

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Apo-Simva 10**, 10 mg, tabletki powlekane

**Apo-Simva 20**, 20 mg, tabletki powlekane

**Apo-Simva 40**, 40 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Apo-Simva 10: każda tabletki powlekana zawiera 10 mg symwastatyny.

Apo-Simva 20: każda tabletki powlekana zawiera 20 mg symwastatyny.

Apo-Simva 40: każda tabletki powlekana zawiera 40 mg symwastatyny.

Substancje pomocnicze:

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Zawartość laktozy:

Apo-Simva 10: każda tabletki zawiera 65,7 mg laktozy jednowodnej.

Apo-Simva 20: każda tabletki zawiera 131,5 mg laktozy jednowodnej.

Apo-Simva 40: każda tabletki zawiera 292,9 mg laktozy jednowodnej.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Apo-Simva 10: brzoskwiniowa, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana z nacięciem po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

Apo-Simva 20: beżowa, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana.

Apo-Simva 40: ceglastoczerwona, owalna, obustronnie wypukła tabletki powlekana.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### *Hipercholesterolemia*

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

Leczenie rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii, jako uzupełnienie diety i innych metod prowadzących do zmniejszenia stężenia lipidów (np. aferezy LDL) lub gdy metody te okażą się niewłaściwe.

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

Zmniejszenie śmiertelności i zachorowalności na choroby serca i naczyń u pacjentów z objawową miażdżycą naczyń mięśnia sercowego lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu, jako leczenie wspomagające, mające na celu skorygowanie innych czynników ryzyka i uzupełnienie innej terapii zapobiegającej chorobom serca (patrz punkt 5.1).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zakres dawkowania wynosi od 5 do 80 mg na dobę w jednorazowej dawce przyjmowanej doustnie wieczorem. W razie konieczności dostosowanie dawki należy przeprowadzać w odstępach co najmniej 4 tygodni aż do maksymalnej pojedynczej dawki 80 mg na dobę przyjmowanej wieczorem. Dawkę 80 mg zaleca się tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, u których nie osiągnięto celów leczenia podczas stosowania mniejszych dawek oraz gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 4.4).

### *Hipercholesterolemia*

Pacjent powinien stosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu i kontynuować ją podczas leczenia symwastatyną. Zazwyczaj stosowaną początkową dawką symwastatyny jest 10 mg do 20 mg przyjmowane jeden raz na dobę, wieczorem. U pacjentów, u których konieczne jest znaczne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL (powyżej 45%), początkowa dawka może wynosić od 20 do 40 mg jeden raz na dobę, wieczorem. W razie potrzeby dawkę należy zwiększać według zasad opisanych powyżej.

### *Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia*

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych, zalecana dawka symwastatyny wynosi 40 mg na dobę w jednorazowej dawce wieczorem lub 80 mg na dobę w trzech dawkach podzielonych: 20 mg rano, 20 mg w porze obiadowej i 40 mg wieczorem. Symwastatynę należy stosować u tych pacjentów jako leczenie uzupełniające inne metody zmniejszające stężenie lipidów (np. aferezę LDL) lub wtedy, gdy metody te są niedostępne.

### *Zapobieganie chorobom serca i naczyń*

U pacjentów z wysokim ryzykiem choroby wieńcowej serca (CHD) z hiperlipidemią lub bez hiperlipidemii zazwyczaj stosuje się od 20 do 40 mg symwastatyny na dobę w pojedynczej dawce przyjmowanej wieczorem. Leczenie farmakologiczne należy rozpocząć jednocześnie z wprowadzeniem odpowiedniej diety i ćwiczeń fizycznych. Ewentualne dostosowanie dawki należy przeprowadzać według opisanych wcześniej zasad.

### *Leczenie skojarzone*

Symwastatyna jest skuteczna w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z sekwestrantami kwasów żółciowych. Symwastatynę należy przyjmować na dwie godziny przed przyjęciem wyżej wymienionych produktów leczniczych lub po upływie co najmniej czterech godzin po ich podaniu.

