
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simorion, 10 mg, tabletki powlekane
Simorion, 20 mg, tabletki powlekane
Simorion, 40 mg, tabletki powlekane
Simorion, 80 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletka 10 mg:

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 66,5 mg laktozy (w postaci jednowodnej) w tabletkce powlekanej.

Tabletka 20 mg:

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 132,9 mg laktozy (w postaci jednowodnej) w tabletkce powlekanej.

Tabletka 40 mg:

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 265,9 mg laktozy (w postaci jednowodnej) w tabletkce powlekanej.

Tabletka 80 mg:

Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg symwastatyny (*Simvastatinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 531,8 mg laktozy (w postaci jednowodnej) w tabletkce powlekanej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletka 10 mg:

Jasnoróżowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem „SI” po jednej stronie i „10” po drugiej stronie.

Tabletka 20 mg:

Jasnoróżowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem „SI” po jednej stronie i „20” po drugiej stronie.

Tabletka 40 mg:

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem „SI” po jednej stronie i „40” po drugiej stronie.

Tabletka 80 mg:

Różowe, o kształcie kapsułki, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym oznakowaniem „SI” po jednej stronie i „80” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

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

Leczenie rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii (ang. *homozygous familial hypercholesterolemia* – 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 5-80 mg symwastatyny na dobę podawane doustnie jako dawka pojedyncza, wieczorem. Jeśli jest to konieczne, dostosowanie dawkowania należy przeprowadzać w odstępach nie krótszych niż 4 tygodnie do maksymalnie 80 mg na dobę podawanych w dawce pojedynczej, 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 nastąpiła poprawa podczas stosowania mniejszych dawek i kiedy oczekuje się, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Hipercholesterolemia

Pacjent powinien stosować standardową niskocholesterolową dietę, którą należy kontynuować podczas leczenia symwastatyną. Zwykła początkowa dawka wynosi 10-20 mg na dobę, podawane jako dawka pojedyncza, wieczorem. Pacjenci, u których konieczne jest znaczne obniżenie LDL-C (powyżej 45%), mogą rozpocząć od dawki 20-40 mg raz na dobę, podawanej wieczorem. Jeśli jest to konieczne, dostosowanie dawkowania należy przeprowadzić w sposób opisany powyżej.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

W oparciu o wyniki kontrolowanych badań klinicznych, zalecana dawka początkowa symwastatyny wynosi 40 mg raz na dobę. W tej grupie pacjentów, symwastatynę należy stosować jako lek uzupełniający inne leczenie zmniejszające stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niedostępne.

U pacjentów przyjmujących lomitapid jednocześnie z symwastatyną, dawka symwastatyny nie może przekraczać 40 mg na dobę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

U pacjentów z wysokim ryzykiem choroby wieńcowej serca (z hiperlipidemią lub bez) zazwyczaj stosuje się od 20 do 40 mg symwastatyny na dobę podawane w pojedynczej dawce, wieczorem. Leczenie może być rozpoczęte jednocześnie ze stosowaniem diety i ćwiczeniami fizycznymi. Jeśli jest to konieczne, dostosowanie dawkowania należy przeprowadzić w sposób opisany powyżej.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Symwastatyna jest skuteczna w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe. Symwastatynę należy podawać nie mniej niż 2 godziny przed lub nie mniej niż 4 godziny po przyjęciu leków wiążących kwasy żółciowe.

U pacjentów przyjmujących symwastatynę jednocześnie z fibratami, z wyjątkiem gemfibrozylu (patrz punkt 4.3) oraz fenofibratu, dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg na dobę.

U pacjentów przyjmujących amiodaron, amlodypinę, werapamil, diltiazem lub produkty lecznicze zawierające elbaswir lub grazoprewir jednocześnie z symwastatyną, dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 mL/min) należy dokładnie rozważyć stosowanie symwastatyny w dawce dobowej większej niż 10 mg i w razie konieczności ostrożnie rozpocząć jej podawanie.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

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 tę 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.

Doświadczenia dotyczące stosowania u dzieci przed okresem dojrzewania są ograniczone.

Sposób podawania

Simorion jest przeznaczony do stosowania doustnego. Simorion może być podawany w pojedynczej dawce wieczorem.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.
- czynna choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy.
- ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- jednoczesne przyjmowanie silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 (środków zwiększających AUC co najmniej około pięciokrotnie, np. itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, worykonazolu, inhibitorów proteazy HIV (np. nelfinawiru), boceprewiru, telaprewiru, erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny, nefazodonu oraz produktów leczniczych zawierających kobicystat) (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- jednoczesne przyjmowanie gemfibrozylu, cyklosporyny lub danazolu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną stosujących lomitapid przeciwwskazane jest stosowanie symwastatyny 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

Symwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, czasami powoduje miopatię, objawiającą się bólem, wrażliwością lub osłabieniem mięśni i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) ponad dziesięć razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. Miopatia czasami przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek spowodowanej mioglobulinurią, w bardzo rzadkich przypadkach ze skutkiem śmiertelnym. Ryzyko miopatii jest zwiększone przy wysokiej aktywności inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu (np. zwiększone 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).

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy jest zależne od dawki. W bazie danych badań klinicznych, w których 41 413 pacjentów leczono symwastatyną, spośród których 24 747 pacjentów (około 60%) uczestniczyło w badaniach ze średnim czasem obserwacji przez co najmniej 4 lata, częstość występowania miopatii wynosiła około 0,03%, 0,08% i 0,61% przy dawkach odpowiednio 20, 40, 80 mg na dobę. W tych badaniach pacjenci byli pod ścisłą kontrolą i nie otrzymywali niektórych leków powodujących interakcje.

