CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simvastatin Aurovitas, 20 mg, tabletki powlekane
Simvastatin Aurovitas, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna
Każda tabletka powlekana Simvastatin Aurovitas 20 mg zawiera 20 mg symwastatyny.
Jedna tabletka zawiera 140 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletka powlekana Simvastatin Aurovitas 40 mg zawiera 40 mg symwastatyny.
Jedna tabletka zawiera 280 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Simvastatin Aurovitas, 20 mg: Tabletki powlekane barwy jasnoróżowej, okrągłe [o średnicy 8,1 mm], dwuwypukłe, z wygrawerowaną literą SI po jednej stronie i cyframi 20 po drugiej.

Simvastatin Aurovitas, 40 mg: Tabletki powlekane barwy różowej, okrągłe [o średnicy 10,1 mm] dwuwypukłe, z wygrawerowaną literą SI po jednej stronie i cyframi 40 po drugiej.

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 niefarmakologiczne leczenie (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.

Leczenie rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii (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 podawane doustnie raz na dobę, , 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 jest zalecana wyłącznie dla pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, którzy nie osiągnęli docelowego poziomu przy leczeniu mniejszymi dawkami i kiedy spodziewane korzyści są większe niż potencjalne ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Hipercholesterolemia
Pacjent powinien stosować standardową niskocholesterolową dietę, którą należy kontynuować podczas leczenia produktem Simvastatin Aurovitas . 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 symwastatyny to 40 mg raz na dobę, wieczorem. W tej grupie pacjentów, Simvastatin Aurovitas 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 Aurovitas , dawka symwastatyny nie powinna 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 Aurovitas 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 Aurovitas 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.

U pacjentów przyjmujących jednocześnie z produktem Simvastatin Aurovitas fibraty inne niż gemfibrozyl (patrz punkt 4.3) lub fenofibrat dawka produktu Simvastatin Aurovitas nie powinna przekraczać 10 mg na dobę. Pacjenci przyjmujący jednocześnie z produktem Simvastatin Aurovitas amiodaron, amlodypinę, werapamil lub diltiazem, lub produkty zawierające elbaswir lub grazoprewir, nie mogą stosować dawki produktu Simvastatin Aurovitas 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 ostrą niewydolnością 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.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku
Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież
Dla dzieci i młodzieży (chłopcy w drugiej fazie rozwoju wg. skali Tannera lub powyżej i dziewczęta co najmniej rok od czasu wystąpienia pierwszej miesiączki, w wieku 10-17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę przyjmowana

wieczorem. Przed rozpoczęciem leczenia dzieci i młodzież powinni stosować standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu oraz kontynuować tą dietę podczas leczenia symwastatyną.

Zalecany zakres dawkowania wynosi od 10 mg do 40 mg symwastatyny na dobę, maksymalna zalecana dawka to 40 mg na dobę. Dawki należy dostosowywać indywidualnie zgodnie z zalecanym celem terapii według zaleceń dotyczących leczenia dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.4 i 5.1). Dawkę należy dostosowywać w odstępach 4 tygodni lub dłuższych.

Doświadczenie dotyczące stosowania symwastatyny u dzieci przed osiągnięciem dojrzałości płciowej jest ograniczone.

Sposób podawania
Symwastatyna jest przeznaczona do podawania doustnego. Symwastatynę można podawać w pojedynczej dawce wieczorem.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynnąlub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna choroba wątroby lub utrzymujące się, niewyjaśnione zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (środków zwiększających AUC
- 5-krotnie lub więcej) (np. itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, worykonazolu, inhibitorów proteazy wirusa HIV, (np. nelfinawiru), boceprewiru, telaprewiru, erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny, nefazodonu oraz produktów leczniczych zawierających kobicystat) (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Jednoczesne podawanie lomitapidu z dawką produktu leczniczego Simvastatin Aurovitas większą niż 40 mg u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HoFH) (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Miopatia/rabdomioliza (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych)
Symwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, wywołuje niekiedy miopatię objawiającą się bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem, z towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) do ponad 10 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. Miopatia czasem przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek spowodowanej mioglobinurią. Odnotowano bardzo rzadko przypadki zgonów. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii (np. podwyższone stężenia symwastatyny i kwasu symwastatyny w osoczu), którego przyczyną częściowo mogą być wywołujące interakcje produkty lecznicze, które zakłócają metabolizm symwastatyny i (lub) szlaki transporterów (patrz punkt 4.5).

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA ryzyko wystąpienia miopatii/ rabdomiolizy jest uzależnione od wielkości stosowanych dawek. Podczas badań klinicznych, w których 41 413 pacjentów poddano leczeniu symwastatyną, 24 747 (w przybliżeniu 60%) pacjentów włączonych do badań o średnim okresie kontrolnym trwającym co najmniej 4 lat, częstość występowania miopatii wynosiła 0,03%, 0,08% oraz 0,61% przy dawkach odpowiednio 20, 40 i 80 mg/dobę. Podczas tych badań pacjenci byli pod ścisłą kontrolą i nie otrzymywali niektórych leków powodujących interakcje.

