczenia

Jeśli u pacjenta leczonego statynami wystąpi ból, osłabienie lub kurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Leczenie należy przerwać, jeśli aktywność enzymu (przy braku intensywnego wysiłku) jest znacznie zwiększona ( $>5 \times \text{GGN}$ ). Przerwanie leczenia należy również rozważyć, jeśli objawy mięśniowe są ciężkie i stają się przyczyną codziennego dyskomfortu, nawet jeśli aktywność CK jest mniejsza niż 5-krotna wartość GGN. W razie podejrzenia miopatii z jakiegokolwiek innej przyczyny, leczenie należy przerwać.

Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o rozwoju martwiczej miopatii o podłożu immunologicznym (ang. immune-mediated necrotising myopathy, IMNM) w trakcie lub po leczeniu niektórymi statynami. IMNM charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej, utrzymującym się mimo odstawienia statyny (patrz punkt 4.8).

Jeśli objawy ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć wznowienie leczenia symwastatyną lub rozpoczęcie leczenia inną statyną. Zaleca się wtedy zastosowanie najmniejszej dawki produktu i staranne kontrolowanie stanu pacjenta.

Szybszy rozwój miopatii obserwowano u pacjentów, u których dawkę symwastatyny zwiększono do 80 mg (patrz punkt 5.1). Zaleca się okresowe pomiary aktywności CK, gdyż mogą one służyć rozpoznaniu subklinicznych przypadków miopatii. Nie ma jednak gwarancji, że taka kontrola zapobiegnie rozwojowi miopatii.

Leczenie symwastatyną należy czasowo przerwać na kilka dni przed planowanym dużym zabiegiem chirurgicznym lub w przypadku nagłych zdarzeń wymagających podjęcia leczenia internistycznego lub chirurgicznego.

#### Postępowanie w celu zmniejszenia ryzyka miopatii wywołanej interakcjami produktów leczniczych (patrz także punkt 4.5)

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się istotnie podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny i silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 [takich, jak itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV (tj. nelfinawir), boceprewir, telaprewir, nefazodon, produkty lecznicze zawierające kobicystat], a także

gemfibrozylu, cyklosporyny i danazolu. Stosowanie tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się również w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych dawek symwastatyny z amiodaronem, amlodypiną, werapamilem lub diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.5). Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy, może zwiększyć się podczas jednoczesnego stosowania kwasu fasydowego i statyn (patrz punkt 4.5). U pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną ryzyko może być zwiększone, jeśli symwastatyna stosowana jest jednocześnie z lomitapidem.

Z tego względu jednoczesne stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy HIV (tj. nelfinawir), boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem i produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jeśli leczenie silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (lekami, które zwiększają wartość AUC około pięciu lub więcej razy) jest konieczne, podawanie symwastatyny należy na ten czas przerwać (i rozważyć zastosowanie innej statyny). Ponadto zaleca się ostrożność podczas skojarzonego leczenia symwastatyną i słabszymi inhibitorami CYP3A4: flukonazolem, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.5). Podczas leczenia symwastatyną należy unikać picia soku grejpfrutowego.

Stosowanie symwastatyny z gemfibrozylem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Ze względu na zwiększone ryzyko miopatii i rabdomiolizy nie należy stosować symwastatyny w dawce większej niż 10 mg na dobę u pacjentów otrzymujących jednocześnie fibraty inne niż fenofibrat (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy zachować ostrożność zalecając jednoczesne stosowanie fenofibratu i symwastatyny, gdyż każdy z tych leków stosowany w monoterapii może powodować miopatię.

Produktu leczniczego SimvaHEXAL nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fasydowym w postaci do podawania ogólnego ani w ciągu 7 dni od jego odstawienia. Jeśli leczenie działającym ogólnie kwasem fasydowym jest konieczne, należy na czas jego stosowania wstrzymać podawanie statyn. Istnieją doniesienia o występowaniu rabdomiolizy (również zakończonej zgonem) u pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fasydowy i statyny (patrz punkt 4.5). Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc medyczną w razie wystąpienia osłabienia mięśni, ich bólu lub tkliwości.

Leczenie statyną można wznowić po siedmiu dniach od podania ostatniej dawki kwasu fasydowego.

W wyjątkowych okolicznościach, gdy wskazane jest długotrwałe stosowanie działającego ogólnie kwasu fasydowego (np. w leczeniu ciężkich zakażeń), konieczność jednoczesnego podawania produktu leczniczego SimvaHEXAL i kwasu fasydowego należy każdorazowo rozważyć indywidualnie, a leczenie ściśle nadzorować.

Należy unikać skojarzonego stosowania symwastatyny w dawkach większych niż 20 mg na dobę i amiodaronu, amlodypiny, werapamilu lub diltiazemu. Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach większych niż 40 mg na dobę z lomitapidem u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

Ryzyko miopatii może być zwiększone u pacjentów otrzymujących razem z symwastatyną (zwłaszcza w większych dawkach) inne produkty lecznicze o znanym umiarkowanym działaniu hamującym na CYP3A4. Jednoczesne podawanie symwastatyny z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (lekiem zwiększającym wartość AUC około 2-5 razy) może wymagać modyfikacji dawki symwastatyny. W przypadku niektórych umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (np. diltiazemu) zalecaną maksymalną dawką symwastatyny jest 20 mg (patrz punkt 4.2).

Symwastatyna jest substratem transportera - białka oporności raka piersi (ang. Breast Cancer Resistant Protein, BCRP). Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami BCRP (tj. elbaswir i grazoprewir), może prowadzić do zwiększenia stężenia symwastatyny w osoczu ze zwiększeniem ryzyka miopatii. Z tego względu należy rozważyć dostosowanie dawki symwastatyny, w zależności od dawki przepisanej. Nie badano skojarzonego stosowania symwastatyny z elbaswirem

i grazoprewirem, ale **u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze zawierające elbaswir lub grazoprewir dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg na dobę** (patrz punkt 4.5).

Rzadkie przypadki miopatii lub rabdomiolizy wiązały się z jednoczesnym stosowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę), a każdy z tych leków stosowany w monoterapii może spowodować miopatię.