W próbach klinicznych przeprowadzanych u pacjentów po przebytych zawałach serca leczonych symwastatyną w dawce 80 mg na dobę (średni czas obserwacji 6,7 lat) incydenty miopatii opisano u 1,0% badanych w porównaniu do 0,02% u pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 20 mg na dobę. Około połowa przypadków miopatii wystąpiła w ciągu pierwszego roku leczenia. Ryzyko wystąpienia miopatii wynosiło około 0,1% w każdym kolejnym roku terapii (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Ryzyko wystąpienia miopatii u pacjentów stosujących symwastatynę w dawce 80 mg jest większe w porównaniu z innymi statynami o zbliżonej skuteczności redukcji stężenia LDL-C. Dlatego też dawka 80 mg symwastatyny powinna być zalecana jedynie pacjentom z ciężką hipercholesterolemią oraz wysokim ryzykiem powikłań ze strony układu krążenia, u których nie osiągnięto celów terapeutycznych przy użyciu niższych dawek oraz wtedy, kiedy oczekiwane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem. U pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 80 mg, u których konieczne jest podanie środka powodującego wystąpienie interakcji, należy podawać niższe dawki symwastatyny lub zastosować inną statynę o mniejszym potencjale wywoływania interakcji pomiędzy lekami (patrz *Postępowanie zmierzające do zmniejszenia ryzyka miopatii spowodowanej przez interakcje produktów leczniczych* oraz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

W badaniu klinicznym, w którym pacjentom obciążonym wysokim ryzykiem wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej podawano symwastatynę w dawce 40 mg/dobę (mediana okresu obserwacji: 3,9 roku), częstość występowania miopatii u pacjentów narodowości innej niż chińska (n = 7 367) oraz pacjentów narodowości chińskiej (n = 5 468) 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.

Zahamowanie czynności białek transportowych

Zahamowanie czynności białek transportowych OATP w wątrobie może spowodować zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na kwas symwastatyny oraz zwiększyć ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy. Zmniejszenie aktywności tych białek może być następstwem hamującego działania leków wchodzących w interakcje (np. cyklosporyny) lub wystąpić u pacjentów będących nosicielami genotypu SLCO1B1 c.521T>C.

U pacjentów będących nosicielami allelu genu SLCO1B1 (c.521T>C), kodującego mniej aktywne białko OATP1B1, występuje zwiększona ogólnoustrojowa ekspozycja na kwas symwastatyny i zwiększone ryzyko miopatii. Ogólnie ryzyko wystąpienia miopatii związanej ze stosowaniem symwastatyny w dużej dawce (80 mg), określone bez przeprowadzenia testów genetycznych, wynosi około 1%. Wyniki badania SEARCH wskazują, że u będących homozygotami nosicieli allelu C (tzw. CC), którzy są leczeni symwastatyną w dawce 80 mg ryzyko miopatii w ciągu roku wynosi 15%, natomiast w przypadku heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) wynosi ono 1,5%. U osób

z najczęściej występującym genotypem (TT) ryzyko to wynosi 0,3% (patrz punkt 5.2). Jeśli jest to możliwe, przed zastosowaniem dawki 80 mg symwastatyny, należy rozważyć przeprowadzenie badania na obecność allelu C jako elementu oceny stosunku korzyści do ryzyka i unikać stosowania wysokich dawek u nosicieli genotypu CC. Jednak brak obecności tego genu w badaniu genotypu nadal nie wyklucza możliwości wystąpienia miopatii.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Kinaza kreatynowa (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku lub gdy istnieje inna prawdopodobna przyczyna zwiększenia aktywności CK, ponieważ może to spowodować trudności w interpretacji oznaczanej wartości. Jeśli aktywność CK jest znacznie większa od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (> 5 x górna granica uznana za prawidłową), pomiar należy powtórzyć po 5 do 7 dniach dla potwierdzenia wyników.

Przed rozpoczęciem leczenia

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rhabdomyolizy. W celu ustalenia referencyjnej wartości wyjściowej aktywności CK należy oznaczyć aktywność CK przed rozpoczęciem leczenia w następujących sytuacjach:

- osoby w podeszłym wieku (> 65 lat),
- pacjenci płci żeńskiej,
- zaburzenia czynności nerek,
- niekontrolowana niedoczynność tarczycy,
- indywidualne lub rodzinne dziedziczne zaburzenia ze strony układu mięśniowego stwierdzone podczas wywiadu,
- występujące w przeszłości toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie,
- uzależnienie od alkoholu.

W takich przypadkach należy wziąć pod uwagę ocenę stosunku ryzyka terapii do możliwych korzyści oraz zaleca się nadzór kliniczny pacjentów. Jeśli u pacjenta wystąpiły wcześniej zaburzenia mięśni spowodowane stosowaniem fibratu lub statyny, leczenie innym lekiem z tych grup należy rozpoczynać ostrożnie. Leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli aktywność CK jest znacznie podwyższona (> 5 razy przekracza górną granicę wartości uznanych za prawidłowe).

Podczas leczenia

Jeśli podczas leczenia statynami wystąpi ból, osłabienie lub skurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli aktywność ta jest znacznie zwiększona (> 5-krotna górna granica wartości uznanych za prawidłowe) przy braku męczącego wysiłku u pacjenta, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy rozważyć, jeśli objawy mięśniowe są ciężkie i powodują codzienny dyskomfort, nawet gdy aktywność CK jest < 5-krotna górna granica wartości uznanych za prawidłowe. W razie podejrzenia miopatii z jakiegokolwiek innej przyczyny, leczenie należy przerwać.

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki martwiczej miopatii o podłożu immunologicznym (ang. *immune-mediated necrotizing myopathy* – IMNM) podczas lub po zakończeniu leczenia niektórymi statynami. IMNM klinicznie charakteryzuje się osłabieniem mięśni bliższych i zwiększeniem stężenia kinazy kreatynowej w surowicy, które utrzymuje się pomimo przerwania leczenia statynami (patrz punkt 4.8).

Jeśli objawy ustąpią i aktywność CK powróci do normy, można rozważyć wznowienie leczenia statyną lub rozpoczęcie leczenia inną statyną z zastosowaniem najmniejszej dawki i pod ścisłą kontrolą.

U pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 80 mg na dobę obserwowano wyższy odsetek występowania miopatii (patrz punkt 5.1). Zaleca się okresowe badanie poziomu CK, ponieważ może

okazać się ono przydatne w rozpoznawaniu subklinicznej postaci miopatii. Jednakże nie ma pewności czy monitorowanie zapobiegnie występowaniu miopatii.

Leczenie symwastatyną należy czasowo przerwać na kilka dni przed planowanym dużym zabiegiem chirurgicznym lub w przypadku wystąpienia poważnych chorób wymagających leczenia internistycznego lub chirurgicznego.

Postępowanie zmierzające do zmniejszenia ryzyka miopatii spowodowanej przez interakcje produktów leczniczych (patrz również punkt 4.5)

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się istotnie w przypadku skojarzonego leczenia symwastatyną i silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir), boceprewir, telaprewir, nefazodon, produkty lecznicze zawierające kobicystat), a także gemfibrozylem, danazolem i cyklosporyną. Stosowanie tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy jest również zwiększone w przypadku 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 podawania kwasu fusydowego ze statynami (patrz punkt 4.5). U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną to ryzyko może ulegać zwiększeniu w wyniku jednoczesnego stosowania symwastatyny z lomitapidem.

Zatem, odnośnie inhibitorów CYP 3A4, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy HIV (np. nelfinawirem), boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem oraz produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jeśli leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (środki zwiększające AUC co najmniej około pięciokrotnie) jest konieczne, należy w tym czasie przerwać leczenie symwastatyną (i rozważyć zastosowanie innej statyny). Należy ponadto zachować ostrożność podczas stosowania symwastatyny z pewnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4 o słabszym działaniu: flukonazolem, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.5). Należy unikać jednoczesnego przyjmowania symwastatyny i soku grejpfrutowego.

Jednoczesne stosowanie symwastatyny z gemfibrozylem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy u pacjentów przyjmujących symwastatynę z innymi fibratami, za wyjątkiem fenofibratu, dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg na dobę (patrz punkty 4.2 i 4.5). Należy zachować ostrożność przepisując jednocześnie fenofibrat z symwastatyną, ponieważ każdy z tych preparatów podawany w monoterapii może spowodować miopatię.

Symwastatyny nie wolno podawać jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni po zakończeniu leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, którzy wymagają ogólnoustrojowego podania kwasu fusydowego, leczenie statynami powinno zostać przerwane w czasie stosowania kwasu fusydowego. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (także prowadzących do śmierci) wśród pacjentów leczonych kwasem fusydowym w skojarzeniu ze statynami (patrz punkt 4.5). Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie zasięgnął porady lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy osłabienia mięśni, ból lub tkliwość. Terapia statynami może zostać rozpoczęta ponownie po upływie siedmiu dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, kiedy konieczne jest długotrwałe podawanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie symwastatyny i kwasu fusydowego powinno być rozpatrywane indywidualnie dla każdego przypadku i prowadzone pod ścisłym nadzorem lekarza.

Należy unikać skojarzonego stosowania symwastatyny w dawkach większych niż 20 mg na dobę i amiodaronu, amlodypiny, werapamilu lub diltiazemu. 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).

U pacjentów przyjmujących inne leki o umiarkowanym działaniu hamującym CYP3A4 jednocześnie ze symwastatyną, szczególnie w wyższych dawkach, może wzrosnąć ryzyko wystąpienia miopatii. Podczas jednoczesnego podawania symwastatyny z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (środki, które powodują w przybliżeniu 2-5-krotne zwiększenie wartości AUC), może być konieczna modyfikacja dawki symwastatyny. W przypadku niektórych umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 (np. diltiazemu) maksymalna zalecana dawka symwastatyny wynosi 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 symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę (patrz punkt 4.5).

Rzadkie przypadki miopatii i (lub) rhabdomyolizy były związane z jednoczesnym podawaniem inhibitorów reduktazy HMG Co-A i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawce modyfikującej stężenie lipidów (tj. ≥ 1 g na dobę); każdy z tych leków może wywoływać miopatię, gdy jest podawany w monoterapii.

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 leczenie skojarzone symwastatyną i niacyną (kwasem nikotynowym) w dawce modyfikującej stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę) lub z produktami leczniczymi zawierającymi niacynę powinni uważnie ocenić korzyści oraz ryzyko takiej terapii oraz powinni uważnie monitorować stan pacjentów zwracając uwagę na objawy takie jak bóle mięśni, ich tkiwość lub osłabienie (szczególnie w czasie pierwszych miesięcy terapii oraz po zwiększeniu dawki któregośkolwiek z powyższych 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 większa 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) rhabdomyolizy 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) rhabdomyolizy. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania symwastatyny u pacjentów przyjmujących daptomycynę, chyba,

że korzyści z jednoczesnego podawania przewyższają ryzyko. Należy zapoznać się z informacją o daptomycynie w celu uzyskania dalszych informacji na temat wystąpienia ich potencjalnych interakcji z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny) oraz dalszych wskazówek dotyczących monitorowania (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia układu nerwowego

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

Działanie na wątrobę

W badaniach klinicznych wystąpiło utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz (ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe) w surowicy kilku dorosłych pacjentów otrzymujących symwastatynę. Po odstawieniu symwastatyny aktywność aminotransferaz zwykle powracała powoli do wartości sprzed leczenia.

Zaleca się wykonywanie testów określających 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. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów, u których wystąpiło 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, symwastatynę należy odstawić. Należy pamiętać, że ALT może pochodzić z mięśni; dlatego też wzrost stężenia ALT oraz CK może wskazywać na miopatię (patrz Miopatia/rabdomioliza).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu pojawiały się rzadkie doniesienia o przypadkach prowadzącej i nieprowadzącej do zgonu niewydolności wątroby u pacjentów przyjmujących statyny, w tym symwastatynę. Jeśli w trakcie leczenia symwastatyną wystąpi ciężkie uszkodzenie wątroby z objawami klinicznymi i/lub hiperbilirubinemią lub żółtaczką, należy natychmiast przerwać terapię. Jeżeli nie można ustalić etiologii tych zaburzeń, nie należy wznawiać leczenia symwastatyną.