W badaniach klinicznych, w których pacjenci z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie otrzymywali symwastatynę w dawce 80 mg/dobę (średni okres 6,7 lat), częstość wystąpienia miopatii wynosiła w

przybliżeniu 1,0%, natomiast u pacjentów leczonych dawką 20 mg/dobę wynosiła ona 0,02%. W przybliżeniu połowa przypadków miopatii miała miejsce w czasie pierwszego roku stosowania leku. Częstość wystąpienia miopatii w trakcie każdego kolejnego roku leczenia wynosiła w przybliżeniu 0,1% (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Ryzyko wystąpienia miopatii jest większe u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu do leczenia opartego na innych statynach z podobną skutecznością w zmniejszaniu stężenia cholesterolu LDL-C. Dlatego też produkt Simvastatin Aurovitas w dawce 80 mg należy stosować wyłącznie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, u których nie osiągnięto wyznaczonego celu leczenia przy zastosowaniu mniejszych dawek i kiedy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. U pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 80 mg, którzy wymagają stosowania produktu leczniczego wchodzącego w interakcję z symwastatyną, należy rozważyć obniżenie dawki symwastatyny lub zastosowanie leczenia opartego na statynie, o mniejszym ryzyku interakcji lekowych (patrz poniżej „Środki zaradcze mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia miopatii spowodowanej interakcją produktów leczniczych" i punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

W badaniu klinicznym, w którym pacjentów z grupy wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych leczono simwastatyną w dawce 40 mg na dobę (mediana obserwacji 3,9 roku), częstość występowania miopatii wynosiła około 0,05% dla pacjentów populacji niechińskiej (n = 7367) w porównaniu z 0,24% dla pacjentów populacji chińskiej (n = 5468). Mimo że tylko grupa chińska spośród populacji azjatyckiej była oceniana w tym badaniu klinicznym, należy zachować ostrożność, przepisując symwastatynę pacjentom populacji azjatyckiej i należy wprowadzić najmniejszą konieczną dawkę.

Zmniejszona aktywność białek transportujących
Zmniejszona aktywność wątrobowych białek transportujących OATP (polipeptydy transportujące aniony organiczne; organic anion transporting polypeptides) może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na symwastatynę, co może skutkować zwiększonym ryzykiem miopatii i rabdomiolizy. Zmniejszona aktywność tych białek może wystąpić wskutek stosowania leków hamujących ich aktywność (np. cyklosporyna) lub u pacjentów będących nosicielami genotypu SLCO1B1 c.521T>C.

Pacjenci będący nosicielami allelu c.521T>C genu SLCO1B1, kodującego mniej aktywne białko OATP1B1, mają zwiększoną ekspozycję na symwastatynę oraz zwiększone ryzyko miopatii. Ogólnie bez wykonywania badań genetycznych, ryzyko wystąpienia miopatii związanej ze stosowaniem wysokiej dawki symwastatyny (80 mg) wynosi 1%. Na podstawie wyników badania SEARCH, homozygotyczni nosiciele allelu C (zwani również CC), leczeni symwastatyną w dawce 80 mg, mieli 15% ryzyko wystąpienia miopatii w ciągu jednego roku, podczas gdy u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) ryzyko to wynosiło 1,5%. Takie samo ryzyko u pacjentów posiadających najczęściej występujący genotyp (TT) wynosi 0,3% (patrz punkt 5.2). Jeśli jest to możliwe, należy rozpatrzeć konieczność wykonania badań genetycznych w celu wykrycia obecności allelu C przed zaleceniem stosowania symwastatyny w dawce 80 mg jako element oceny korzyści i ryzyka, a wysokie dawki symwastatyny nie powinny być stosowane u osób posiadających genotyp CC. Należy jednak pamiętać, że niewystępowanie genotypu CC nie wyklucza ryzyka wystąpienia miopatii.

Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej
Aktywność kinazy kreatynowej (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku fizycznym lub jeśli istnieją jakiekolwiek 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:

- pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat),
- kobiety,
- 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. Immunemediated necrotizing myopathy, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

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.

Wyższy współczynnik zapadalności na miopatię został zaobserwowany u pacjentów przyjmujących miareczkowane dawki 80 mg (patrz punkt 5.1). Zaleca się okresowe oznaczanie aktywności CK, jako iż może się to okazać się pomocne w identyfikacji subklinicznych przypadków miopatii. Jakkolwiek nie ma pewności, że poprzez takie monitorowanie można zapobiec 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 wystąpienia miopatii oraz rabdomiolizy znacząco wzrasta przy jednoczesnym stosowaniu symwastatyny z silnymi inhibitorami CYP3 A4 (takimi jak: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, erytromycyna, klarytomycyna, telitromycyna, inhibitorów proteazy wirusa HIV [np. nelfinawir], boceprewir, telaprewir, nefazodon, produkty lecznicze zawierające kobicystat), jak również

gemfibrozyl, cyklosporyna i danazol. Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ryzyko wystąpienia miopatii oraz rabdomiolizy także wzrasta przy jednoczesnym stosowaniu amiodaronu, amlodypiny, werapamilu lub diltiazemu z pewnymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5). Ryzyko wystąpienia miopatii, włączając rabdomiolizę, może zwiększyć się poprzez jednoczesne stosowanie kwasu fusydowego ze statynami (patrz punkt 4.5). U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną ryzyko to może ulegać zwiększeniu w wyniku jednoczesnego stosowania symwastatyny z lomitapidem.

