

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simvastatin Bluefish, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana Simvastatin Bluefish 40 mg zawiera 40 mg symwastatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna
Jedna tabletki zawiera 280 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Simvastatin Bluefish, 40 mg to owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane w kolorze różowym, z wytłoczeniem „A” po jednej stronie i „03” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

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

Leczenie rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii (ang. *homozygous familial hypercholesterolaemia*, HoFH) jako uzupełnienie diety i innego leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niewłaściwe.

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zakres dawkowania to 5 mg - 80 mg symwastatyny podawane raz na dobę, doustnie, wieczorem. Jeśli jest to konieczne, dawkę należy korygować w odstępach co najmniej 4 tygodni do maksymalnie 80 mg podawanych raz na dobę, wieczorem. Dawka 80 mg na dobę jest zalecana tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, u których nie uzyskano spodziewanego celu terapii po zastosowaniu mniejszych dawek i gdy 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 Simvastatin Bluefish. Zazwyczaj początkową dawką jest 10 mg - 20 mg raz na dobę, wieczorem. Pacjenci, u których konieczne jest znaczne obniżenie LDL-C (powyżej 45%), mogą rozpocząć od dawki 20 mg - 40 mg raz na dobę, podawanej wieczorem. Jeśli konieczna jest korekta dawki, należy ją przeprowadzić tak, jak opisano powyżej.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

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

U pacjentów przyjmujących lomitapid jednocześnie z produktem leczniczym Simvastatin Bluefish, dawka produktu Simvastatin Bluefish 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 Simvastatin Bluefish u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń wieńcowych (choroba wieńcowa, z hiperlipidemią lub bez) jest 20 mg do 40 mg na dobę, w pojedynczej dawce, wieczorem.

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

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów

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

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Simvastatin Bluefish jednocześnie z fibratami, z wyjątkiem gemfibrozylu (patrz punkt 4.3) lub fenofibratu, nie mogą stosować dobowej dawki produktu leczniczego Simvastatin Bluefish większej niż 10 mg na dobę. Pacjenci przyjmujący jednocześnie z produktem Simvastatin Bluefish amiodaron, amlodypinę, werapamil, diltiazem lub produkty lecznicze zawierające elbaswir lub grazoprewir, nie mogą stosować dawki produktu Simvastatin Bluefish większej niż 20 mg na dobę (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

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

U pacjentów z ostrymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), należy bardzo starannie rozważyć podawanie dawki większej niż 10 mg na dobę i jeśli jest to niezbędne, bardzo ostrożnie rozpocząć leczenie.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży (chłopcy w fazie II i powyżej wg. skali Tannera, dziewczęta przynajmniej 1 rok po rozpoczęciu miesiączkowania, w wieku 10-17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zalecana dawka początkowa wynosi zazwyczaj 10 mg symwastatyny raz na dobę, podawane wieczorem. Przed rozpoczęciem leczenia należy zalecić dzieciom i młodzieży stosowanie

standardowej diety zmniejszającej stężenie cholesterolu i utrzymywanie jej przez cały okres leczenia symwastatyną.

Zakres dawkowania wynosi od 10 mg do 40 mg, podawane raz na dobę; maksymalna dawka dobową wynosi 40 mg. Dawkę należy określić indywidualnie, na podstawie celu leczenia, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia u dzieci (patrz punkty 4.4 i 5.1). Dawkę należy dostosowywać w odstępach co 4 tygodnie lub dłuższych.

Doświadczenia dotyczące stosowania produktu leczniczego Simvastatin Bluefish u dzieci przed pokwitaniem są ograniczone.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Simvastatin Bluefish jest przeznaczony do stosowania doustnego. Produkt leczniczy Simvastatin Bluefish 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 laktacja (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), boceprewir, telaprewir, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon oraz produkty lecznicze zawierające kobicystat) (patrz punkt 4.4 i 4.5).
- Jednoczesne podawanie gemfibrozylu, cyklosporyny lub danazolu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną stosujących lomitapid przeciwwskazane jest stosowanie produktu leczniczego Simvastatin Bluefish w dawkach większych niż 40 mg na dobę (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Miopatia/rabdomioliza (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych)

Symwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, wywołuje niekiedy miopatię objawiającą się bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem, z towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) do ponad 10 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. Miopatia czasem przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek spowodowanej mioglobiniurią. Odnotowano bardzo rzadko przypadki zgonów. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii (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, w tym 24 747 pacjentów (około 60%) włączonych było do badań ze średnim okresem obserwacji trwającym przez co najmniej 4 lata, częstość występowania miopatii wynosiła około 0,03%, 0,08% i 0,61% przy dawce wynoszącej odpowiednio 20, 40 i 80 mg na dobę. W badaniach tych pacjenci byli pod ścisłą kontrolą oraz nie otrzymywali niektórych produktów leczniczych powodujących interakcje.