U pacjentów otrzymujących cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl, inne fibraty (oprócz fenofibratu), dawka jednocześnie podawanej symwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg na dobę. U pacjentów przyjmujących amiodaron lub werapamil jednocześnie z symwastatyną, dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg na dobę. U pacjentów przyjmujących diltiazem lub amlodypinę jednocześnie z symwastatyną, dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 40 mg na dobę (patrz punkt 4.4 i 4.5).

### *Dawkowanie w niewydolności nerek*

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) należy starannie rozważyć stosowanie symwastatyny w dawce dobowej większej niż 10 mg i w razie konieczności ostrożnie rozpocząć jej podawanie.

### *Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku*

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

### *Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat)*

U dzieci i młodzieży (chłopcy w II fazie rozwoju i powyżej według skali Tannera i dziewczęta, które są przynajmniej rok po rozpoczęciu miesiączkowania, w wieku 10-17 lat) z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią, zwykle zalecaną dawką początkową jest 10 mg raz na dobę wieczorem. Przed

zastosowaniem symwastatyny u dzieci i młodzieży należy zalecić standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu w surowicy krwi; dietę należy kontynuować podczas leczenia symwastatyną.

Zalecany zakres dawek wynosi 10 do 40 mg na dobę; maksymalną zalecaną dawką jest 40 mg na dobę. Dawki należy zróżnicować w zależności od zalecanego sposobu leczenia zgodnie z zaleceniami stosowania leku u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

Dawkę należy dostosowywać w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych.

Doświadczenia dotyczące stosowania symwastatyny u dzieci przed okresem dojrzewania są ograniczone.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na symwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Czynna choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 (np. itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, inhibitorów proteazy HIV (np. nelfinawir), erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny i nefazodonu) (patrz punkt 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 10 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (ULN). Miopatia czasami przekształca się w rabdomiolizę z ostrą niewydolnością nerek spowodowaną mioglobinurią lub bez niej, w bardzo rzadkich przypadkach ze skutkiem śmiertelnym. Ryzyko miopatii zwiększa się przy wysokiej aktywności inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy jest zależne od dawki. W badaniach klinicznych, w których 41 413 pacjentom podawano symwastatynę, 24 747 pacjentów (około 60%) włączono do badań, których średni okres obserwacji wynosił co najmniej 4 lata, przypadki miopatii wystąpiły u około 0,03%, 0,08% i 0,61% po zastosowaniu dawek odpowiednio 20 mg, 40 mg i 80 mg na dobę. W badaniach tych pacjenci byli dokładnie monitorowani, a niektóre produkty lecznicze mogące powodować interakcje zostały wykluczone.

W badaniu klinicznym, w którym pacjenci po przebytych zawale mięśnia sercowego byli leczeni 80 mg symwastatyny na dobę (średni okres obserwacji wynosił 6,7 roku), przypadki miopatii wystąpiły u około 1,0 %, w porównaniu z 0,02% u pacjentów, u których stosowano dawkę 20 mg na dobę. Około połowa przypadków miopatii wystąpiła w pierwszym roku leczenia. W każdym kolejnym roku częstość występowania miopatii wyniosła w przybliżeniu 0,1 % (patrz punkt 4.8).

#### *Pomiar aktywności kinazy kreatynowej*

W celu ułatwienia interpretacji wyniku badania, aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po forsownym wysiłku lub gdy istnieje inna prawdopodobna przyczyna zwiększonej aktywności enzymu. W przypadku, gdy aktywność CK znacząco (ponad 5 razy) przewyższa górną granicę wartości uznanej za prawidłową, pomiar należy powtórzyć po 5 - 7 dniach, aby potwierdzić jego wynik.

#### *Przed rozpoczęciem leczenia*

Wszystkich pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie symwastatyną lub którzy są w trakcie zwiększania dawki produktu leczniczego należy poinformować o możliwości wystąpienia miopatii i

konieczności niezwłocznego zgłaszania lekarzowi niewyjaśnionego bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni.

Ostrożnego leczenia wymagają pacjenci, u których występują czynniki predysponujące do wystąpienia rhabdmiolizy. U następujących pacjentów należy oznaczyć referencyjną wartość wyjściową aktywności kinazy kreatynowej przed rozpoczęciem leczenia:

- w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat),
- płci żeńskiej,
- z zaburzoną czynnością nerek,
- z niewyrównaną niedoczynnością tarczycy,
- z wcześniej występującymi chorobami mięśni w wywiadzie,
- u których w przeszłości podanie statyn lub fibratów spowodowało działania niepożądane ze strony mięśni,
- nadużywających alkoholu.