W konsekwencji, w odniesieniu do inhibitorów CYP3 A4, jednoczesne stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem oraz produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5). W razie konieczności zastosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (leków, które zwiększają AUC około 5-krotnie lub więcej), należy odstawić symwastatynę (oraz rozważyć zastosowanie innej statyny) na czas leczenia wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Ponadto należy zachować ostrożność przy jednoczesnym przyjmowaniu z symwastatyną innych, słabszych inhibitorów CYP3A4: flukonazolu, werapamilu, diltiazemu (patrz punkty 4.2 i 4.5). Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia symwastatyną.

Stosowanie symwastatyny jednocześnie z gemfibrozylem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Z powodu zwiększonego ryzyka miopatii i rabdomiolizy, nie należy zwiększać dawki symwastatyny powyżej 10 mg na dobę u pacjentów przyjmujących symwastatynę jednocześnie z innymi fibratami, oprócz fenofibratu (patrz punkt 4.2 i 4.5).

Nie należy stosować symwastatyny jednocześnie z ogólnoustrojowo podawanym kwasem fusydowym lub w ciągu 7 dni od zakończenia stosowania kwasu fusydowego. W przypadku konieczności stosowania kwasu fusydowego ogólnoustrojowo u pacjenta należy przerwać leczenie statyną na czas trwania leczenia kwasem fusydowym. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym zakończone zgonem) u pacjentów przyjmujących jednocześnie symwastatynę i kwas fusydowy (patrz punkt 4.5). Pacjenta należy poinformować o konieczności niezwłocznego zgłoszenia się po pomoc medyczną w przypadku osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni.

Leczenie statyną można wznowić po upływie 7 dni od przyjęcia ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego, np. w ramach leczenia ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie symwastatyny i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych, pod ścisłym nadzorem lekarza.

Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach większych niż 20 mg na dobę z amiodaronem, amlodypiną, werapamilem lub diltiazem. U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HoFH) należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawce większej niż 40 mg z lomitapidem (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

U pacjentów przyjmujących jednocześnie z symwastatyną inne produkty lecznicze określone jako umiarkowanie hamujące CYP3A4, zwłaszcza w przypadku wyższych dawek symwastatyny, może zwiększyć się ryzyko miopatii. W przypadku jednoczesnego stosowania symwastatyny z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (lekiem, zwiększającym AUC około 5-krotnie lub więcej), może być konieczne dostosowanie dawki. Jeśli stosowane są pewne substancje mające umiarkowany 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 będących

inhibitorami BCRP (np. elbaswiru i grazoprewiru) może prowadzić do zwiększenia stężeń symwastatyny w osoczu i zwiększonego 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 symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę (patrz punkt 4.5).

Rzadkie przypadki wystąpienia miopatii/rabdomiolizy powiązane były z jednoczesnym przyjmowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach zwykle stosowanych w celu zmniejszenia stężenia lipidów (≥1 g/dobę), z których każdy podany oddzielnie może powodować miopatię.

W badaniu klinicznym (mediana obserwacji 3,9 roku) z udziałem pacjentów z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych oraz z dobrze kontrolowanym stężeniem LDL-C dla symwastatyny w dawce 40 mg na dobę, z ezetymibem w dawce 10 mg lub bez, nie odnotowano zwiększenia korzyści na układ sercowo-naczyniowy z produktami zawierającymi niacynę w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥1 g/dobę). Dlatego też lekarze rozważający wprowadzenie terapii skojarzonej symwastatyną i niacyną (kwasem nikotynowym) lub produktami zawierającymi niacynę w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥1 g/dobę) powinni starannie określić płynące z takiej terapii potencjalne korzyści i ryzyko oraz ściśle monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni, zwłaszcza podczas pierwszych miesięcy terapii i podczas zwiększania dawek któregokolwiek z tych produktów leczniczych.

Ponadto, w tym badaniu częstość występowania miopatii wynosiła około 0,24% u pacjentów pochodzenia chińskiego przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg albo ezetymib z symwastatyną odpowiednio w dawkach 10 i 40 mg w porównaniu z 1,24% w przypadku pacjentów pochodzenia chińskiego przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg albo ezetymib z symwastatyną odpowiednio w dawkach 10 i 40 mg jednocześnie z kwasem nikotynowym o zmodyfikowanym uwalnianiu i laropiprantem odpowiednio w dawkach 2000 mg i 40 mg. Jednoczesne stosowanie symwastatyny z produktami zawierającymi niacynę (kwas nikotynowy) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥1 g/dobę) nie jest zalecane u pacjentów pochodzenia azjatyckiego, mimo że w grupie pacjentów pochodzenia azjatyckiego w tym badaniu oceniana była tylko grupa pacjentów pochodzenia chińskiego, ponieważ w tej grupie ryzyko wystąpienia miopatii jest większe niż u pacjentów niepochodzących z Chin.