W badaniu klinicznym (z medianą okresu obserwacji 3,9 roku) z udziałem pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju choroby sercowo-naczyniowej i stężeniem cholesterolu LDL dobrze kontrolowanym symwastatyną w dawce 40 mg/dobę z ezetymibem w dawce 10 mg lub bez ezetymibu, nie wykazano, aby dodanie niacyny (kwasu nikotynowego) w dawce modyfikującej stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę) zwiększało korzystny wpływ w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego. Dlatego lekarze rozważający leczenie skojarzone symwastatyną i niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę) lub produktami leczniczymi zawierającymi niacynę, powinni uważnie ocenić potencjalną korzyść i ryzyko, a także ściśle kontrolować, czy u pacjentów nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy: ból, tkliwość lub osłabienie mięśni, zwłaszcza w pierwszych miesiącach leczenia i podczas zwiększania dawki któregokolwiek z tych produktów leczniczych.

Ponadto w badaniu tym częstość miopatii u Chińczyków otrzymujących 40 mg symwastatyny lub 10 mg ezetymibu z 40 mg symwastatyny wynosiła 0,24% w porównaniu z 1,24% pacjentów tej populacji, którzy otrzymywali 40 mg symwastatyny lub 10 mg ezetymibu z 40 mg symwastatyny jednocześnie z kwasem nikotynowym o zmodyfikowanym uwalnianiu/laropiprantem 2000 mg 40 mg. Ponieważ jedyną azjatycką populacją ocenianą w tym badaniu byli Chińczycy, a częstość miopatii jest większa u Chińczyków niż u pacjentów innego pochodzenia, nie zaleca się jednoczesnego stosowania u Azjatów symwastatyny i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę).

Budowa chemiczna acypimoksu jest zbliżona do budowy niacyny. Wprawdzie tego nie badano, ale ryzyko szkodliwego działania acypimoksu na mięśnie może być podobne do działania niacyny.

### **Daptomycyna**

Zgłaszano przypadki miopatii i (lub) rabdomiolizy podczas jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny) i daptomycyny. Należy zachować ostrożność przepisując inhibitory reduktazy HMG-CoA z daptomycyną, ponieważ każdy z tych produktów podawany w monoterapii może spowodować wystąpienie miopatii i (lub) rabdomiolizy. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania symwastatyny 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).

### **Działanie na wątrobę**

W badaniach klinicznych u kilku dorosłych pacjentów leczonych symwastatyną stwierdzono utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (do  $>3$  x GGN). Po przerwaniu lub zaprzestaniu leczenia aktywność aminotransferaz zazwyczaj powracała powoli do wartości sprzed leczenia.

Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem stosowania symwastatyny, a następnie, gdy będzie to wskazane klinicznie. U pacjentów, u których dawkę zwiększa się do 80 mg, należy wykonać dodatkowe badanie przed zwiększeniem dawki leku, po trzech miesiącach od zwiększenia dawki do 80 mg, a następnie okresowo (np. co pół roku) przez pierwszy rok leczenia. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów, u których zwiększyła się aktywność aminotransferaz w surowicy. Należy u nich niezwłocznie powtórzyć badania, a następnie przeprowadzać częściej. Jeżeli aktywność aminotransferaz wykazuje tendencję do wzrostu, zwłaszcza jeśli osiągnie wartość 3-krotnie przekraczającą GGN i będzie się utrzymywać, symwastatynę należy odstawić.

Należy pamiętać, że źródłem ALAT mogą być mięśnie, dlatego zwiększenie aktywności ALAT i CK może wskazywać na miopatię (patrz wyżej „Miopatia/rabdomioliza”).

Istnieją rzadkie doniesienia z okresu po wprowadzeniu statyn do obrotu o przypadkach niewydolności wątroby (również zakończonych zgonem) u pacjentów leczonych statynami, w tym symwastatyną. Jeśli podczas leczenia symwastatyną wystąpi u pacjenta ciężkie uszkodzenie wątroby z objawami klinicznymi i (lub) hiperbilirubinemia albo żółtaczką, należy natychmiast przerwać leczenie. W razie niestwierdzenia innej przyczyny zaburzeń leczenia symwastatyną nie wolno wznowiać.

Produkt leczniczy należy stosować ostrożnie u pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych zmniejszających stężenie lipidów, leczenie symwastatyną powodowało umiarkowane (<3 x GGN) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te występowały wkrótce po rozpoczęciu leczenia symwastatyną, były przemijające, bezobjawowe i nie wymagały odstawienia produktu leczniczego.

### **Cukrzyca**

Pewne dowody wskazują, że statyny (jako klasa leków) zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy mogą powodować hiperglikemię wymagającą wdrożenia formalnego leczenia. Zmniejszenie przez statyny zagrożenia związanego z układem krążenia przeważa jednak nad opisanym ryzykiem, dlatego nie powinno ono stanowić podstawy do przerywania leczenia statynami. Należy monitorować stan kliniczny pacjentów obarczonych ryzykiem (stężenie glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) i kontrolować u nich wartości parametrów biochemicznych, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

### **Choroba śródmiąższowa płuc**

Podczas stosowania, zwłaszcza długotrwałego, niektórych statyn (w tym symwastatyny) opisywano przypadki choroby śródmiąższowej płuc (patrz punkt 4.8). Objawami choroby mogą być duszność, suchy kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (uczucie zmęczenia, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się choroba śródmiąższowa płuc, leczenie statynami należy przerwać.