W takich przypadkach zaleca się ocenę stosunku ryzyka terapii do możliwych korzyści i nadzór kliniczny pacjentów. Jeśli u pacjenta wystąpiły wcześniej zaburzenia mięśni spowodowane stosowaniem fibratu lub statyny, leczenie innym produktem leczniczym z tych grup należy rozpoczynać ostrożnie. Leczenia nie należy rozpoczynać w przypadku, gdy aktywność CK jest znacznie podwyższona ( $> 5 \times \text{ULN}$ ).

#### *Podczas leczenia*

Jeśli podczas leczenia statynami wystąpi ból, osłabienie lub skurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli aktywność enzymu (u pacjenta, który nie był po intensywnym wysiłku) jest znacznie zwiększona ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), produkt leczniczy należy odstawić. Przerwanie stosowania produktu leczniczego należy rozważyć również w przypadku, gdy objawy mięśniowe są ciężkie i stają się przyczyną codziennego dyskomfortu, nawet przy aktywności CK  $< 5 \times \text{ULN}$ . W razie podejrzenia miopatii z jakiegokolwiek innej przyczyny, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

W przypadku, gdy objawy ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć wznowienie leczenia symwastatyną lub rozpoczęcie leczenia inną statyną w najmniejszej dawce i przy ścisłej kontroli stanu zdrowia pacjenta.

Większy odsetek miopatii obserwowano u pacjentów, u których zwiększano dawkę do 80 mg. Zaleca się okresowe pomiary CK, ponieważ mogą być przydatne do identyfikacji subklinicznych przypadków miopatii. Nie ma jednak pewności, że takie postępowanie zapobiegnie wystąpieniu miopatii.

Stosowanie symwastatyny 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 interakcją produktów leczniczych (patrz również punkt 4.5)*

Ryzyko miopatii i rhabdmiolizy zwiększa się istotnie w przypadku skojarzonego leczenia symwastatyną i silnymi inhibitorami enzymu CYP3A4 (lekami takimi, jak itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir), nefazodon), a także gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem (patrz punkt 4.2).

Ryzyko miopatii i rhabdmiolizy jest również zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania innych fibratów lub jednoczesnego stosowania amiodaronu lub werapamilu z dużymi dawkami symwastatyny (patrz punkt 4.2 i 4.5).

Ryzyko zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania diltiazemu lub amlodypiny z 80 mg symwastatyny (patrz punkt 4.2 i 4.5). Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rhabdmiolizy, może nasilać się po jednoczesnym zastosowaniu kwasu fusydowego ze statynami (patrz punkt 4.5).

Z powodu ryzyka interakcji przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z inhibitorami CYP3A4: itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy HIV (np. nelfinawirem), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem (patrz punkt 4.3 i 4.5).

Jeśli leczenie itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną jest konieczne, wówczas należy przerwać stosowanie symwastatyny. Ponadto zaleca się ostrożność w przypadku skojarzonego leczenia symwastatyną i innymi słabszymi inhibitorami CYP3A4: cyklosporyną, werapamilem, diltiazemem (patrz punkt 4.2 i 4.5). Podczas leczenia symwastatyną należy unikać picia soku grejpfrutowego.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl, dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg na dobę. Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny i gemfibrozylu, o ile korzyść takiego połączenia nie przewyższa zagrożeń. Należy starannie rozważyć korzyść ze skojarzonego leczenia symwastatyną w dawce dobowej 10 mg z innymi fibratami (oprócz fenofibratu), cyklosporyną lub danazolem w stosunku do ryzyka takiego połączenia (patrz punkt 4.2 i 4.5).

Zlecając jednoczesne stosowanie fenofibratu z symwastatyną należy zachować ostrożność, gdyż każdy z tych produktów leczniczych może sam powodować miopatię.

Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach dobowych większych niż 20 mg z amiodaronem lub werapamilem, chyba że kliniczne korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia miopatii (patrz punkt 4.2 i 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach dobowych większych niż 40 mg z diltiazemem lub amlodypiną, chyba że kliniczne korzyści przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii (patrz punkt 4.2 i 4.5).