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów, u których wcześniej wystąpił zawał serca, leczonych symwastatyną w dawce 80 mg na dobę (średni okres obserwacji 6,7 lat) częstość występowania miopatii wynosiła około 1% w porównaniu do 0,02% u pacjentów, leczonych dawką 20 mg na dobę. Około

połowy przypadków miopatii wystąpiło w trakcie pierwszego roku leczenia. Częstość występowania miopatii w trakcie każdego, kolejnego roku leczenia wynosiła około 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 rodzajami leczenia opartymi na statynach o podobnej skuteczności w obniżaniu stężenia cholesterolu LDL. Dlatego produkt leczniczy Simvastatin Bluefish w dawce 80 mg należy stosować jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i z 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 przyjmujących 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 niżej *Środki zaradcze zmniejszające ryzyko wystąpienia miopatii spowodowanej interakcją produktów leczniczych* i 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 ChPL). 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 piątym, a najpóźniej po siódmym dniu.

Przed rozpoczęciem leczenia

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

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

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

- podeszły wiek (> 65 lat),
- 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, lek należy odstawić.

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

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

U pacjentów, u których zwiększono dawkę do 80 mg obserwowano większą częstość występowania miopatii (patrz punkt 5.1). Zaleca się okresowe badanie aktywności CK, co może być pomocne w rozpoznaniu subklinicznych przypadków miopatii. Jednakże, nie jest pewne, czy tego typu kontrola zapobiegnie wystąpieniu miopatii.

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

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

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

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy wzrasta również podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu, amlodypiny, werapamilu lub diltiazemu z pewnymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5). Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy, może zwiększyć się podczas jednoczesnego stosowania 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. neflinawirem), boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem oraz produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jeśli leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (substancjami 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 grejpfrutowego.

Przeciwwskazane jest stosowanie symwastatyny z gemfibrozylem (patrz punkt 4.3). Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii lub rabdomiolizy, nie należy przekraczać dawki 10 mg symwastatyny na dobę u pacjentów przyjmujących 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 rabdomiolizy (także prowadzących do śmierci) wśród pacjentów leczonych kwasem fusydowym w skojarzeniu ze statynami (patrz punkt 4.5). Pacjentowi trzeba zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości 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 ogólnoustrojowo 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 większych, niż 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 umiarkowany 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 2-5-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 and grazoprewiru) może prowadzić do zwiększenia stężeń symwastatyny w osoczu oraz do zwiększenia ryzyka miopatii; w związku z tym, w zależności od przepisanej dawki, konieczne może być dostosowanie dawki symwastatyny. Nie badano jednoczesnego

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

Rzadkie przypadki miopatii/rabdomiolizy związane były z jednoczesnym stosowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (≥ 1 g/na dobę). Każdy z tych produktów podawany w monoterapii może spowodować miopatię.

W badaniu klinicznym (mediana okresu obserwacji: 3,9 roku) z udziałem pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, z dobrze kontrolowanym poziomem cholesterolu LDL, przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg/dobę w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem w dawce 10 mg, nie stwierdzono zwiększenia korzystnego wpływu na układ krążenia po włączeniu niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę). Z tego względu, lekarze rozważający zastosowanie leczenia skojarzonego symwastatyną i niacyną (kwasem nikotynowym) lub lekami zawierającymi niacynę w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 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, tkliwości czy osłabienia siły mięśni, zwłaszcza w pierwszych miesiącach leczenia oraz w przypadku zwiększenia dawki któregośkolwiek 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 (≥ 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) rabdomiolizy podczas jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny) z daptomycyną. Należy zachować ostrożność przepisując inhibitory reduktazy HMG-CoA z daptomycyną, ponieważ każdy z tych produktów podawany w monoterapii może spowodować wystąpienie miopatii i (lub) rabdomiolizy. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Simvastatin Bluefish u pacjentów przyjmujących daptomycynę chyba, że korzyści z jednoczesnego podawania przewyższają ryzyko. Należy zapoznać się z informacją o daptomycynie w celu uzyskania dalszych informacji na temat wystąpienia ich potencjalnych interakcji z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny) oraz dalszych wskazówek dotyczących monitorowania. (Patrz punkt 4.5).