Ten produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu.

Podobnie, jak w przypadku innych preparatów zmniejszających stężenie lipidów, po rozpoczęciu leczenia symwastatyną miało miejsce umiarkowane (mniej niż 3-krotnie przekraczające górną granicę wartości uznanych za prawidłowe) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te pojawiały się wkrótce po rozpoczęciu leczenia symwastatyną, były często przemijające, bezobjawowe i przerwanie leczenia nie było wymagane.

Cukrzyca

Niektóre dane sugerują, 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/m², ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłoszono przypadki wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc podczas stosowania niektórych statyn, w tym symwastatyny, szczególnie podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.8).

Początkowe objawy mogą obejmować duszności, kaszel bez odkrztuszania i ogólne pogorszenie stanu

zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenie statynami.

Dzieci 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 przeprowadzono 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 punkty 4.2, 4.8. i 5.1). Powinno się udzielić porady w sprawie odpowiednich metod zapobiegania ciąży nastolatkom w trakcie leczenia symwastatyną (patrz punkty 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.

Substancja pomocnicza

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie u osób dorosłych.

Interakcje farmakodynamiczne

Interakcje z lekami zmniejszającymi stężenie lipidów, które stosowane w monoterapii mogą spowodować wystąpienie miopatii

Ryzyko miopatii, łącznie z rhabdomyolizą jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny z fibratami. Dodatkowo występuje interakcja farmakokinetyczna z gemfibrozylem, prowadząca do zwiększenia stężenia symwastatyny w osoczu (patrz poniżej Interakcje farmakokinetyczne i punkty 4.3 i 4.4). Brak jest dowodów, że ryzyko wystąpienia miopatii podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny i fenofibratu jest większe niż łączne ryzyko dla każdego z preparatów stosowanych w monoterapii. Brak jest odpowiednich danych z zakresu bezpieczeństwa stosowania i farmakokinetyki dotyczących innych fibratów. Obserwowano rzadkie przypadki miopatii/rhabdomyolizy podczas przyjmowania symwastatyny jednocześnie z niacyną w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Zalecenia dotyczące przepisywania preparatów wchodzących w interakcje są streszczone w poniższej tabeli (dodatkowe szczegóły są przedstawione w tekście, patrz również punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Interakcje lekowe związane ze zwiększonym ryzykiem Miopatii/Rabdomiolizy	
Preparaty wchodzące w interakcje	Zalecenia dotyczące przepisywania
<u>Silne inhibitory CYP 3A4, np.:</u> Itrakonazol Ketokonazol Pozakonazol Worykonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir) Boceprewir Telaprewir Nefazodon Kobicystat Cyklosporyna Danazol Gemfibrozyl	Przeciwwskazane z symwastatyną
Inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu)	Nie przekraczać 10 mg symwastatyny na dobę
Kwas fusydowy	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z symwastatyną
Niacyna (kwas nikotynowy) (≥ 1 /dobę)	U pacjentów pochodzenia azjatyckiego nie zaleca się jednoczesnego stosowania z symwastatyną
Amiodaron Amlodypina Werapamil Diltiazem Elbaswir Grazoprewir	Nie przekraczać 20 mg symwastatyny na dobę
Lomitapid	U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną nie stosować większej dawki symwastatyny niż 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)
Tikagrelor	Nie zaleca się stosowania dawek większych niż 40 mg symwastatyny na dobę
Sok grejpfrutowy	Unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas stosowania symwastatyny

Wpływ innych produktów leczniczych na symwastatynę

Interakcje z udziałem inhibitorów CYP 3A4

Symwastatyna jest substratem cytochromu P450 3A4. Silne inhibitory cytochromu P 450 3A4 zwiększają ryzyko miopatii i rabdomiolizy przez zwiększenie aktywności inhibitora reduktazy HMG-CoA w osoczu w trakcie leczenia symwastatyną. Do takich inhibitorów należą itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir), boceprewir, telaprewir, nefazodon oraz produkty lecznicze zawierające kobicystat. Jednoczesne stosowanie itrakonazolu powodowało ponad 10-krotne zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny (aktywny metabolit – beta-hydroksykwas). Telitromycyna powodowała 11-krotne zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny.

Przeciwwskazane jest skojarzenie z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy HIV (np. nelfinawirem), boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną,

klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem oraz z produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat, jak również gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem (patrz punkt 4.3). Jeśli leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (środki zwiększające AUC co najmniej około pięciokrotnie) jest konieczne, należy podczas tego leczenia przerwać stosowanie symwastatyny (i rozważyć zastosowanie innej statyny). Należy ostrożnie stosować symwastatynę jednocześnie z pewnymi innymi słabszymi inhibitorami CYP3A4: flukonazolem, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Flukonazol

Zgłaszano 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 symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). Chociaż mechanizm tej interakcji nie jest w pełni zrozumiany, cyklosporyna zwiększa AUC inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie AUC kwasu symwastatyny przypuszczalnie następuje częściowo na skutek hamowania CYP3A4 i (lub) OATP1B1.

Danazol

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest większe w przypadku jednoczesnego stosowania danazolu z symwastatyną. Dlatego też nie zaleca się jednoczesnego stosowania symwastatyny z danazolem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Gemfibrozyl

Gemfibrozyl zwiększa 1,9-krotnie AUC kwasu symwastatyny, prawdopodobnie w wyniku hamowania szlaku glukuronidacji (lub) OATP1B1 (patrz punkty 4.3 i 4.4). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania symwastatyny z gemfibrozylem.