### **Dzieci i młodzież**

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność symwastatyny u pacjentów w wieku od 10 do 17 lat z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią oceniano w kontrolowanym badaniu klinicznym u młodocianych chłopców (faza rozwoju co najmniej 2 w skali Tannera) oraz u dziewcząt po co najmniej 1 roku od pierwszej miesiączki. Profil działań niepożądanych u pacjentów leczonych symwastatyną i pacjentów otrzymujących placebo był zasadniczo podobny. **Nie badano stosowania dawek większych niż 40 mg w tej populacji.** W tym badaniu z ograniczoną kontrolą nie stwierdzono wykrywalnego wpływu na rozwój lub dojrzewanie płciowe młodzieży obu płci ani wpływu na długość cykli menstruacyjnych u dziewcząt (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1). Dziewczętom należy zalecić stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży w czasie leczenia symwastatyną (patrz punkty 4.3 i 4.6). Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dłuższego niż 48 tygodni u pacjentów w wieku poniżej 18 lat oraz nieznan jest u nich długotrwały wpływ na dojrzewanie fizyczne, intelektualne i płciowe. Nie badano stosowania symwastatyny u pacjentów w wieku poniżej 10 lat, u dzieci przed okresem pokwitania ani u dziewcząt przed rozpoczęciem miesiączkowania.

### **Substancja pomocnicza**

Produkt leczniczy zawiera laktozę. 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 wystąpienia potencjalnych interakcji z inhibitorami reduktazy HMG-CoA może przyczyniać się wiele mechanizmów. Produkty lecznicze lub produkty ziołowe, które hamują aktywność niektórych

enzymów (np. CYP3A4) i (lub) szlaki transporterów (np. OATP1B), mogą zwiększać stężenie symwastatyny i kwasu symwastatyny w osoczu oraz prowadzić do zwiększenia ryzyka miopatii i (lub) rhabdomyolizy.

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

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

#### Interakcje farmakodynamiczne

*Interakcje ze zmniejszającymi stężenie lipidów produktami leczniczymi, które stosowane w monoterapii mogą powodować miopatię*

Ryzyko miopatii, łącznie z rhabdomyolizą, zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny z fibratami. Ponadto stężenie symwastatyny w osoczu zwiększa się na skutek interakcji farmakokinetycznej z gemfibrozylem (patrz niżej *Interakcje farmakokinetyczne* oraz punkty 4.3 i 4.4). Nie dowiedziono większego ryzyka miopatii podczas skojarzonego leczenia symwastatyną i fenofibratem, niż łączne ryzyko dla każdego z preparatów stosowanych w monoterapii. Brak odpowiednich danych dotyczących monitorowania bezpieczeństwa i farmakokinetyki innych fibratów. Rzadkie przypadki miopatii lub rhabdomyolizy wiązały się ze stosowaniem symwastatyny jednocześnie z niacyną w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g na dobę), patrz punkt 4.4.

#### Interakcje farmakokinetyczne

Zalecenia dotyczące przepisywania leków wchodzących w interakcje z symwastatyną podsumowano w poniższej tabeli (dalsze szczegóły znajdują się w tekście: patrz również punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Interakcje z produktami leczniczymi związane ze zwiększonym ryzykiem miopatii i rhabdomyolizy

Lek wchodzący w interakcje	Zalecenia dotyczące przepisywania
<p><i>Silne inhibitory CYP3A4 np.:</i></p> <p>Itrakonazol Ketokonazol Pozakonazol Worykonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir) Boceprewir Telaprewir Nefazodon Kobicystat Cyklosporyna Danazol Gemfibrozyl</p>	Stosowanie z symwastatyną jest przeciwwskazane
Inne fibraty (poza fenofibratem)	Nie przekraczać dawki 10 mg symwastatyny na dobę
Kwas fusydowy Palbocyklib	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z symwastatyną
Rybocyklib	Należy unikać jednoczesnego stosowania z symwastatyną
Niacyna (kwas nikotynowy) $\geq 1$ g/dobę	Jednoczesne stosowanie z symwastatyną u Azjatów nie jest zalecane.
Amiodaron	Nie przekraczać dawki 20 mg symwastatyny na dobę

Amlodypina Werapamil Diltiazem Elbaswir Grazoprewir	
Lomitapid	U pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną nie przekraczać dawki symwastatyny 40 mg na dobę.
Daptomycyna	Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania symwastatyny u pacjentów przyjmujących daptomycynę chyba, że korzyści z jednoczesnego podawania przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.4).
Sok grejpfrutowy	Podczas leczenia symwastatyną unikać picia soku grejpfrutowego

### Wpływ innych produktów leczniczych na symwastatynę

#### *Interakcje dotyczące inhibitorów CYP3A4*

Symwastatyna jest substratem cytochromu P450 3A4. Podczas leczenia symwastatyną silne inhibitory cytochromu P450 3A4 zwiększają ryzyko miopatii i rabdomiolizy przez zwiększenie aktywności inhibitora reduktazy HMG-CoA w osoczu. Do takich inhibitorów należą itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV (tj. nelfinawir), boceprewir, telaprewir, nefazodon i produkty lecznicze zawierające kobicystat. Jednoczesne stosowanie itrakonazolu zwiększało ponad 10 razy, a telitromycyny 11 razy ekspozycję na kwas symwastatyny (aktywny metabolit beta-hydroksykwas).

Jednoczesne stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy HIV (tj. nelfinawir), boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem i produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat, a także gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Jeśli leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (lekami, które zwiększają wartość AUC około pięciu lub więcej razy) jest konieczne, podawanie symwastatyny trzeba na ten czas przerwać (i rozważyć zastosowanie innej statyny). Ponadto zaleca się ostrożność w przypadku skojarzonego leczenia symwastatyną i słabszymi inhibitorami CYP3A4: flukonazolem, werapamilem lub diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Flukonazol*

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

#### *Cyklosporyna*

Ryzyko miopatii i (lub) rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny i symwastatyny, dlatego ich skojarzone stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 oraz 4.4). Choć mechanizm nie został w pełni poznany, ale wykazano, że cyklosporyna zwiększa wartość AUC inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie AUC kwasu symwastatyny jest przypuszczalnie spowodowane częściowo hamowaniem enzymu CYP3A4 i (lub) OATP1B1.

#### *Danazol*

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania danazolu i symwastatyny, dlatego ich skojarzone stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### *Gemfibrozyl*

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

### *Kwas fusydowy*

Jednoczesne stosowanie kwasu fusydowego o działaniu ogólnym i statyn może zwiększać ryzyko miopatii, włącznie z rabdomiolizą. Mechanizm tej interakcji (czy jest farmakodynamiczna, farmakokinetyczna, czy obie) nie został dotychczas wyjaśniony. Istnieją doniesienia o występowaniu rabdomiolizy (również przypadkach zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących takie leczenie skojarzone.