Wpływ na wątrobę

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

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

roku) w pierwszym roku leczenia. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz. U tych pacjentów należy niezwłocznie powtórzyć badania, a następnie przeprowadzać je częściej. Jeśli następuje dalsze zwiększanie aktywności aminotransferaz, zwłaszcza do wartości trzykrotnie większych od górnej granicy normy i utrzymuje się, lek należy odstawić. Należy zwrócić uwagę, że aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) może wywodzić się z tkanki mięśniowej, zatem zwiększenie aktywności AlAT wraz ze zwiększeniem aktywności CK może wskazywać na miopatię (patrz wyżej *Miopatia/rabdomioliza*).

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

Lek należy stosować ostrożnie u osób pijących znaczne ilości alkoholu.

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

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że statyny, jako grupa leków, powodują zwiększenie stężenia glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju cukrzycy w przyszłości, mogą prowadzić do wystąpienia hiperglikemii w stopniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Jednakże, korzyści ze zmniejszenia ryzyka dla układu naczyniowego po zastosowaniu statyny przeważają nad ryzykiem rozwoju cukrzycy i dlatego nie powinno być ono powodem przerwania leczenia statyną. U pacjentów z czynnikami ryzyka (glikemia na czczo 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększenie stężenia triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) należy monitorować stan kliniczny i parametry biochemiczne, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Śródmiąższowa choroba płuc

W badaniach klinicznych obserwowano przypadki choroby śródmiąższowej płuc po zastosowaniu niektórych statyn, w tym symwastatyny, szczególnie podczas długotrwałego podawania (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). W przypadku podejrzenia rozwoju choroby śródmiąższowej płuc u pacjenta, należy przerwać leczenie statyną.

Dzieci i młodzież

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem chłopców w fazie II i powyżej wg. skali Tannera i dziewcząt przynajmniej 1 rok po rozpoczęciu miesiączkowania oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania symwastatyny u pacjentów w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Profil działań niepożądanych u pacjentów leczonych symwastatyną był podobny do notowanego w grupie przyjmującej placebo. Nie badano dawek większych niż 40 mg u tych pacjentów. W tym ograniczonym, kontrolowanym badaniu klinicznym nie zanotowano wpływu na wzrost lub dojrzewanie płciowe u chłopców lub dziewcząt lub na długość cyklu menstruacyjnego u dziewcząt (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1). Młodzież płci żeńskiej powinna podczas leczenia symwastatyną stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.6). Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa podawania symwastatyny pacjentom w wieku <18 lat przez okres >48 tygodni, w związku z powyższym wpływ produktu na rozwój psychiczny, intelektualny i płciowy nie jest znany. Nie badano symwastatyny w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów młodszych niż 10 lat, pacjentów przed pokwitaniem oraz dziewczęta przed rozpoczęciem miesiączkowania.

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 Simvastatin Bluefish. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Simvastatin Bluefish zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją laktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego leku.

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) rabdomiolizy.

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

Ryzyko wystąpienia miopatii w tym rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania fibratów. Ponadto, interakcja farmakokinetyczna z gemfibrozylem powoduje zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu krwi (patrz poniżej „*Interakcje farmakokinetyczne*” i 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. Rzadkie przypadki miopatii/rabdomiolizy związane były z jednoczesnym stosowaniem symwastatyny i niacyny w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (≥ 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/rabdomioliza	
Leki wchodzące w interakcje	Zalecenia odnośnie przepisywania
<i>Silne inhibitory CYP3A4, np.:</i> Itrakonazol Ketokonazol Pozakonazol Worykonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir) Boceprewir Telaprewir	Przeciwwskazane do stosowania z symwastatyną.