Kwas fusydowy

Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy, może wzrosnąć podczas jednoczesnego ogólnoustrojowego stosowania kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm tej interakcji (farmakodynamicznej, farmakokinetycznej lub obu) nie został jeszcze poznany. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym o kilku zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących takie połączenie. W wyniku zastosowania takiego skojarzenia może dojść do zwiększenia stężenia obu leków w osoczu.

Jeśli terapia kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo jest konieczna, należy w tym czasie przerwać stosowanie symwastatyny. Patrz także punkt 4.4.

Amiodaron

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest większe w przypadku jednoczesnego stosowania amiodaronu z symwastatyną (patrz punkt 4.4). W badaniu klinicznym miopatię zgłoszono u 6% pacjentów otrzymujących 80 mg symwastatyny i amiodaron. Dlatego u pacjentów przyjmujących jednocześnie amiodaron dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.

Antagoniści kanału wapniowego

- Werapamil

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy wzrasta podczas jednoczesnego podawania werapamilu z symwastatyną w dawce 40 mg lub 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z werapamilem powodowało 2,3-krotne zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny, przypuszczalnie po części na skutek hamowania CYP3A4. Dlatego też, u pacjentów otrzymujących jednocześnie werapamil dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.

- Diltiazem

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy wzrasta podczas jednoczesnego podawania diltiazemu z symwastatyną w dawce 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podawanie diltiazemu powodowało 2,7-krotne zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny, przypuszczalnie na skutek hamowania CYP3A4. Dlatego też, u pacjentów przyjmujących jednocześnie diltiazem dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.

- Amlodypina

U pacjentów leczonych jednocześnie amlodypiną i symwastatyną występuje podwyższone ryzyko miopatii. W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podawanie amlodypiny powodowało 1,6-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekroczyć 20 mg na dobę u pacjentów leczonych jednocześnie amlodypiną.

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.

Inhibitory CYP3A4 o umiarkowanie silnym działaniu

U pacjentów przyjmujących inne leki o umiarkowanym działaniu hamującym CYP3A4 jednocześnie ze symwastatyną, szczególnie w wyższych dawkach, może wzrosnąć ryzyko wystąpienia miopatii (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 zwiększenia stężeń kwasu symwastatyny w osoczu oraz do zwiększenia 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 i (lub) rabdomiolizy były związane z jednoczesnym podawaniem symwastatyny i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawce modyfikującej stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę). W badaniu farmakokinetycznym łączne podanie pojedynczej dawki 2 g kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu i 20 mg symwastatyny powodowało niewielkie zwiększenie wartości AUC (pola pod krzywą) symwastatyny i kwasu symwastatyny oraz C_{\max} (stężenia maksymalnego) kwasu symwastatyny w osoczu.

Tikagrelor

Jednoczesne stosowanie symwastatyny z tikagrelorem powodowało zwiększenie C_{\max} symwastatyny o 81% i AUC o 56% oraz zwiększenie C_{\max} kwasu symwastatyny o 64% i jego AUC o 52%, z pojedynczymi przypadkami zwiększenia 2- lub 3-krotnego. Jednoczesne stosowanie tikagreloru i symwastatyny w dawce większej niż 40 mg na dobę mogłoby spowodować wystąpienie działań niepożądanych symwastatyny i dlatego należy je uwzględnić w ocenie potencjalnych korzyści tego skojarzenia. Nie stwierdzono wpływu symwastatyny na stężenie tikagreloru w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru z symwastatyną w dawce większej niż 40 mg.

Sok grejpfrutowy

Sok grejpfrutowy hamuje cytochrom P450 3A4. Jednoczesne picie dużych ilości soku grejpfrutowego (powyżej 1 litra dziennie) i przyjmowanie symwastatyny powodowało 7-krotne zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny. Wypicie rano 240 ml soku grejpfrutowego i przyjęcie

symwastatyny wieczorem również powodowało 1,9-krotne zwiększenie ekspozycji. Należy więc unikać picia soku grejpfrutowego w czasie leczenia symwastatyną.

Kolchicyna

Zgłaszano wystąpienie miopatii i rhabdomiolizy przy jednoczesnym podawaniu kolchicyny i symwastatyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się uważne obserwowanie takich pacjentów przyjmujących jednoczesne kolchicyny i symwastatynę.

Daptomycyna

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

Ryfampicyna

Ponieważ ryfampicyna jest silnym induktorem cytochromu CYP 3A4, u pacjentów długotrwale leczonych ryfampicyną (np. leczonych na gruźlicę) działanie symwastatyny może zostać zniesione. 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 symwastatyna nie powinna wpływać na stężenia w osoczu innych substancji metabolizowanych przez cytochrom P450 3A4.

Doustne środki przeciwzakrzepowe

W dwóch badaniach klinicznych, z których jedno prowadzono u zdrowych ochotników, a drugie u pacjentów z hipercholesterolemią symwastatyna w dawce 20 mg - 40 mg na dobę umiarkowanie nasilała działanie leków przeciwzakrzepowych, pochodnych kumaryny: czas protrombinowy, podawany jako międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (INR - International Normalized Ratio) zwiększył się z wartości sprzed podania leku wynoszącej 1,7 do 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 oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną oraz odpowiednio często w początkowym okresie leczenia, aby upewnić się, czy nie występują istotne zmiany w czasie protrombinowym. Po stwierdzeniu stabilności czasu protrombinowego można go monitorować w odstępach czasu zwykle zalecanych u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe będące pochodnymi kumaryny. Tę samą procedurę należy powtórzyć, jeśli dawka symwastatyny została zmieniona lub lek został odstawiony.