Połączenie kwasu fusydowego o działaniu ogólnym i symwastatyny może spowodować zwiększenie stężenia w osoczu obu substancji czynnych. Jeśli stosowanie kwasu fusydowego jest konieczne, podawanie symwastatyny należy na ten czas przerwać. Patrz również punkt 4.4.

### *Amiodaron*

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy jest większe podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu i symwastatyny (patrz punkt 4.4). W badaniu klinicznym miopatia wystąpiła u 6% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron.

Dlatego u pacjentów przyjmujących jednocześnie amiodaron dobową dawkę symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg.

### *Antagoniści kanałów wapniowych*

#### • *Werapamil*

Ryzyko miopatii lub rabdomiolizy zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania werapamilu i symwastatyny w dawce 40 mg lub 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym werapamil podawany jednocześnie z symwastatyną powodował 2,3-krotne zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny, częściowo prawdopodobnie w wyniku hamowania aktywności CYP3A4. Dlatego dawka dobową symwastatyny u pacjentów otrzymujących werapamil nie powinna być większa niż 20 mg.

#### • *Diltiazem*

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawce 80 mg i diltiazemu (patrz punkt 4.4).

W badaniu farmakokinetyki jednoczesne podawanie diltiazemu powodowało 2,7-krotne zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny, częściowo prawdopodobnie w wyniku hamowania CYP3A4. Dlatego u pacjentów przyjmujących jednocześnie diltiazem dobową dawkę symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg.

#### • *Amlodypina*

U pacjentów leczonych amlodypiną i otrzymujących jednocześnie symwastatynę w dawce 80 mg ryzyko miopatii jest zwiększone. W badaniu farmakokinetycznym amlodypina podawana jednocześnie z symwastatyną powodowała 1,6-krotne zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny. Dlatego dawka dobową symwastatyny u pacjentów otrzymujących amlodypinę nie powinna być większa niż 20 mg.

### *Tikagrelor*

Jednoczesne podawanie tikagreloru z symwastatyną zwiększało  $C_{max}$  symwastatyny o 81% i AUC o 56% oraz  $C_{max}$  kwasu symwastatyny o 64% i jego AUC o 52%, z pojedynczymi przypadkami zwiększenia 2- lub 3-krotnego.

Jednoczesne stosowanie tikagreloru i symwastatyny w dawce większej niż 40 mg na dobę mogłoby spowodować wystąpienie działań niepożądanych symwastatyny i dlatego należy je rozważyć względem potencjalnych korzyści. Nie stwierdzono wpływu symwastatyny na stężenie tikagreloru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru z symwastatyną w dawkach większych niż 40 mg.

### *Lomitapid*

Podczas jednoczesnego stosowania lomitapidu i symwastatyny może być zwiększone ryzyko miopatii i rabdomiolizy (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dlatego u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną otrzymujących lomitapid dawka dobową symwastatyny nie może być większa niż 40 mg.

### *Umiarkowane inhibitory CYP3A4*

U pacjentów otrzymujących razem z symwastatyną (zwłaszcza w większych dawkach) inne produkty lecznicze o znanym umiarkowanym działaniu hamującym na CYP3A4 ryzyko miopatii może być zwiększone (patrz punkt 4.4).

### *Inhibitory białka transportującego OATP1B1*

Kwas symwastatyny jest substratem dla białka transportującego OATP1B1. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych będących inhibitorami OATP1B1 może prowadzić do zwiększenia stężenia kwasu symwastatyny w osoczu i zwiększenia ryzyka miopatii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

### *Inhibitory transportującego białka oporności raka piersi (BCRP)*

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami BCRP (w tym produktów zawierających elbaswir lub grazoprewir), może prowadzić do zwiększenia stężenia symwastatyny w osoczu ze zwiększeniem ryzyka miopatii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### *Niacyna (kwas nikotynowy)*

Rzadkie przypadki miopatii lub rabdomiolizy wiązały się z jednoczesnym stosowaniem symwastatyny i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę). W badaniu farmakokinetycznym kwas nikotynowy o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 g podawany jednocześnie z symwastatyną w dawce 20 mg powodował niewielkie zwiększenie wartości AUC symwastatyny i kwasu symwastatyny oraz  $C_{max}$  kwasu symwastatyny w osoczu.

### *Sok grejpfrutowy*

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

### *Kolchicyna*

Istnieją doniesienia o przypadkach miopatii i rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania kolchicyny i symwastatyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Podczas leczenia skojarzonego należy ściśle monitorować stan kliniczny tych pacjentów.

### *Daptomycyna*

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

### *Ryfampicyna*

Ze względu na to, że ryfampicyna jest silnym induktorem izoenzymu CYP3A4, symwastatyna może utracić swą skuteczność u pacjentów leczonych długotrwale ryfampicyną (np. z powodu gruźlicy). W badaniu farmakokinetyki u zdrowych ochotników jednoczesne podanie ryfampicyny zmniejszyło o 93% wartość pola powierzchni pod krzywą AUC dla kwasu symwastatyny.

### Wpływ symwastatyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Symwastatyna nie hamuje aktywności cytochromu P450 3A4, więc nie powinna wpływać na stężenie substancji metabolizowanych przy udziale tego cytochromu.

### *Doustne leki przeciwzakrzepowe*

W dwóch badaniach klinicznych, z których jedno prowadzono u zdrowych ochotników, a drugie u pacjentów z hipercholesterolemią, symwastatyna w dobowej dawce od 20 do 40 mg umiarkowanie

nasilała działanie leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryn. Czas protrombinowy, przedstawiany jako międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (ang. INR – *International Normalized Ratio*) zwiększał się z wartości wyjściowej 1,7 do 1,8 w grupie ochotników i z 2,6 do 3,4 w grupie pacjentów. Informowano o bardzo rzadkich przypadkach zwiększenia wartości INR. U pacjentów przyjmujących kumarynowe leki przeciwzakrzepowe czas protrombinowy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną i często powtarzać pomiary na początku leczenia w celu upewnienia się, czy nie występują znaczące zmiany tego parametru. Po osiągnięciu stabilnych wartości czasu protrombinowego pomiary można powtarzać w odstępach czasu zalecanych u pacjentów leczonych kumaryną. Powyższą procedurę należy powtórzyć przy zmianie dawki symwastatyny lub jej odstawieniu. Symwastatyna nie wywoływała krwawień lub zmiany wartości czasu protrombinowego u pacjentów, którzy nie przyjmowali leków przeciwzakrzepowych.