Acypimoks ma budowę zbliżoną do niacyny. Toksyczny wpływ acypimoksu może być podobny do niacyny, chociaż nie był badany pod tym względem.

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

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 Aurovitas 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 w surowicy. U tych pacjentów należy niezwłocznie powtórzyć badania, a następnie przeprowadzać je częściej. Jeśli następuje dalsze zwiększanie aktywności aminotransferaz, zwłaszcza do wartości trzykrotnie większych od górnej granicy normy i utrzymuje się, lek należy odstawić. Należy pamiętać, że AlAT może pochodzić od mięśni, dlatego jeśli AlAT rośnie z CK to może to wskazywać na miopatię (patrz powyżej: Miopatia/Rabdomioliza).

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów przyjmujących statyny, w tym symwastatynę, zgłaszano rzadkie przypadki niewydolności wątroby bez skutku śmiertelnego i zakończone zgonem. Jeśli podczas leczenia produktem Simvastatin Aurovitas wystąpi ciężkie uszkodzenie wątroby dające objawy kliniczne i (lub) hiperbilirubinemia lub żółtaczka, należy niezwłocznie przerwać leczenie. Jeżeli nie można określić innej przyczyny zaburzeń, nie należy wznawiać leczenia produktem Simvastatin Aurovitas.

Produkt należy stosować ostrożnie u osób pijących znaczne ilości alkoholu.

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

Cukrzyca
Niektóre dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

Śródmiąższowa choroba płuc
Zgłoszono przypadki wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc podczas stosowania niektórych statyn, łącznie z symwastatyną, zwłaszcza w terapii długoterminowej (patrz punkt 4.8). Zgłaszane dolegliwości mogą obejmować: duszność, kaszel nieproduktywny i pogorszenie się ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata wagi i gorączka). Jeśli u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, terapia statyną powinna zostać przerwana.

Dzieci i młodzież
Badania skuteczności i bezpieczeństwa oceniano w grupie pacjentów w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem chłopców w drugiej fazie rozwoju lub powyżej wg. skali Tannera i dziewcząt co najmniej rok od czasu wystąpienia pierwszej miesiączki. Profil działań niepożądanych u pacjentów leczonych symwastatyną

oraz tych leczonych placebo był na ogół podobny. **Nie przeprowadzano badań z zastosowaniem dawki większej niż 40 mg w tej populacji.** W tym ograniczonym kontrolowanym badaniu nie stwierdzono zauważalnego wpływu na wzrost lub dojrzewanie płciowe nastoletnich chłopców i dziewcząt oraz na długość cyklu miesiączkowego u dziewcząt (patrz punkt 4.2, 4.8. i 5.1). Powinno się udzielić porady w sprawie odpowiednich metod zapobiegania ciąży nastolatkom w trakcie leczenia symwastatyną (patrz punkt 4.3 i 4.6). Nie prowadzono badań skuteczności i bezpieczeństwa w okresie leczenia dłuższym niż 48 tygodni u pacjentów poniżej 18 lat, stąd długotrwały wpływ na dojrzewanie fizyczne, psychiczne i płciowe nie jest znany. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania symwastatyny u pacjentów poniżej 10 lat, u dzieci przed okresem dojrzewania oraz u dziewczynek przed pierwszą miesiączką.

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

4.5. Interakcje z innymi lekami 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* oraz punkty 4.3 i 4.4). Nie ma dowodów, że ryzyko wystąpienia miopatii podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny i fenofibratu jest większe niż łączne ryzyko stosowania każdego z tych produktów osobno. Nie ma dostępnych danych z zakresu farmakokinetyki i monitorowania bezpieczeństwa stosowania dotyczących innych fibratów. Rzadkie przypadki wystąpienia miopatii/rabdomiolizy były związane z jednoczesnym przyjmowaniem symwastatyny z niacyną w dawkach modyfikujących 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/rabdomiolizy

Leki wchodzące w interakcje	**Zalecenia odnośnie przepisywania**
Silne inhibitory CYP3A4: Itrakonazol Ketokonazol	Przeciwwskazane do stosowania z symwastatyną

Pozakonazol Worykonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir) Boceprewir Telaprewir Nefazodon Kobicystat Cyklosporyna Danazol Gemfibrozyl	
Inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu)	Nie stosować dawki większej niż 10 mg symwastatyny na dobę.
Kwas fusydowy	Jednoczesne stosowanie z symwastatyną nie jest zalecane.
Niacyna (kwas nikotynowy ≥ 1 g/dzień)	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 hipercholesterolemią rodzinną (HoFH) dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 40 mg na dobę.
Daptomycyna	Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania symwastatyny u pacjentów przyjmujących daptomycynę chyba, że korzyści z jednoczesnego podawania przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.4)
Sok grejpfrutowy	Unikać picia soku grejpfrutowego podczas stosowania symwastatyny.
Palbocyklib	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z symwastatyną.
Rybocyklib	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z symwastatyną.

Wpływ innych produktów leczniczych na symwastatynę

Interakcje z inhibitorami CYP3A4

Symwastatyna jest substratem cytochromu P450 3A4. Jednoczesne leczenie symwastatyną i silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4 zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy, na skutek zwiększenia stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu. Do takich inhibitorów cytochromu P450 3A4 należą: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir) boceprewir, telaprewir, nefazodon i 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 symwastatyny.

Stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem oraz produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat jest przeciwwskazane. W razie konieczności zastosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (leków, które zwiększają AUC około 5-krotnie lub więcej), należy odstawić symwastatynę (i rozważyć podanie innego rodzaju statyny) na czas leczenia. Należy zachować ostrożność podczas podawania symwastatyny z innymi, słabszymi inhibitorami CYP3A4: flukonazolem, werapamilem lub diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

Cyklosporyna
Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z symwastatyną, Dlatego stosowanie z cyklosporyną jest przeciwwskazane. Mimo niepełnego zrozumienia mechanizmu reakcji wykazano, że cyklosporyna zwiększa AUC inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie AUC kwasu symwastatyny jest prawdopodobnie częściowo spowodowane hamowaniem CYP3A4 i (lub) OATP1B1.

Danazol
Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone przy jednoczesnym podawaniu danazolu z symwastatyną, 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 podawania ogólnoustrojowego kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm stanowiący podłoże tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny, czy farmakokinetyczny, czy zarówno farmakodynamiczny jak i farmakokinetyczny) jest jeszcze nieznany. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym zakończonych zgonem) u pacjentów leczonych takim skojarzeniem. W wyniku zastosowania takiego skojarzenia może dojść do wzrostu stężenia obu leków w osoczu.

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

Amiodaron
Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone poprzez jednoczesne przyjmowanie amiodaronu z symwastatyną (patrz punkt 4.4). W trwających badaniach klinicznych zanotowano wystąpienie miopatii u 6% pacjentów otrzymujących amiodaron i symwastatynę w dawce 80 mg. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę u pacjentów otrzymujących jednocześnie amiodaron.

Antagoniści kanału wapniowego
Werapamil
Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone poprzez jednoczesne przyjmowanie werapamilu z dawkami 40 mg lub 80 mg symwastatyny (patrz punkt 4.4). W badaniach

farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z werapamilem powodowało 2,3-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny, prawdopodobnie częściowo spowodowany hamowaniem CYP3A4. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie amiodaron lub werapamil.

Diltiazem
Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone poprzez jednoczesne przyjmowanie diltiazemu z dawką 80 mg symwastatyny (patrz punkt 4.4 W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie diltiazemu powodowało 2,7-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny, prawdopodobnie spowodowany hamowaniem CYP3A4. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę u pacjentów otrzymujących równocześnie diltiazem.

Amlodypina
Pacjenci poddani leczeniu amlodypiną przy jednoczesnym stosowaniu symwastatyny wykazują zwiększone ryzyko zapadalności na miopatię. W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie amlodypiny powodowało 1,6-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę u pacjentów otrzymujących równocześnie amlodypinę.

Lomitapid
Ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy może być zwiększone przy jednoczesnym stosowaniu lomitapidu i symwastatyny (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dlatego też, u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HoFH), dawka symwastatyny nie może być wyższa niż 40 mg na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze zawierające lomitapid.

Umiarkowane inhibitory CYP3A4
U pacjentów przyjmujących jednocześnie z symwastatyną inne produkty lecznicze określone, jako umiarkowanie hamujące CYP3A4, zwłaszcza w przypadku wyższych dawek symwastatyny, może zwiększyć się ryzyko miopatii (patrz punkt 4).

Inhibitory białka transportującego OATP1B1
Kwas symwastatyny jest substratem białka transportującego OATP1B1. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami białka transportującego OATP1B1 może prowadzić do zwiększenia stężenia kwasu symwastatyny w osoczu oraz zwiększyć ryzyko miopatii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Inhibitory białka warunkującego oporność na raka piersi (BCRP)
Jednoczesne podawanie produktów leczniczych będących inhibitorami BCRP, w tym produktów 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 wystąpienia miopatii/rabdomiolizy były związane z jednoczesnym przyjmowaniem symwastatyny z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥1 g/dobę). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie pojedynczej 2 g dawki kwasu nikotynowego w postaci o przedłużonym uwalnianiu i symwastatyny w dawce 20 mg powodowało umiarkowany wzrost AUC symwastatyny i kwasu symwastatyny oraz C_{max} stężeń 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
Istnieją doniesienia o wystąpieniu miopatii i rabdomiolizy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jednocześnie przyjmujących kolchicynę i symwastatynę. Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjentów przyjmujących równocześnie te leki.

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

Ryfampicyna
Ponieważ ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4, u pacjentów długotrwale leczonych ryfampicyną (np. leczonych z powodu gruźlicy) może wystąpić spadek skuteczności symwastatyny. W badaniach farmakokinetyki u zdrowych ochotników pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (AUC) dla kwasu symwastatyny zmniejszyło się o 93% przy jednoczesnym stosowaniu ryfampicyny.