U pacjentów nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych, przyjmowanie symwastatyny nie było związane z występowaniem krwawień lub zmianami czasu protrombinowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży. Istnieją rzadkie doniesienia na temat wad wrodzonych w wyniku wewnątrzmacicznego narażenia na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Jednak analiza prospektywnych badań około 200 przypadków kobiet w ciąży otrzymujących symwastatynę lub inny ściśle pokrewny inhibitor reduktazy HMG-CoA wykazała, że częstość występowania wad wrodzonych była porównywalna do obserwowanej w normalnej populacji. Ilość ocenianych przypadków była statystycznie wystarczająca do wykluczenia 2,5-krotnego lub większego wzrostu częstości występowania wad wrodzonych w stosunku do częstości wyjściowej.

Chociaż nie ma dowodu na to, że częstość występowania wad rozwojowych u potomstwa matek leczonych symwastatyną lub innym pokrewnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA różni się od obserwowanej w ogólnej populacji, leczenie kobiety w ciąży symwastatyną może zmniejszać u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżyca jest procesem przewlekłym, dlatego zazwyczaj odstawienie leków zmniejszających stężenie lipidów podczas ciąży powinno mieć niewielki wpływ na długotrwałe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią. Z tego względu symwastatyny nie wolno stosować u kobiet w ciąży, planujących ciążę lub podejrzewających ciążę.

Leczenie symwastatyną należy przerwać na czas trwania ciąży lub do czasu jej wykluczenia (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy symwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ponieważ wiele produktów leczniczych przenika do mleka kobiecego i ponieważ symwastatyna może powodować poważne działania niepożądane u niemowląt, kobietom przyjmującym symwastatynę nie wolno karmić piersią (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 ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże podczas prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn należy wziąć pod uwagę fakt, że po wprowadzeniu do obrotu rzadko zgłaszano zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych, które zgłaszano podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu symwastatyny do obrotu uszeregowano w oparciu o dane z obszernych, długotrwałych, kontrolowanych placebo badań klinicznych, obejmujących badania HPS (ang. Heart Protection Study) i 4S (ang. Scandinavian Simvastatin Survival Study) z udziałem, odpowiednio, 20 536 i 4 444 pacjentów (patrz punkt 5.1). W badaniu HPS, odnotowano poważne działania niepożądane takie jak bóle mięśni, zwiększenie aktywności aminotransferaz i CK. W badaniu 4S odnotowano wszystkie niżej 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 leku, 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), profile bezpieczeństwa były porównywalne wśród pacjentów przyjmujących 40 mg symwastatyny i pacjentów przyjmujących placebo, przez średnio 5 lat trwania badania. Wskaźniki przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych były porównywalne (4,8% w grupie pacjentów leczonych preparatem symwastatyny w dawce 40 mg, w porównaniu z 5,1% w grupie pacjentów otrzymujących placebo). Częstość występowania miopatii była < 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 jest uszeregowana zgodnie z następującą klasyfikacją:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), 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: Bezsensowność Nieznana: Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko: Ból głowy, parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa Bardzo rzadko: Zaburzenia pamięci* Nieznana: Miastenia
Zaburzenia oka	Rzadko: Niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia Nieznana: Miastenia oczna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Nieznana: Śródmiąższowa choroba płuc (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko: Zaparcia, ból brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko: Zapalenie wątroby/żółtaczk Bardzo rzadko: Niewydolność wątroby bez skutku śmiertelnego i zakończona zgonem
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko: Wysypka, świąd, łysienie Bardzo rzadko: Polekowe wykwity lichenoidalne
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 mięśnia Nieznana: Zapalenie ścięgna, czasami z powikłaniem jakim jest rozerwanie ścięgna, martwicza miopatia o podłożu immunologicznym (IMNM)***
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko: Ginekomastia Nieznana: Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko: Astenia, zespół nadwrażliwości****
Badania diagnostyczne	Rzadko: Zwiększenie aktywności aminotransferaz (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginowa, gamma-glutamylotranspeptydaza) (patrz punkt 4.4/Działanie na wątrobę), podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej i zwiększenie aktywności CK w surowicy (patrz punkt 4.4)

* Po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko zgłaszano występowanie zaburzeń funkcji poznawczych (np. utratę pamięci, zapominanie, amnezję, zaburzenia pamięci, dezorientację) mających związek ze stosowaniem statyn, w tym symwastatyny. Zazwyczaj zaburzenia te nie są bardzo nasilone i ustępują po zakończeniu podawania statyn, przy czym istnieje duże zróżnicowanie czasu do wystąpienia objawów (od 1 dnia do kilku lat) oraz ich ustąpienia (mediana: 3 tygodnie).

** W badaniach klinicznych miopatia występowała częściej u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg na dobę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi 20 mg na dobę (odpowiednio 1,0% i 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).

**** W rzadkich przypadkach opisywano objawy zespołu nadwrażliwości, przebiegającego z towarzyszącymi mu niektórymi z następujących objawów: obrzęk naczynioruchowy, zespół toczeniopodobny, polimialgia reumatyczna, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie naczyń, trombocytopenia, eozynofilia, przyspieszone OB, zapalenie stawów i bóle stawów, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, gorączka z zaczerwienieniem skóry, duszność i złe samopoczucie.

Podczas leczenia statynami, w tym symwastatyną, donoszono o wzroście stężenia HbA1c i stężenia glukozy w surowicy na czczo.

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 $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie).

Dzieci i młodzież

W trwającym 48 tygodni badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (chłopcy w II fazie lub powyżej wg. skali Tannera oraz dziewczęta, u których pierwsza menstruacja wystąpiła przynajmniej rok wcześniej) w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n = 175), bezpieczeństwo i profil tolerancji grupy leczonej symwastatyną były ogólnie podobne do tych w grupie, w której podawano placebo. Długotrwały wpływ na dojrzewanie fizyczne, intelektualne i płciowe jest nieznany. Aktualnie nie są dostępne wystarczające dane po roku stosowania leczenia (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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki zmniejszające stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA, kod ATC: C10AA01

Mechanizm działania

Po przyjęciu doustnym symwastatyna, która jest nieaktywnym laktonem, ulega w wątrobie hydrolizie do odpowiedniego aktywnego beta-hydroksykwasu, będącego silnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA (reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A). Enzym ten katalizuje przekształcenie HMG-CoA w mewalonian (wczesny, ograniczający szybkość reakcji etap biosyntezy cholesterolu).