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

##### **Ciąża**

Stosowanie symwastatyny jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania symwastatyny i nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży. Istnieją rzadkie doniesienia na temat wad wrodzonych w wyniku wewnątrzmacicznego narażenia na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Jednak analiza prospektywnych badań około 200 przypadków kobiet w ciąży otrzymujących w pierwszym trymestrze symwastatynę lub inny pokrewny inhibitor reduktazy HMG-CoA wykazała, że częstość wad wrodzonych była porównywalna do obserwowanej w normalnej populacji. Ta ilość przypadków była wystarczająca dla statystycznej oceny i wykluczenia 2,5-krotnie większej częstości wad wrodzonych niż częstość wyjściowa.

Wprawdzie nie ma dowodu na to, że częstość wad rozwojowych potomstwa matek leczonych symwastatyną lub innym pokrewnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA różni się od obserwowanej w ogólnej populacji, leczenie kobiety w ciąży symwastatyną może zmniejszać u płodu stężenie mewalonianu – prekursora biosyntezy cholesterolu. Miażdżycą jest procesem przewlekłym, dlatego odstawienie leków zmniejszających stężenie lipidów podczas ciąży powinno mieć niewielki wpływ na długotrwałe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią. Z tego względu stosowanie symwastatyny jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży, usiłujących zajść w ciążę lub podejrzewających, że są w ciąży. Leczenie symwastatyną należy wstrzymać na czas trwania ciąży lub do czasu jej wykluczenia (patrz punkty 4.3 i 5.3).

##### **Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy symwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ponieważ wiele leków przenika do mleka kobiecego, a symwastatyna może powodować poważne działania niepożądane u niemowląt, kobiety leczone symwastatyną nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.3).

##### **Płodność**

Brak dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących wpływu symwastatyny na płodność u ludzi. Nie stwierdzono, aby miała wpływ na płodność samic i samców szczura (patrz punkt 5.3).

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

Symwastatyna nie wywiera lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność kierowania pojazdami i obsługiwanie maszyn. Jednak należy pamiętać o rzadkich przypadkach zawrotów głowy, które zgłaszano po wprowadzeniu symwastatyny na rynek.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Częstość działań niepożądanych, które zgłaszano podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu symwastatyny na rynek, uszeregowano w oparciu o dane z obszernych, długotrwałych, kontrolowanych placebo badań klinicznych, obejmujących badania HPS i 4S z udziałem,

odpowiednio, 20 536 i 4 444 pacjentów (patrz punkt 5.1).

W badaniu HPS odnotowano tylko ciężkie działania niepożądane oraz mialgię i zwiększoną aktywność aminotransferaz i CK w surowicy. W badaniu 4S zanotowano wszystkie wymienione niżej działania niepożądane. Jeśli działania niepożądane związane z zastosowaniem symwastatyny występowały rzadziej lub z częstością zbliżoną do grupy placebo, a raporty ze zgłoszeń spontanicznych podawały podobny związek przyczynowy, kwalifikowano je jako „rzadkie”.

W badaniu HPS (patrz punkt 5.1) obejmującym 20 536 pacjentów, którym podawano symwastatynę w dawce dobowej 40 mg (n=10 269) lub placebo (n=10 267), profile bezpieczeństwa w obu grupach uzyskiwane w ciągu około 5 lat trwania badania były porównywalne. Ilość przypadków przerwania leczenia, spowodowanego wystąpieniem działań niepożądanych, była porównywalna (4,8% u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg w porównaniu z 5,1% u pacjentów otrzymujących placebo). Częstość miopatii u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg była mniejsza niż 0,1%. Zwiększona aktywność aminotransferaz (>3 x GGN, potwierdzona powtórным badaniem) występowała u 0,21% (n=21) pacjentów leczonych symwastatyną w porównaniu z 0,09% (n=9) pacjentów otrzymujących placebo.

Częstości działań niepożądanych zostały uszeregowane następująco:  
bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (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: zaparcie, ból brzucha, zdęcia, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko: zapalenie wątroby/żółtaczką Bardzo rzadko: niewydolność wątroby zakończona i niezakończona zgonem
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko: wysypka, świąd, łysienie Bardzo rzadko: polekowe zmiany liszajowate <sup>#</sup>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko: miopatia** (w tym zapalenie mięśni), rabdomioliza z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej (patrz punkt 4.4), ból mięśni, kurcze mięśni Bardzo rzadko: zerwanie mięśnia <sup>#</sup> Częstość nieznana: choroba ścięgna, niekiedy powikłana jego zerwaniem, immunozależna miopatia martwicza (IMNM)*** (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko: ginekomastia <sup>#</sup> Częstość nieznana: zaburzenia wzdru
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko: astenia, zespół nadwrażliwości****
Badania diagnostyczne	Rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, gamma-glutamylotransferazy) (patrz punkt 4.4 „Działanie na

	wątrobę”), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i kinazy kreatynowej (patrz punkt 4.4) *****
--	---