Wpływ symwastatyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych
Symwastatyna nie wpływa hamująco na cytochrom P450 3A4. Dlatego też nie przypuszcza się, aby symwastatyna wpływała na stężenie w cytoplazmie substancji metabolizowanych z udziałem cytochromu 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 Simvastatin Aurovitas o jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych z symwastatyną z udziałem kobiet ciężarnych. Obserwowano rzadkie przypadki występowania wad wrodzonych u dzieci, których matki w okresie ciąży leczone były inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Jednak, w analizie danych dotyczących około 200 ciężarnych, które były prospektywnie obserwowane w pierwszym trymestrze ciąży, a przyjmowały symwastatynę lub inny inhibitor reduktazy HMG-CoA o podobnej strukturze chemicznej, częstość występowania wad

wrodzonych nie była większa od tej jaka występuje w ogólnej populacji. Liczba odnotowanych przypadków ciąży u kobiet przyjmujących symwastatynę była statystycznie wystarczająca, aby wykluczyć 2,5-krotny lub większy wzrost występowania wad rozwojowych płodów wobec ogólnej częstości występowania. Chociaż nie ma dowodów świadczących, że przypadki wad wrodzonych u potomstwa pacjentów przyjmujących symwastatynę lub inny pokrewny inhibitor reduktazy HMG-CoA są różne od tych obserwowanych ogólnie w populacji, leczenie symwastatyną w okresie ciąży może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżyca jest chorobą przewlekłą i przerwanie leczenia zmniejszającego stężenie lipidów podczas ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii. Z tego względu, nie wolno stosować leku Simvastatin Aurovitas u kobiet, które są w ciąży, starają się zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Należy przerwać przyjmowanie leku Simvastatin Aurovitas na czas ciąży lub dopóki nie zostanie potwierdzone, że 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 Simvastatin Aurovitas 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 obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Simvastatin Aurovitas 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 rzadko 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 4 444 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 w dawce 40 mg 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% u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg. Zwiększenie aktywności aminotransferaz (więcej niż trzykrotnie powyżej górnej granicy uznanej za prawidłową, potwierdzone powtórnym badaniem) wystąpiło

u 0,21% pacjentów (n = 21) leczonych symwastayną w dawce 40 mg, w porównaniu do 0,09% pacjentów (n = 9) otrzymujących placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowana jest na podstawie następującej klasyfikacji:

Bardzo często (>1/10), często (≥1/100, <1/10), niezbyt często (≥1/1000, < 1/100),
rzadko (≥ 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 psychiczne
Bardzo rzadko: bezsenność
Nieznana: depresja

Zaburzenia układu nerwowego
Rzadko: ból głowy, parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa.
Bardzo rzadko: upośledzenie 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 pkt. 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: śmiertelna i niezakończona zgonem niewydolność wątroby

Zaburzenia układu immunologicznego
Bardzo rzadko: anafilaksja

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Rzadko: wysypka, świąd, łysienie
Bardzo rzadko: osutka liszajowata

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
Rzadko*:* miopatia* (w tym zapalenie mięśni), rabdomioliza z ostrą niewydolnością nerek lub bez (patrz punkt 4.4), bóle mięśni, kurcze mięśni

* W badaniu klinicznym miopatia występowała często u pacjentów leczonych symwastatyną 80 mg/dobę w porównaniu do pacjentów leczonych dawką 20 mg/dobę (odpowiednio 1,0% do 0,02%) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Bardzo rzadko: pęknięcie mięśni

Nieznana: tendinopatia czasami powikłana zerwaniem ścięgna, zerwanie ścięgna, immunozależna miopatia martwicza **

** Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (IMNM) – miopatii autoimmunologicznej, w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami; biopsja mięśni wykazuje martwiczą miopatię bez istotnego zapalenia; poprawa następuje w wyniku stosowania leków immunosupresyjnych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:
Nieznana*:* zaburzenia erekcji
Bardzo rzadko: ginekomastia

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.

Wyniki badań laboratoryjnych:
Rzadko: wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa, gamma-glutamylotranspeptydaza) (patrz punkt 4.4 „Wpływ leczenia na czynność wątroby"), podwyższone stężenie zasadowej fosfatazy; wzrost aktywności CK w surowicy (patrz punkt 4.4).

U pacjentów przyjmujących statyny, w tym Simvastatin Aurovitas, zgłaszano przypadki wzrostu stężenia HbA1c i glukozy w surowicy na czczo.

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

Działania niepożądane charakterystyczne dla leków z tej grupy:
- zaburzenia snu, w tym koszmary senne,
- zaburzenia seksualne,
- cukrzyca: częstość zależy od występowania lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m2 , zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze krwi w wywiadzie).

Dzieci i młodzież
W 48-tygodniowych badaniach obejmujących dzieci i młodzież (chłopcy, II stopień i powyżej w skali Tannera i dziewczynki, u których pierwsza miesiączka wystąpiła co najmniej rok wcześniej) w wieku od 10 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n=175), bezpieczeństwo i profil tolerancji w grupie leczonej produktem Simvastatin Aurovitas był ogólnie podobny do tego w grupie pacjentów 14 otrzymujących placebo. Długoterminowy wpływ na rozwój fizyczny, intelektualny i dojrzewanie płciowe nie jest znany. Brak danych dotyczących leczenia dłuższego niż 1 rok. (Patrz punkt 4.2, 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
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 mewalonian. Jest to wczesny, ograniczający szybkość etap przemian prowadzących do powstawania cholesterolu.

Symwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia LDL-cholesterolu (LDL-C), zarówno w przypadkach gdy stężenie to jest podwyższone jak i prawidłowe. LDL składa się z lipoprotein 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.

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 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 przezskórna angioplastyka balonowa) i rewaskularyzację naczyń obwodowych oraz naczyń innych niż wieńcowych, odpowiednio o 30% (p < 0,0001) i 16% (p = 0,006). Symwastatyna zmniejszała o 25% (p < 0,0001) ryzyko wystąpienia udaru, a do 30% zmniejszała ryzyko udaru z powodu niedokrwienia (p < 0,0001). Dodatkowo, w podgrupie pacjentów z cukrzycą, symwastatyna zmniejszała ryzyko rozwoju powikłań ze strony dużych naczyń krwionośnych, konieczność wykonania rewaskularyzacji naczyń obwodowych (zabiegi chirurgiczne lub angioplastyka), konieczność wykonania amputacji kończyn lub częstość wystąpienia owrzodzeń nóg o 21% (p = 0,0293). Proporcjonalne zmniejszenie częstości zdarzeń było podobne w każdej podgrupie badanych pacjentów, w tym również u pacjentów, u których nie stwierdzono choroby wieńcowej, ale u których stwierdzono schorzenia naczyń mózgowych lub tętnic obwodowych, w grupie kobiet i mężczyzn mających w momencie włączenia do badania mniej lub ponad 70 lat, z nadciśnieniem tętniczym lub bez, oraz w szczególności u pacjentów, u których w momencie włączenia do badania stężenie cholesterolu LDL było niższe niż 3,0 mmol/l.

W badaniu 4S (ang. Scandinavian Simvastatin Survival Study), oceniono wpływ leczenia symwastatyną na całkowitą liczbę zgonów u 4 444 pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych, u których stężenie całkowitego cholesterolu w momencie rozpoczęcia badania zawierało się w przedziale 212 – 309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). W tym badaniu wieloośrodkowym, 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 Skuteczności Dodatkowego Obniżania Poziomów Cholesterolu i Homocysteiny (The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine - SEARCH) oceniono efekty leczenia symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu do dawki 20 mg (średni okres wynosił 6,7 lat) na poważne incydenty naczyniowe (MVE, definiowane jako: choroba wieńcowa zakończona zgonem, zawał serca niezakończony zgonem, zabieg rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, udar zakończony lub niezakończony zgonem lub rewaskularyzacja tętnic obwodowych) u 12 064 pacjentów z historią zawału mięśnia sercowego. Nie wykazano znamiennej różnicy w wystąpieniu incydentów MVE pomiędzy tymi dwiema grupami; symwastatyna 20 mg (n = 1553; 25,7 %) w porównaniu do symwastatyny 80 mg (n = 1477; 24,5 %); RR (Zmniejszenie Ryzyka): 0,94, 95 % CI (Wskaźnik Skuteczności): 0,88 do 1,01. Bezwzględna różnica w stężeniu LDL-C pomiędzy tymi dwiema grupami w okresie badania wynosiła 0,35 ± 0,01 mmol/l. Parametry bezpieczeństwa pomiędzy tymi dwiema leczonymi grupami były zbliżone z tą różnicą, że częstość występowania miopatii wynosiła 1,0% u pacjentów leczonych 80% mg w porównaniu do 0,02% u pacjentów leczonych dawką 20 mg. W przybliżeniu połowa przypadków wystąpienia miopatii miała miejsce w czasie pierwszego roku stosowania leku. Procent wystąpienia miopatii w trakcie każdego kolejnego roku leczenia wynosił w przybliżeniu 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 badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo 175 pacjentów (99 chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tannera oraz 76 dziewcząt, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki) w wieku 10-17 lat (średni wiek 14,1 roku) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (heFH) przydzielono losowo do grupy otrzymującej symwastatynę lub grupy otrzymującej placebo przez 24 tygodnie (badanie główne). Kryteria włączenia do badania obejmowały wartość początkową stężenia LDL-C w przedziale między 4,1-10,3 mmol/l (160-400 mg/dl) oraz wartość stężenia LDL-C u co najmniej jednego rodzica > 4,9 mmol/l (189 mg/dl). Dawka symwastatyny (raz na dobę wieczorem) wynosiła 10 mg przez pierwsze 8 tygodni, 20 mg przez kolejne 8 tygodni, a następnie 40 mg. W 24-tygodniowym przedłużeniu badania 144 pacjentów wybranych w celu kontynuowania leczenia otrzymywało symwastatynę w dawce 40 mg lub placebo.

Symwastatyna znacząco zmniejszała poziomy LDL-C, TG oraz apolipoproteiny B w osoczu. Rezultaty z przedłużonego do 48 tygodni okresu zostały porównane do rezultatów zaobserwowanych podczas badania podstawowego.