Symwastatyna zmniejsza zarówno prawidłowe, jak i zwiększone stężenie cholesterolu LDL. LDL powstają z lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptora LDL o wysokim powinowactwie. Mechanizm działania symwastatyny prowadzącego do zmniejszenia stężenia LDL może obejmować zarówno zmniejszenie stężenia cholesterolu VLDL (VLDL-C), jak i pobudzenia receptora LDL, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania i zwiększenia katabolizmu cholesterolu LDL. W trakcie leczenia symwastatyną znacznie zmniejsza się stężenie apolipoproteiny B. Dodatkowo symwastatyna powoduje niewielki wzrost stężenia cholesterolu HDL oraz zmniejszenie stężenia triglicerydów w osoczu. W wyniku tych działań 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 40 - 80 lat), z lub bez hiperlipidemii i z chorobą wieńcową, inną zarostową chorobą tętnic lub cukrzycą. W badaniu tym przez średnio 5 lat 10 269 pacjentom podawano symwastatynę w dobowej dawce 40 mg, a 10 267 pacjentom - placebo. Wyjściowe wartości parametrów były następujące: 6 793 pacjentów (33%) miało stężenie cholesterolu LDL poniżej 116 mg/dL, u 5 063 pacjentów (25%) stężenie to mieściło się w zakresie 116-135 mg/dL, a 8 680 pacjentów (42%) miało wartości powyżej 135 mg/dL.

W porównaniu z placebo leczenie symwastatyną w dawce 40 mg/dobę w znacznym stopniu powodowało istotne zmniejszenie ryzyka śmierci z powodu wszystkich przyczyn (1 328 [12,9%] u pacjentów leczonych symwastatyną w porównaniu z 1 507 [14,7%] u pacjentów otrzymujących placebo; $p = 0,0003$); powodowało zmniejszenie ryzyka zgonów wieńcowych o 18% (587 {5,7%} w porównaniu do 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; absolutne zmniejszenie ryzyka 1,2%). Zmniejszenie ilości zgonów z innych przyczyn niż dotyczące układu naczyniowego nie osiągnęło poziomu istotnego statystycznie. Symwastatyna zmniejszała także ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych (złożony punkt końcowy składający się z zawału serca nieprowadzącego do zgonu lub zgonu z przyczyn wieńcowych) o 27% ($p < 0,0001$). Symwastatyna zmniejszała potrzebę wykonania procedury rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (w tym pomosty aortalno-wieńcowe lub przezskórna angioplastyka balonowa) i rewaskularyzację naczyń obwodowych oraz naczyń innych niż wieńcowych, odpowiednio o 30% ($p < 0,0001$) i 16% ($p = 0,006$). Symwastatyna zmniejszała o 25% ($p < 0,0001$) ryzyko wystąpienia udaru, a do 30% zmniejszała ryzyko udaru z powodu niedokrwienia ($p < 0,0001$). Dodatkowo, w podgrupie pacjentów z cukrzycą symwastatyna zmniejszała ryzyko rozwoju powikłań ze strony dużych naczyń krwionośnych, konieczność wykonania rewaskularyzacji naczyń obwodowych (zabiegi chirurgiczne lub angioplastyka), konieczność wykonania amputacji kończyn lub częstość wystąpienia owrzodzeń nóg o 21% ($p = 0,0293$). Proporcjonalne zmniejszenie częstości zdarzeń było podobne w każdej podgrupie badanych pacjentów, w tym również u pacjentów, u których nie stwierdzono choroby wieńcowej, ale u których stwierdzono schorzenia naczyń mózgowych lub tętnic obwodowych, w grupie kobiet i mężczyzn mających w momencie włączenia do badania mniej lub ponad 70 lat, z nadciśnieniem tętniczym lub bez oraz w szczególności u pacjentów, u których w momencie włączenia do badania stężenie cholesterolu LDL było niższe niż 3,0 mmol/L.

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

W badaniu SEARCH (ang. *Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*) oceniano wpływ leczenia symwastatyną w dawce 80 mg i 20 mg (mediana czasu obserwacji: 6,7 lat) na występowanie dużych zdarzeń naczyniowych (MVE definiowane jako: zakończona zgonem choroba wieńcowa serca, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, zabieg rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, niezakończony lub zakończony zgonem udar lub zabieg rewaskularyzacji naczyń obwodowych) u 12 064 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie. Nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem częstości występowania dużych zdarzeń naczyniowych między dwiema grupami pacjentów: otrzymujących symwastatynę w dawce 20 mg (n = 1 553; 25,7%), a otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg (n = 1 477; 24,5%); RR 0,94, CI 95%: 0,88 do 1,01. Bezwzględna różnica stężeń cholesterolu LDL w obu grupach w trakcie badania wynosiła $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. Profile bezpieczeństwa były podobne w obu grupach za wyjątkiem tego, że częstość występowania miopatii wynosiła około 1,0% u pacjentów stosujących symwastatynę w dawce 80 mg w porównaniu do 0,02% u pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg. Około połowa przypadków miopatii wystąpiła w trakcie pierwszego roku leczenia. W każdym kolejnym roku leczenia częstość występowania miopatii wynosiła około 0,1%.