- \* Istnieją rzadkie doniesienia z okresu po wprowadzeniu statyn do obrotu o zaburzeniach poznawczych (tj. utrata pamięci, zapomnianie, niepamięć, zaburzenia pamięci, splątanie) związanych ze stosowaniem statyn, w tym symwastatyny. Zgłaszane działania były zazwyczaj nieciężkie i ustępowały po odstawieniu statyny, zaś zmienny był czas do wystąpienia objawów (od 1 dnia do kilku lat) oraz do ich ustąpienia (mediana 3 tygodnie).
- \*\* W badaniu klinicznym miopatia występowała często u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce dobowej 80 mg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi 20 mg na dobę (odpowiednio 1,0% vs 0,02%), patrz punkty 4.4 i 4.5.
- \*\*\* Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o wystąpieniu immunozależnej miopatii martwiczej (ang. immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM), miopatii o podłożu autoimmunologicznym, w trakcie lub po leczeniu niektórymi statynami. Klinicznie IMNM charakteryzuje się utrzymującym się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, które nie zmniejsza się mimo przerwania leczenia statyną; miopatią martwiczą bez wyraźnego stanu zapalnego widoczną w biopsji mięśni; poprawą po zastosowaniu produktów leczniczych o działaniu immunosupresyjnym (patrz punkt 4.4).
- \*\*\*\* Rzadko opisywano zespół rzekomej nadwrażliwości z towarzyszącymi mu objawami: obrzękiem naczynioruchowym, zespołem toczniopodobnym, polimialgią reumatyczną, zapaleniem skórno-mięśniowym, zapaleniem naczyń, małopłytkowością, eozynofilią, przyspieszonym OB, zapaleniem stawów i bólami stawów, pokrzywką, nadwrażliwością na światło, gorączką, zaczerwienieniem skóry, dusznością i złym samopoczuciem.
- \*\*\*\*\* Podczas stosowania statyn (w tym symwastatyny) notowano zwiększenie wartości HbA<sub>1c</sub> i stężenia glukozy na czczo we krwi.

# Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu  
Dodatkowe działania niepożądane odnotowano po wprowadzeniu ezetymibu z symwastatyną do obrotu lub podczas badań klinicznych, lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu jednej z substancji czynnych.

Następujące dodatkowe działania niepożądane opisywano podczas stosowania niektórych statyn:

- zaburzenia snu, w tym koszmary senne
- zaburzenia funkcji seksualnych
- cukrzyca (jej częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka, tj. stężenie glukozy na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l, wartość BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

### **Dzieci i młodzież**

W trwającym 48 tygodni badaniu z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat (chłopców w fazie rozwoju co najmniej 2 w skali Tannera oraz dziewcząt po co najmniej 1 roku od pierwszej miesiączki) z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią (n=175) profil bezpieczeństwa stosowania i tolerancji w grupie leczonej symwastatyną i otrzymującej placebo był zasadniczo podobny. Nie jest znany długotrwały wpływ leczenia na dojrzewanie fizyczne, intelektualne i płciowe. Dostateczne dane dotyczące leczenia trwającego dłużej niż 1 nie są obecnie dostępne (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

Do tej pory opisano nieliczne przypadki przedawkowania. Największa przyjęta dawka wynosiła 3,6 g. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia bez istotnych następstw. Nie ma specyficznych metod leczenia przedawkowania symwastatyny. Należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA  
Kod ATC: C10AA01

##### Mechanizm działania

Po przyjęciu doustnym symwastatyna, która jest nieaktywnym laktonem, hydrolizowana jest w wątrobie do odpowiedniego aktywnego beta-hydroksykwasu, silnego inhibitora reduktazy HMG-CoA (reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A). Enzym ten katalizuje przekształcenie HMG-CoA do mewalonianu (jest to wczesny etap, ograniczający szybkość biosyntezy cholesterolu).

Wykazano, że symwastatyna zmniejsza zarówno prawidłowe, jak i zwiększone stężenie cholesterolu LDL. LDL powstają z lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) i są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptora o wysokim powinowactwie do LDL. Mechanizm działania symwastatyny prowadzącego do zmniejszenia stężenia LDL może obejmować zarówno zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji VLDL, jak i pobudzenia receptora LDL, co prowadzi do zmniejszonego wytwarzania i nasilonego usuwania cholesterolu LDL. Leczenie symwastatyną znacząco zmniejsza również stężenie apolipoproteiny B. Ponadto symwastatyna umiarkowanie zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL i zmniejsza stężenie triglicerydów w osoczu. W wyniku tych działań zmniejsza się stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL oraz cholesterolu LDL do HDL.

##### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### **Duże ryzyko powstania choroby niedokrwiennej serca lub istniejąca choroba niedokrwienne serca**

W badaniu HPS (Heart Protection Study) oceniano skutki leczenia symwastatyną u 20 536 pacjentów (w wieku od 40 do 80 lat) z hiperlipidemią lub bez hiperlipidemii, z chorobą niedokrwinną serca, inną zarostową chorobą naczyń lub z cukrzycą. W badaniu tym, trwającym około 5 lat, 10 269 pacjentów leczono symwastatyną w dobowej dawce 40 mg, a 10 267 pacjentów otrzymywało placebo. Na początku badania stężenie cholesterolu LDL u 6793 pacjentów (33%) miało wartość poniżej 116 mg/dl, u 5063 pacjentów (25%) było w zakresie od 116 do 135 mg/dl, a u 8680 pacjentów (42%) miało wartość ponad 135 mg/dl.

Symwastatyna w dawce dobowej 40 mg w porównaniu z placebo w znaczącym stopniu zmniejszała ryzyko zgonów ze wszystkich przyczyn (1328 [12,9%] u pacjentów leczonych symwastatyną vs. 1507 [14,7%] u pacjentów otrzymujących placebo;  $p=0,0003$ ), dzięki 18% redukcji wskaźnika zgonów z przyczyn wieńcowych (587 [5,7%] vs. 707 [6,9%];  $p=0,0005$ ; bezwzględna redukcja ryzyka 1,2%). Zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn pozanaczyniowych nie było istotne statystycznie.