Po 24 tygodniowym okresie leczenia, osiągniętą średnią wartością LDL-C było 124,9 mg/dl (zakres 64,0-289,0 mg/dl) w grupie leczonej dawką 40 mg symwastatyny, w porównaniu do 207,8 mg/dl (zakres: 128,0-334,0 mg/dl) w grupie leczonej placebo.
Po 24 tygodniowym okresie leczenia symwastatyną (dawkami zwiększanymi w 8 tygodniowych odstępach od 10, 20 aż do 40 mg dobowo), symwastatyna zmniejszyła średni poziom LDL-C o 36,8% (placebo 1,1% wzrost od poziomu wyjściowego), poziom apolipoproteiny B o 32,4% (placebo: 0,5%) oraz średnie poziomy TG (trójglicerydów) o 7,9% (placebo: 3,2%) i zwiększyła średnie poziomy HDL-C o 8,3% (placebo: 3,6%). Długoterminowe korzyści wynikające ze stosowania symwastatyny na incydenty sercowo-naczyniowe u dzieci z heFH (hipercholesterolemia rodzinna heterozygotyczna) pozostają nieznane.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności dawek powyżej 40 mg/dobę u dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Długoterminowa skuteczność terapii symwastatyną w okresie dziecięcym w celu obniżenia zapadalności i śmiertelności w okresie dojrzałym nie została ustalona.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Symwastatyna jest nieaktywnym laktonem, który *in vivo* jest łatwo hydrolizowany do odpowiedniego beta-hydroksykwasu, silnego inhibitora reduktazy HMG-CoA. Hydroliza zachodzi głównie w wątrobie; tempo hydrolizy w ludzkim osoczu jest bardzo niskie.

Właściwości farmakokinetyczne zostały zbadane u dorosłych. Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży.

Wchłanianie
U ludzi symwastatyna jest dobrze wchłaniana i znaczny jej wychwyt następuje w wątrobie (efekt pierwszego przejścia). Wychwyt w wątrobie zależy od przepływu krwi w wątrobie. Wątroba jest głównym miejscem działania formy aktywnej. Po doustnym podaniu symwastatyny, wchłanianie beta-hydroksykwasu do krążenia ogólnego było mniejsze niż 5% dawki. Maksymalne stężenie w osoczu

aktywnego inhibitora jest osiągane około 1 do 2 godzin po podaniu symwastatyny. Przyjęcie symwastatyny z posiłkiem nie wpływa na wchłanianie 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.

Wydalanie
Symwastatyna jest substratem CYP3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5). Głównymi metabolitami symwastatyny w osoczu ludzkim są 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.

Symwastatyna jest aktywnie wychwytywana przez komórki wątroby (hepatocyty) poprzez białko transportujące OATP1B1.

Symwastatyna jest substratem transportera pompy lekowej BCRP.

Szczególne grupy pacjentów

Nosiciele allelu c.521T>C genu SLCO1B1 mają niższą aktywność OATP1B1. Średnia ekspozycja (AUC) na główny aktywny metabolit, kwas symwastatyny wynosi 120% u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) i 221% u homozygotycznych nosicieli (CC) względem średniej ekspozycji stwierdzanej u pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT). Allel C występuje u 18% populacji europejskiej. U pacjentów z polimorfizmem genu SLCO1B1 istnieje ryzyko zwiększonej ekspozycji na symwastatynę, której skutkiem jest zwiększone ryzyko wystąpienia rabdomiolizy (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W oparciu o konwencjonalne badania na zwierzętach, dotyczące farmakodynamiki, toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, genotoksyczności i rakotwórczości, stwierdzono, że dla ludzi nie występuje inne zagrożenie poza tym, jakie może wyniknąć z samego mechanizmu farmakologicznego działania symwastatyny. Po podaniu maksymalnej tolerowanej dawki symwastatyny, zarówno u szczurów jak i królików, nie stwierdzono zniekształceń płodów, wpływu na płodność, funkcje rozrodcze lub rozwój noworodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Butylohydroksyanizol (E 320)
Kwas askorbowy
Kwas cytrynowy jednowodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Otoczka tabletki 20 mg (Opadry Pink 20A54239):
Hypromeloza 6cP,
Hydroksypropyloceluloza,
Tytanu dwutlenek (E 171),
Talk,
Żelaza tlenek żółty (E 172),
Żelaza tlenek czerwony (E 172).

Otoczka tabletki 40 mg (Opadry Pink 20A54211):
Hypromeloza 6cP,
Hydroksypropyloceluloza,
Tytanu dwutlenek (E 171),
Talk,
Żelaza tlenek czerwony (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane Simvastatin Aurobindo są dostępne w blistrach z PVC / PE / PVdC / aluminium i białym nieprzezroczystym okrągłym pojemniku z HDPE z białym nieprzezroczystym polipropylenowym zamknięciem.

Wielkości opakowań:

Blister:
10, 20 i 40 mg:
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych.

5 mg i 80 mg:
10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98 i 100 tabletek powlekanych.

Butelka HDPE:
10, 20 i 40 mg:
30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 i 1000 (wyłącznie do użytku szpitalnego lub dozowania dawek) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne 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

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lokal 27
01-909 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Simvastatin Aurovitas, 20 mg, tabletki powlekane : 15936
Simvastatin Aurovitas, 40 mg, tabletki powlekane : 15937

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

03.09.2009/23.04.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2026-03-25