Rzadkie przypadki miopatii i (lub) rhabdomyolizy obserwowano podczas jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g na dobę), z których każdy może spowodować miopatię w monoterapii.

Lekarze rozważający leczenie skojarzone symwastatyną i niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g na dobę) lub produktami zawierającymi niacynę, powinni starannie rozpatrzyć potencjalne korzyści i zagrożenia oraz ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych bólu mięśni, tkliwości lub osłabienia, szczególnie w pierwszych miesiącach leczenia oraz po zwiększeniu dawki jednego z produktów leczniczych.

W okresowej analizie prowadzonego badania klinicznego, niezależna komisja monitorująca bezpieczeństwo stosowania stwierdziła więcej niż oczekiwano przypadków miopatii u pacjentów z Chin, przyjmujących 40 mg symwastatyny oraz 2000 mg kwasu nikotynowego i 40 mg laropirprantu. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z Chin symwastatyną (zwłaszcza w dawkach 40 mg lub większych) w skojarzeniu z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g na dobę) lub produktami zawierającymi niacynę. Ponieważ ryzyko wystąpienia miopatii podczas leczenia statynami jest zależne od dawki, nie zaleca się stosowania u pacjentów z Chin symwastatyny w dawce 80 mg i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g na dobę) lub produktów zawierających niacynę. Nie wiadomo, czy ryzyko wystąpienia miopatii jest zwiększone u innych pacjentów pochodzenia azjatyckiego leczonych jednocześnie symwastatyną i niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g na dobę) lub produktami zawierającymi niacynę.

Jeżeli jednoczesne stosowanie symwastatyny i kwasu fusydowego jest konieczne, pacjentów należy dokładnie monitorować (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć tymczasowe zaprzestanie leczenia symwastatyną.

## Cukrzyca

Niektóre doniesienia sugerują, że statyny jako grupa leków, zwiększając stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy, mogą powodować hiperglikemię wymagającą opieki diabetologicznej. Ryzyko to, jest jednak równoważone przez zmniejszenie ryzyka naczyniowego związanego ze stosowaniem statyn, i dlatego nie powinno być powodem zaprzestania leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka (glikemia na czczo 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) powinni być monitorowani zarówno klinicznie jak i biochemicznie, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

### *Działanie na wątrobę*

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

Zaleca się wykonanie testów wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia, a następnie gdy istnieją klinicznie wskazania. U pacjentów, u których dawkę zwiększono do 80 mg, dodatkowe badanie powinno się wykonać przed zwiększeniem dawki produktu leczniczego, kolejne po trzech miesiącach, a następnie okresowo (np. co pół roku) przez pierwszy rok leczenia. Szczególnej uwagi wymagają pacjenci, u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy: badania należy powtórzyć po krótkim czasie, a następnie przeprowadzać częściej.

Jeżeli aktywność aminotransferaz wykazuje tendencję do zwiększenia, zwłaszcza, jeśli wzrośnie do 3 x ULN i będzie się utrzymywać, produkt leczniczy należy odstawić.

Symwastatynę należy stosować ostrożnie u pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu.

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

### *Śródmiąższowa choroba płuc*

W okresie leczenia niektórymi statynami, w tym symwastatyną, zwłaszcza w terapii długotrwałej (patrz punkt 4.8) stwierdzono przypadki śródmiąższowej choroby płuc. Mogą wystąpić następujące objawy: duszność, kaszel bez odkrztuszania i ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeśli lekarz podejrzewa wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc, statynę należy odstawić.