Pierwotna hipercholesterolemia i złożona hiperlipidemia

W badaniach mających na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania symwastatyny w dawkach 10, 20, 40 i 80 mg na dobę, u pacjentów z hipercholesterolemią obserwowano średnie zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL odpowiednio o 30, 38, 41 i 47%. W badaniach pacjentów ze złożoną (mieszaną) hiperlipidemią, którzy otrzymywali symwastatynę w dawkach 40 mg 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 ślepej próbą i grupą kontrolną placebo 175 pacjentów (99 chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tannera oraz 76 dziewcząt, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki) w wieku 10-17 lat (średni wiek 14,1 roku) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) przydzielono losowo do grupy otrzymującej symwastatynę lub grupy otrzymującej placebo przez 24 tygodnie (badanie główne). Kryteria włączenia do badania obejmowały wartość początkową stężenia LDL-C w przedziale między (160-400 mg/dL oraz wartość stężenia LDL-C u co najmniej jednego rodzica > 189 mg/dL. Dawka symwastatyny (raz na dobę wieczorem) wynosiła 10 mg przez pierwsze 8 tygodni, 20 mg przez kolejne 8 tygodni, a następnie 40 mg.

W 24-tygodniowym przedłużeniu badania 144 pacjentów wybranych w celu kontynuowania leczenia otrzymywało symwastatynę w dawce 40 mg lub placebo.

Symwastatyna powodowała istotne zmniejszenie stężenia LDL-C, triglicerydów (TG) oraz Apo B w osoczu. Wyniki uzyskane w fazie przedłużenia badania do 48 tygodni były porównywalne z wynikami uzyskanymi w badaniu głównym. Po 24 tygodniach leczenia średnia wartość uzyskanego stężenia LDL-C wynosiła 124,9 mg/dL (zakres: 1,7-7,5 mmol/L [64,0-289,0 mg/dL]) w grupie

przyjmującej symwastatynę w dawce 40 mg, w porównaniu z 207,8 mg/dL (zakres: 3,3-8,6 mmol/L [128,0-334,0 mg/dL]) w grupie otrzymującej placebo.

Po 24 tygodniach leczenia symwastatyną (w dawkach rosnących od 10, 20 do 40 mg na dobę w odstępach 8 tygodni) symwastatyna zmniejszyła średnie stężenie LDL-C o 36,8% (placebo: 1,1% wzrost względem wartości początkowej) i Apo B o 32,4% (placebo: 0,5%), a medianę stężenia TG o 7,9% (placebo: 3,2%), natomiast powodowała zwiększenie średniego stężenia HDL-C o 8,3% (placebo: 3,6%). Długotrwałe korzyści z przyjmowania symwastatyny w odniesieniu do zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego u dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) są nieznane.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dawek powyżej 40 mg na dobę u dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Nie ustalono długotrwałej skuteczności leczenia symwastatyną w dzieciństwie w celu obniżenia zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Symwastatyna jest nieaktywnym laktonem, który *in vivo* łatwo ulega hydrolizie do odpowiedniego beta hydroksykwasu, silnego inhibitora reduktazy HMG-CoA. Proces hydrolizy odbywa się głównie w wątrobie; w osoczu ludzkim proces ten przebiega bardzo powoli.

Właściwości farmakokinetyczne zostały ocenione u dorosłych. Dane farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży nie są dostępne.

Wchłanianie

U człowieka symwastatyna jest dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego i ulega znacznemu metabolizmowi pierwszego przejścia przez wątrobę. Wychwył wątrobowy zależy od przepływu krwi przez wątrobę. Wątroba jest głównym miejscem działania aktywnej formy symwastatyny.

Po doustnym podaniu symwastatyny do krążenia ogólnego dostaje się mniej niż 5% beta hydroksykwasu z podanej dawki. Aktywne inhibitory osiągają maksymalne stężenie w osoczu po około 1-2 godzinach po podaniu symwastatyny. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na wchłanianie produktu leczniczego.

Farmakokinetyka po jednorazowym i wielokrotnym podaniu symwastatyny nie wykazała kumulacji produktu leczniczego po podaniu wielokrotnym.

Dystrybucja

Wiązanie symwastatyny i jej aktywnego metabolitu z białkami osocza wynosi > 95%.

Wydalenie

Symwastatyna jest substratem dla CYP3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5). Głównymi metabolitami symwastatyny obecnymi w ludzkim osoczu są beta-hydroksykwasu i cztery dodatkowe aktywne metabolity. Po podaniu doustnym znakowanej symwastatyny, w ciągu 96 godzin 13% dawki jest wydalane z moczem, a 60% z kałem. Zawartość produktu leczniczego wykryta w kale odpowiadała ilości wchłoniętych metabolitów, które zostały wydalone z żółcią oraz niewchłoniętemu produktowi leczniczemu. Po dożylnym podaniu metabolitu beta-hydroksykwasu, okres półtrwania wynosił przeciętnie 1,9 godzin. Przeciętnie tylko 0,3% dawki podanej dożylnie było wydalane z moczem w postaci inhibitorów.

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

Symwastatyna jest substratem transportera pompy lekowej BCRP.

Szczególne grupy pacjentów

Polimorfizm genu SLCO1B1

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 działania. 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

tabletki 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg:

Kwas askorbowy (E 300)
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Magnezu stearynian
Kwas cytrynowy jednowodny
Butylohydroksyanizol (E 320).

Otoczka

tabletki 10 mg i 20 mg:

Hydroksypropyloceluloza
Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Żelaza tlenek, czerwony (E 172)
Żelaza tlenek, żółty (E 172).

tabletki 40 mg i 80 mg:

Hydroksypropyloceluloza
Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Żelaza tlenek, czerwony (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister: 3 lata.

Butelka HDPE: 3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Biały, nieprzezroczysty, okrągły pojemnik HDPE zakończony szyjką zamkniętą białym, nieprzezroczystym, polipropylenowym, żebrowanym zamknięciem.

Wielkości opakowań dostępne w blisterach:
28 i 98 tabletek.

Wielkości opakowań dostępne w butelce HDPE:
Simorion 10 mg, 20 mg i 40 mg tabletki powlekane: 30, 100, 250, 500 i 1000 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg: Pozwolenie nr: 16919
20 mg: Pozwolenie nr: 16920
40 mg: Pozwolenie nr: 16921
80 mg: Pozwolenie nr: 16922

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.06.2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.07.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.05.2023