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

Wpływ innych produktów leczniczych na symwastatynę

Interakcje dotyczące inhibitorów CYP3A4

Symwastatyna jest substratem cytochromu P450 3A4. Jednoczesne leczenie symwastatyną i silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4 zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy, na skutek zwiększenia stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu. Do takich inhibitorów cytochromu P450 3A4 należą: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, 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), boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonom oraz produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat, jak również gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem (patrz punkt 4.3). Jeśli leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (substancjami 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 lub diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Flukonazol

Obserwowano rzadkie przypadki rhabdomyolizy związane 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 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 stosowania kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm leżący u podłoża tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny, czy farmakokinetyczny, czy zarówno farmakodynamiczny, jak i farmakokinetyczny) jest jeszcze nieznan. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (także prowadzących do śmierci) wśród pacjentów leczonych takim skojarzeniem. W wyniku zastosowania takiego skojarzenia może dojść do wzrostu stężenia obu leków w osoczu.

U pacjentów, u których ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie symwastatyną należy przerwać na cały okres leczenia kwasem fusydowym. Patrz także punkt 4.4.

Amiodaron

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

Antagoniści kanałów wapniowych

- *Verapamil*

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

- *Diltiazem*

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

- *Amlodypina*

U pacjentów przyjmujących amlodypinę jednocześnie z symwastatyną występuje zwiększone ryzyko miopatii. W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z amlodypiną powoduje 1,6-krotne zwiększenie całkowitego narażenia na kwas symwastatyny. Dlatego też, dawka

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

Lomitapid

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

Umiarkowane inhibitory CYP3A4

U pacjentów stosujących jednocześnie symwastatynę, zwłaszcza w wyższych 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 zwiększonego stężenia kwasu symwastatyny w osoczu oraz zwiększonego 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)

Rzadkie przypadki miopatii/rabdomiolizy związane były z jednoczesnym stosowaniem symwastatyny i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę).

W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podanie jednorazowej dawki 2 g kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu z symwastatyną w dawce 20 mg powodowało nieznaczne zwiększenie AUC symwastatyny i kwasu symwastatyny oraz zwiększenie C_{max} kwasu symwastatyny w osoczu.

Sok grejpfrutowy

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

Kolchicyna

Notowano pojedyncze przypadki miopatii i rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania kolchicyny z symwastatyną u pacjentów z niewydolnością nerek. Zalecana jest ścisła kontrola kliniczna pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, stosujących leki w takim skojarzeniu.

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

Ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4, z tego względu u pacjentów przyjmujących długotrwałe ryfampicynę (np. w leczeniu gruźlicy) może wystąpić utrata skuteczności działania symwastatyny. W badaniach farmakokinetycznych u zdrowych ochotników jednoczesne podawanie z ryfampicyną powodowało zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) dla kwasu symwastatyny o 93%.

Wpływ symwastatyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

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

Doustne leki przeciwzakrzepowe

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Simvastatin Bluefish jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych z symwastatyną z udziałem kobiet ciężarnych. Obserwowano rzadkie przypadki występowania wad wrodzonych u dzieci, których matki w okresie ciąży leczone były inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Jednak, w analizie danych dotyczących około 200 ciężarnych, które były prospektywnie obserwowane w pierwszym trymestrze ciąży, a przyjmowały symwastatynę lub inny inhibitor reduktazy HMG-CoA o podobnej strukturze chemicznej, częstość występowania wad wrodzonych nie była większa od tej jaka występuje w ogólnej populacji. Liczba odnotowanych przypadków ciąży u kobiet przyjmujących symwastatynę była statystycznie wystarczająca, aby wykluczyć 2,5-krotny lub większy wzrost występowania wad rozwojowych płodów wobec ogólnej częstości występowania.

Chociaż nie ma dowodów świadczących, że przypadki wad wrodzonych u potomstwa pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Simvastatin Bluefish lub inny pokrewny inhibitor reduktazy HMG-CoA są różne od tych obserwowanych ogólnie w populacji, leczenie w okresie ciąży produktem leczniczym Simvastatin Bluefish 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 Simvastatin Bluefish nie może być stosowana u kobiet w ciąży, u kobiet planujących ciążę w najbliższym czasie lub tych, u których podejrzewana jest ciąża. Leczenie produktem leczniczym Simvastatin Bluefish 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 symwastatynę 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

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano zgodnie z następującą klasyfikacją: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), 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.

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.

Częstość nieznana: miastenia oczna.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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/żółtaczka.

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka, świąd, łysienie.

Bardzo rzadko: polekowe zmiany liszajowate.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Bardzo rzadko: zerwanie mięśni.

Nieznana: tendinopatia, czasami powikłana przerwaniem ścięgna, immunozależna miopatia martwicza**.