Symwastatyna zmniejszała ponadto o 27% ( $p < 0,0001$ ) ryzyko poważnych zdarzeń wieńcowych (na złożony punkt końcowy składały się zgony z przyczyn wieńcowych i zawał mięśnia sercowego bez

zgonu). Zmniejszyła również konieczność zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (w tym pomostowania naczyń wieńcowych lub przezskórnej angioplastyki) oraz rewaskularyzacji obwodowych i innych niż wieńcowe naczyń odpowiednio o 30% ( $p<0,0001$ ) i 16% ( $p=0,006$ ). Symwastatyna zmniejszyła o 25% ( $p<0,0001$ ) ryzyko udaru dzięki 30% redukcji ryzyka udaru niedokrwiennego ( $p<0,0001$ ). Dodatkowo, w podgrupie pacjentów z cukrzycą symwastatyna zmniejszyła o 21% ( $p=0,0293$ ) ryzyko powikłań ze strony dużych naczyń, łącznie z zabiegami rewaskularyzacji naczyń obwodowych (zabieg chirurgiczny lub angioplastyka), amputacji kończyn czy owrzodzenia nóg. Zmniejszenie liczby zdarzeń było zbliżone w każdej z badanych grup pacjentów, łącznie z pacjentami bez choroby niedokrwiennej serca, ale z chorobą naczyń mózgowych lub obwodowych, mężczyznami i kobietami, pacjentami w wieku poniżej i powyżej 70 lat w chwili przystępowania do badania, z nadciśnieniem i bez nadciśnienia tętniczego krwi i, co ważne, z wyjściowym stężeniem cholesterolu LDL poniżej 3,0 mmol/l.

W badaniu 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) oceniano wpływ leczenia symwastatyną na całkowitą umieralność u 4444 pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i z wyjściowym stężeniem cholesterolu całkowitego od 212 do 309 mg/dl (5,5 do 8,0 mmol/l).

W tym trwającym średnio około 5,4 roku randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą, pacjenci z dławicą piersiową lub po przebytych zawałach mięśnia sercowego stosowali dietę, otrzymywali standardowe leki i albo symwastatynę w dawce dobowej od 20 do 40 mg ( $n=2221$ ), albo placebo ( $n=2223$ ). Symwastatyna zmniejszyła ryzyko zgonów ogółem o 30% (bezwzględna redukcja ryzyka 3,3%). Ryzyko zgonu z powodu choroby niedokrwiennej zmniejszyło się o 42% (bezwzględna redukcja ryzyka 3,5%). Symwastatyna zmniejszyła również ryzyko poważnych zdarzeń wieńcowych (zgony z powodu choroby niedokrwiennej i zawał mięśnia sercowego bez zgonu, potwierdzony w trakcie hospitalizacji i niemy) o 34%. Ponadto symwastatyna znacząco zmniejszyła (o 28%) ryzyko śmiertelnych i niezakończonych zgonem epizodów niedokrwienych mózgu (udarów i przemijających epizodów niedokrwienia). Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy między grupami w częstości zgonów niezwiązanych z układem krążenia.

W badaniu SEARCH (ang. The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) z udziałem 12 064 pacjentów z zawałem serca w wywiadzie porównywano wpływ leczenia symwastatyną w dawce 80 mg wobec 20 mg na istotne zdarzenia naczyniowe (ang. MVE - major vascular events), definiowane jako zakończona zgonem choroba niedokrwieną serca (CHD), niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, konieczność wykonania rewaskularyzacji tętnic wieńcowych, zakończony lub niezakończony zgonem udaru mózgu albo konieczność wykonania rewaskularyzacji tętnic obwodowych. Mediana czasu obserwacji wynosiła 6,7 roku. Nie stwierdzono znaczącej różnicy między obiema grupami w odniesieniu do występowania MVE: 20 mg symwastatyny ( $n=1553$ ; 25,7%) *versus* 80 mg symwastatyny ( $n=1477$ ; 24,5%); ryzyko względne 0,94, 95%CI: 0,88 do 1,01. Bezwzględna różnica stężenia cholesterolu LDL między dwiema grupami w przebiegu badania wyniosła  $0,35\pm 0,01$  mmol/l. Profil bezpieczeństwa w obu grupach był zbliżony, z wyjątkiem miopatii, której częstość u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg wynosiła około 1%, a u otrzymujących 20 mg 0,02%. W przybliżeniu połowa przypadków miopatii miała miejsce w pierwszych latach leczenia. Częstość miopatii w każdym następnym roku leczenia wynosiła około 0,1%.

### **Hipercholesterolemia pierwotna i złożona hiperlipidemia**

W badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania symwastatyny w dawkach dobowych 10 mg, 20 mg, 40 mg i 80 mg u pacjentów z hipercholesterolemią, stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się średnio o, odpowiednio, 30%, 38%, 41% i 47%.

W badaniach z udziałem pacjentów ze złożoną (mieszaną) hiperlipidemią, leczonych symwastatyną w dawkach dobowych 40 mg i 80 mg, mediana zmniejszenia stężenia triglicerydów wynosiła 28% i 33% (w porównaniu do 2% dla grupy placebo), a średnie zwiększenie stężenia cholesterolu HDL wynosiło, odpowiednio, 13% i 16% (w grupie placebo: 3%).

## Dzieci i młodzież

W kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą 175 pacjentów (99 chłopców w fazie rozwoju co najmniej 2 w skali Tannera i 76 dziewcząt po co najmniej 1 roku od pierwszej miesiączki) w wieku od 10 do 17 lat (średnia wieku 14,1 roku) z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią (HeFH) przydzielono losowo do grupy otrzymującej symwastatynę lub placebo przez 24 tygodnie (badanie początkowe). Warunkiem włączenia do badania było wyjściowe stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) między 160 a 400 mg/dl oraz stężenie LDL-C >189 mg/dl u co najmniej jednego z rodziców. Dawka symwastatyny (podawana raz na dobę, wieczorem) wynosiła 10 mg przez pierwsze 8 tygodni, 20 mg przez kolejne 8 tygodni, a następnie 40 mg. Do trwającego 24 tygodnie rozszerzonego badania wybrano 144 pacjentów, którzy albo kontynuowali leczenie symwastatyną w dawce 40 mg, albo otrzymywali placebo.

Symwastatyna znacząco zmniejszała stężenie w osoczu LDL-C, TG i ApoB. Wyniki badania rozszerzonego oceniane po 48 tygodniach były zbliżone do obserwowanych w badaniu początkowym.