* w badaniach klinicznych miopatia występowała częściej u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg na dobę w porównaniu do pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg na dobę (odpowiednio 1% vs 0,02%) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

** 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.

Nieznana: zaburzenia wzrodu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: astenia.

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

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginowa, gamma-glutamylotranseptydaza (patrz punkt 4.4, *Wpływ na wątrobę*), podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności CK w surowicy (patrz punkt 4.4).

U pacjentów przyjmujących statyny, w tym produkt leczniczy Simvastatin Bluefish, zgłaszano przypadki zwiększenia 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.

W trakcie stosowania niektórych statyn obserwowano następujące działania niepożądane:

- Zaburzenia snu, w tym koszmary senne.
- Zaburzenia seksualne.
- Cukrzyce: częstość występowania będzie zależała od tego, czy występują lub nie czynniki ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększenie stężenia triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Dzieci i młodzież

W trwającym 48 tygodni badaniu z udziałem dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat (chłopcy w fazie II i powyżej wg skali Tannera, dziewczęta przynajmniej 1 rok po rozpoczęciu miesiączkowania) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n=175) profil bezpieczeństwa i tolerancji u pacjentów leczonych symwastatyną był podobny do notowanego w grupie przyjmującej placebo. Długoterminowy wpływ produktu na rozwój psychiczny, intelektualny i płciowy nie jest znany. Obecnie brak wystarczających danych dotyczących leczenia dłuższego niż 1 rok (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 181 C, 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; maksymalna przyjęta dawka to 3,6 g. U wszystkich pacjentów nastąpiło wyzdrowienie bez powikłań. Nie ma specyficznych metod leczenia w przypadku przedawkowania. Należy zastosować leczenie objawowe i inne wspomagające środki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory reduktazy HMG-CoA

Kod ATC: C10A A01

Mechanizm działania

Po podaniu doustnym, symwastatyna, będąca nieaktywnym laktonem, jest hydrolizowana w wątrobie do odpowiedniego beta-hydroksykwasu, który jest silnym inhibitorem reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Enzym ten katalizuje przemianę HMG-CoA w mewanolien. Jest to wczesny etap przemian prowadzących do powstawania cholesterolu. Ograniczenie tego procesu ma wpływ na szybkość syntezy cholesterolu.

Symwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia LDL-cholesterolu (LDL-C), zarówno w przypadkach gdy stężenie to jest podwyższone jak i prawidłowe. LDL składa się z protein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i jest katabolizowany głównie za pośrednictwem receptora LDL o bardzo wysokim powinowactwie. Mechanizm działania symwastatyny prowadzącego do zmniejszania stężenia LDL

może być wynikiem zarówno obniżenia stężenia cholesterolu VLDL (VLDL-C) jak i indukcji receptora LDL. Prowadzi to do zmniejszenia wytwarzania oraz zwiększonego katabolizmu LDL-C. W wyniku leczenia symwastatyną znacznie zmniejsza się stężenie apolipoproteiny B. Dodatkowo, symwastatyna powoduje niewielki wzrost stężenia HDL-C oraz zmniejszenie stężenia TG w osoczu. W wyniku tego stosunek całkowitego cholesterolu do HDL-C oraz LDL do HDL-C jest obniżony.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

W badaniu HPS (ang. Heart Protection Study), oceniono wpływ leczenia symwastatyną u 20 536 pacjentów (w wieku od 40 do 80 lat), z chorobą naczyń wieńcowych, inną zarostową chorobą tętnic lub cukrzycą, u których stwierdzono lub nie stwierdzono hiperlipidemii. W trakcie tego badania 10 269 pacjentów przyjmowało symwastatynę w dawce 40 mg/dobę i 10 267 pacjentów przyjmowało placebo przez okres wynoszący średnio 5 lat. Na początku badania stężenia LDL-C u 6 793 pacjentów (33%) były poniżej 116 mg/dl, u 5 063 pacjentów (25%) pomiędzy 116 mg/dl a 135 mg/dl, natomiast u 8 680 pacjentów (42%) powyżej 135 mg/dl.

W porównaniu z placebo leczenie symwastatyną w dawce 40 mg/dobę w znacznie zmniejszało ryzyko śmierci z powodu wszystkich przyczyn (1 328 [12,9%] u pacjentów leczonych symwastatyną, w porównaniu z 1 507 [14,7%] u pacjentów otrzymujących placebo; $p = 0,0003$); 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 przeszkońska angioplastyka balonowa) i rewaskularyzację naczyń obwodowych oraz naczyń innych niż wieńcowych, odpowiednio o 30% ($p < 0,0001$) i 16% ($p = 0,006$). Symwastatyna zmniejszała o 25% ($p < 0,0001$) ryzyko wystąpienia udaru, a do 30% zmniejszała ryzyko udaru z powodu niedokrwienia ($p < 0,0001$). Dodatkowo, w podgrupie pacjentów z cukrzycą, symwastatyna zmniejszała ryzyko rozwoju powikłań ze strony dużych naczyń krwionośnych, konieczność wykonania rewaskularyzacji naczyń obwodowych (zabiegi chirurgiczne lub angioplastyka), konieczność wykonania amputacji kończyn lub częstość wystąpienia owrzodzeń nóg o 21% ($p = 0,0293$). Proporcjonalne zmniejszenie częstości zdarzeń było podobne w każdej podgrupie badanych pacjentów, w tym również u pacjentów, u których nie stwierdzono choroby wieńcowej, ale u których stwierdzono schorzenia naczyń mózgowych lub tętnic obwodowych, w grupie kobiet i mężczyzn mających w momencie włączenia do badania mniej lub ponad 70 lat, z nadciśnieniem tętniczym lub bez oraz w szczególności u pacjentów, u których w momencie włączenia do badania stężenie cholesterolu LDL było niższe niż 3,0 mmol/l.

W badaniu 4S (ang. Scandinavian Simvastatin Survival Study), oceniono wpływ leczenia symwastatyną na całkowitą liczbę zgonów u 4 444 pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych, u których stężenie całkowitego cholesterolu w momencie rozpoczęcia badania zawierało się w przedziale 212 – 309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). W tym badaniu wielośrodkowym, z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, pacjenci z dławicą piersiową lub u których wcześniej wystąpił zawał serca, otrzymywali leczenie złożone z diety, standardowych leków i podawano im symwastatynę w dawce 20 mg – 40 mg/dobę ($n = 2 221$) albo placebo ($n = 2 223$) przez okres wynoszący średnio 5,4 lat. Symwastatyna zmniejszyła ryzyko zgonu o 30% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 3,3%). Ryzyko śmierci z powodu choroby naczyń wieńcowych zostało zredukowane o 42% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 3,5%). Symwastatyna zmniejszyła także ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych (zgon z powodu choroby wieńcowej wraz z potwierdzonym w trakcie hospitalizacji zawałem serca nie powodującym śmierci) o 34%. Ponadto, symwastatyna w znaczącym stopniu (o 28%) zmniejszyła ryzyko wystąpienia zakończonych śmiercią i nie powodujących śmierci zdarzeń ze strony naczyń mózgowych (udar i przemijające epizody niedokrwienia). Pomiędzy grupami nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy częstości występowania zgonów nie spowodowanych chorobami serca i naczyń.

W badaniu SEARCH (ang. The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) oceniano wpływ leczenia symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu do dawki 20 mg (średni okres obserwacji 6,7 lat) na poważne zdarzenia sercowo- naczyniowe (zgon z powodu choroby wieńcowej, zawał serca nie powodujący śmierci, procedury rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, udar mózgu zakończony śmiercią i nie powodujący śmierci, procedury rewaskularyzacji naczyń obwodowych) oceniano u 12 064 pacjentów u których wcześniej wystąpił zawał serca.

Pomiędzy grupami nie stwierdzono istotnej różnicy dotyczącej częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo- naczyniowych: symwastatyna w dawce 20 mg (n=1 553; 25,7%) vs symwastatyna w dawce 80 mg (n=1 477; 24,5%); RR 0,94, 95% CI: 0,88-1,01. Obserwowana w trakcie badania bezwzględna różnica dotycząca stężenia cholesterolu-LDL pomiędzy dwiema grupami wynosiła 0,35±0,01 mmol/l. Profil bezpieczeństwa w obydwu grupach był podobny, z wyjątkiem częstości występowania miopatii wynoszącej około 1% u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg w porównaniu do 0,02% u pacjentów, którym podawano symwastatynę w dawce 20 mg. Około połowy przypadków miopatii wystąpiło w trakcie pierwszego roku leczenia. Częstość występowania miopatii w trakcie każdego, kolejnego roku leczenia wynosiła około 0,1%.