Po 24 tygodniach leczenia średnie uzyskane stężenie LDL-C wynosiło 124,9 mg/dl (zakres od 64,0 do 289,0 mg/dl) w grupie otrzymującej symwastatynę w dawce 40 mg w porównaniu z 207,8 mg/dl (zakres od 128,0 do 334,0 mg/dl) w grupie placebo.

Po 24 tygodniach leczenia symwastatyną (w dawkach zwiększanych w odstępach 8-tygodniowych od 10 mg, 20 mg aż do 40 mg na dobę) obserwowano zmniejszenie średniego stężenia LDL-C o 36,8% (w grupie placebo zwiększenie w stosunku do wartości początkowych o 1,1%), ApoB o 32,4% (grupa placebo 0,5%) i mediany stężenia TG o 7,9% (grupa placebo 3,2%) oraz zwiększenie średniego stężenia HDL-C o 8,3% (grupa placebo 3,6%). Długofalowe korzyści ze stosowania symwastatyny w odniesieniu do zdarzeń sercowo-naczyniowych u dzieci z HeFH nie są znane.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dawek większych niż 40 mg na dobę u dzieci z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią. Nie ustalono długotrwałej skuteczności leczenia symwastatyną w dzieciństwie na zmniejszenie zachorowalności i umieralności w wieku dorosłym.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Symwastatyna jest nieaktywnym laktonem, który łatwo ulega *in vivo* hydrolizie do odpowiedniego beta-hydroksykwasu, silnego inhibitora reduktazy HMG-CoA. Hydroliza zachodzi głównie w wątrobie, a jej szybkość w ludzkim osoczu jest bardzo mała.

Właściwości farmakokinetyczne oceniano u dorosłych pacjentów. Dane farmakokinetyczne dla dzieci i młodzieży nie są dostępne.

### Wchłanianie

U ludzi symwastatyna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego i ulega znacznemu metabolizmowi pierwszego przejścia przez wątrobę. Wychwył wątrobowy zależy od przepływu krwi przez wątrobę. Wątroba jest podstawowym miejscem działania aktywnej formy symwastatyny. Po doustnym podaniu symwastatyny mniej niż 5% podanej dawki osiąga krążenie w postaci beta-hydroksykwasu. Aktywne inhibitory osiągają maksymalne stężenie w osoczu po około 1 do 2 godzin od podania symwastatyny. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na wchłanianie leku.

Farmakokinetyka po jednorazowym i wielokrotnym podaniu symwastatyny nie wykazała gromadzenia leku po podaniu wielokrotnym.

### Dystrybucja

Symwastatyna i jej aktywne metabolity wiążą się z białkami osocza w ponad 95%.

### Eliminacja

Symwastatyna jest substratem dla CYP3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5). Głównymi metabolitami

symwastatyny, obecnymi w ludzkim osoczu, są beta-hydrokysykw oraz cztery dodatkowe aktywne związki. Po podaniu doustnym znakowanej symwastatyny, w ciągu 96 godzin 13% radioizotopu wydalane było z moczem, a 60% z kałem. Radioizotop wykrywany w kale odpowiada ilości wchłoniętych metabolitów wydalanych z żółcią i leku w postaci niezmienionej. Okres półtrwania beta-hydrokysykwu po podaniu dożylnym wynosił średnio 1,9 godziny. Średnio jedynie 0,3% dawki dożylniej wydalane jest z moczem w postaci inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

Kwas symwastatyny jest aktywnie wychwytywany do hepatocytów przez białko transportujące OATP1B1.

Symwastatyna jest substratem transportującego białka BCRP.

### **Szczególne grupy pacjentów**

#### *Polimorfizm SLCO1B1*

U pacjentów posiadających allel genu SLCO1B1 (c.521T> C) stwierdza się mniejszą aktywność białka OATP1B1. Średnia ekspozycja (AUC) na główny czynny metabolit, kwas symwastatyny, wynosi 120% u heterozygot z allelem C (CT) i 221% u homozygot (CC) wobec pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT). Częstość występowania allelu C w populacji europejskiej wynosi 18%. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 istnieje ryzyko zwiększonej ekspozycji na kwas symwastatyny, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka rhabdomyolizy (patrz punkt 4.4).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W oparciu o konwencjonalne badania na zwierzętach, dotyczące farmakodynamiki, toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, genotoksyczności i rakotwórczości, nie stwierdzono innego zagrożenia dla pacjenta ponad to, którego można oczekiwać na podstawie mechanizmu farmakologicznego działania symwastatyny. Przy zastosowaniu największych tolerowanych dawek zarówno u szczurów, jak i u królików, symwastatyna nie powodowała wad rozwojowych u płodów, nie wpływała na płodność i czynności reprodukcyjne ani na rozwój pourodzeniowy.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Skrobia żelowana  
Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Butylohydroksyanizol (E320)  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Magnezu stearynian

Otoczka:

Talk

Tytanu dwutlenek (E171)

*Dodatkowo w tabletkach 10 mg:* kwas askorbowy, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), hypromeloza 5 cps, hypromeloza 15 cps

*Dodatkowo w tabletkach 20 mg:* żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), hypromeloza 6 cps, hypromeloza 3 cps

*Dodatkowo w tabletkach 40 mg:* żelaza tlenek czerwony (E172), hypromeloza 6 cps, hypromeloza 3 cps

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### 6.3 Okres ważności

Blister:

SimvaHEXAL 10, SimvaHEXAL 20 i SimvaHEXAL 40: 3 lata

Pojemnik:

SimvaHEXAL 10: 2 lata

SimvaHEXAL 20 mg, SimvaHEXAL 40 mg: 3 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

*Blister:*

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

W celu ochrony przed światłem przechowywać blistry w tekturowym pudełku.

*Pojemnik:*

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

W celu ochrony przed światłem tabletki przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 20, 28, 30, 40, 49, 50, 50 x 1, 84, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych.

Pojemnik polietylenowy z zakrętką w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 84, 90, 100 i 250 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SimvaHEXAL 10	Pozwolenie nr 12489
SimvaHEXAL 20	Pozwolenie nr 12490
SimvaHEXAL 40	Pozwolenie nr 12492

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4.10.2006 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.06.2008 r.

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

**21.05.2026 r.**