Pierwotna hipercholestrolemia 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 hipercholestrolemią, obserwowano średnie zmniejszenie stężenia LDL-C o 30, 38, 41 i 47%. W badaniach pacjentów ze złożoną (mieszaną) hiperlipidemią, którzy otrzymywali symwastatynę w dawkach 40 i 80 mg, mediana zmniejszenia stężenia triglicerydów wynosiła odpowiednio 28 i 33% (placebo: 2%), średni wzrost stężenia HDL-C odpowiednio 13 i 16% (placebo: 3%).

Dzieci i młodzież

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, 175 pacjentów (99 chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tannera i 76 dziewcząt przynajmniej 1 rok po rozpoczęciu miesiączkowania) w wieku 10-17 lat (średni wiek 14,1 lat) z heterozygotyczną hipercholestrolemią rodzinną (heFH) randomizowano do grupy otrzymującej przez 24 tygodnie symwastatynę lub placebo (badanie podstawowe). Kryteria włączenia do tego badania obejmowały wyjściowe stężenie cholesterolu-LDL pomiędzy 160 a 400 mg/dl i stężenie cholesterolu-LDL > 189 mg/dl u co najmniej jednego z rodziców. Dawka symwastatyny (raz na dobę, wieczorem) przez pierwsze 8 tygodni wynosiła 10 mg, przez kolejne 8 tygodni 20 mg, a następnie 40 mg. Podczas trwającej 24 tygodnie przedłużonej fazy badania 144 pacjentów kontynuowało leczenie otrzymując symwastatynę w dawce 40 mg lub placebo.

Symwastatyna powodowała znamienne zmniejszenie stężenia cholesterolu-LDL, triglicerydów i apolipoproteiny B. Wyniki uzyskane po wydłużeniu badania do 48 tygodni były podobne wyników uzyskanych w badaniu podstawowym.

Podczas fazy badania trwającej 24 tygodnie średnie osiągnięte stężenie cholesterolu-LDL w grupie symwastatyny podawanej w dawce 40 mg wynosiło 124,9 mg/dl (zakres od 64 mg/dl do 289 mg/dl) w porównaniu do 207,8 mg/dl (zakres od 127,8 mg/dl do 334 mg/dl) w grupie placebo.

Po 24 tygodniach leczenia (dawki zwiększane od 10, 20 do 40 mg na dobę w odstępach 8-tygodniowych), symwastatyna zmniejszała średnie stężenie LDL-C o 36,8% (placebo: zwiększenie o 1,1% od wyjściowego), ApoB o 32,4% (placebo: 0,5%) i średnie stężenia TG o 7,9% (placebo: 3,2%) oraz zwiększała średnie stężenie HDL-C o 8,3% (placebo: 3,6%). Wpływ symwastatyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe u dzieci z heterozygotyczną hipercholestrolemią rodzinną nie jest znany.

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa dawek większych niż 40 mg u dzieci z heterozygotyczną hipercholestrolemią rodzinną. Nie ustalono skuteczności długoterminowego podawania symwastatyny w wieku dziecięcym na umieralność i chorobowość 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 oceniano u dorosłych pacjentów. Dane dotyczące właściwości farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży są niedostępne.

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

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

Dystrybucja

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

Eliminacja

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

Po podaniu doustnym znakowanej symwastatyny, w ciągu 96 godzin 13% dawki jest 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 czynnie wychwytywany przez hepatocyty przez nośnik OATP1B1.

Symwastatyna jest substratem transportera pompy lekowej BCRP.

Szczególne grupy pacjentów

Polimorfizm genu SLCO1B1

U nosicieli allelu c.521T>C genu SLCO1B1 aktywność nośnika OATP1B1 jest mniejsza. Średnia ekspozycja (AUC) na najważniejszy aktywny metabolit, kwas symwastatyny wynosi 120% u heterozygotycznych nosicieli (CT) allelu C i 221% u nosicieli homozygotycznych (CC) w stosunku do wartości występujących u 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 zwiększonego ryzyka występowania 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

Rdzeń tabletki:

Butylohydroksyanizol (E 320)
Kwas askorbowy
Kwas cytrynowy jednowodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry Pink 20A54211:

Hypromeloz 6 cP
Hydroksypropyloceluloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Każdy niewykorzystany produkt lub zużyty materiał medyczny należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bluefish Pharmaceuticals AB, P.O. Box 49013, 100 28 Stockholm, Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15820

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 lipca 2009 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 lipca 2012 r.

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

24/03/2026