### *Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat)*

W kontrolowanych badaniach klinicznych badano bezpieczeństwo i skuteczność symwastatyny u pacjentów w wieku 10-17 lat z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią u dorastających chłopców w II fazie rozwoju i powyżej według skali Tannera i dziewcząt, które są przynajmniej rok po rozpoczęciu miesiączkowania. U pacjentów stosujących symwastatynę profil występujących działań niepożądanych był zasadniczo podobny do tych, jakie obserwowano u pacjentów otrzymujących placebo. **W tej populacji nie wykonano badań po podaniu dawek większych niż 40 mg.** W tym ograniczonym kontrolowanym badaniu nie wykazano dostrzegalnego działania na rozwój lub dojrzewanie seksualne u dorastających chłopców i dziewcząt lub jakiegokolwiek działania na długość cyklu menstruacyjnego u dziewcząt (patrz punkty 4.2 i 4.8). Podczas stosowania symwastatyny dorastające dziewczęta powinny być konsultowane odnośnie stosowania odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.6). U pacjentów poniżej 18 lat skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nie były badane w okresach stosowania dłuższych niż 48 tygodni i wpływ długotrwałego działania symwastatyny na dojrzewanie fizyczne, intelektualne i seksualne nie jest znany. Symwastatyna nie była badana u pacjentów poniżej 10 lat ani u dzieci w okresie przed dojrzewaniem ani też u dziewcząt w okresie przed rozpoczęciem miesiączkowania.

### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien on być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### Interakcje farmakodynamiczne

*Interakcje z produktami leczniczymi zmniejszającymi stężenie lipidów, które stosowane w monoterapii mogą spowodować wystąpienie miopatii*

Ryzyko miopatii, łącznie z rabdomiolizą, zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny z fibratami. Ponadto istnieje również interakcja farmakokinetyczna z gemfibrozylem, prowadząca do zwiększenia stężenia symwastatyny w osoczu (patrz: *Interakcje farmakokinetyczne* oraz punkt 4.2 i punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny i fenofibratu nie udowodniono większego ryzyka wystąpienia miopatii niż łączne ryzyko dla każdego z produktów leczniczych stosowanych w monoterapii. Brak odpowiednich danych z zakresu farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania dotyczących innych fibratów. Rzadkie przypadki miopatii i (lub) rabdomiolizy były związane z podawaniem symwastatyny jednocześnie z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g na dobę) (patrz punkt 4.4).

### Interakcje farmakokinetyczne

Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które wchodzi w interakcje przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły podano w tekście; patrz również punkt 4.2, 4.3 i 4.4).

#### Interakcje z lekami związane ze zwiększonym ryzykiem miopatii/ rabdomiolizy

Produkty lecznicze, które wchodzi w interakcje	Zalecenia podczas przepisywania
<i>Silne inhibitory CYP3A4:</i> Itrakonazol Ketokonazol Pozakonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir) Nefazodon	Jednoczesne stosowanie z symwastatyną jest przeciwwskazane
Gemfibrozyl	Należy unikać jednoczesnego stosowania z symwastatyną. Jeśli jest ono konieczne nie należy przekraczać dawki 10 mg symwastatyny na dobę.
Cyklosporyna Danazol Inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu)	Nie przekraczać dawki 10 mg symwastatyny na dobę
Amiodaron Werapamil	Nie przekraczać dawki 20 mg symwastatyny na dobę
Diltiazem Amlodypina	Nie przekraczać dawki 40 mg symwastatyny na dobę
Kwas fusydowy	Należy dokładnie monitorować pacjentów. Należy rozważyć tymczasowe zaprzestanie leczenia symwastatyną.
Sok grejpfrutowy	Podczas stosowania symwastatyny należy unikać spożywania soku grejpfrutowego.

## *Wpływ innych produktów leczniczych na symwastatynę*

### *Interakcje z udziałem inhibitorów enzymu CYP3A4*

Symwastatyna jest substratem dla cytochromu P 450 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, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir) i nefazodon. Jednoczesne stosowanie itrakonazolu zwiększało ponad 10 razy, a telitromycyny 11 razy, ekspozycję na kwas symwastatyny (czynny metabolit – beta-hydroksykwas).

Z tego powodu skojarzone stosowanie z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy HIV (np. nelfinawirem), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem jest przeciwwskazane. Jeśli leczenie itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną jest konieczne, stosowanie symwastatyny należy na ten czas przerwać. Ponadto zaleca się ostrożność w przypadku skojarzonego leczenia symwastatyną i słabszymi inhibitorami CYP3A4: cyklosporyną, werapamilem, diltiazemem (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4).

### *Flukonazol*

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

### *Cyklosporyna*

Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy jest większe w przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny, zwłaszcza z większymi dawkami symwastatyny (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4). Dlatego u pacjentów leczonych jednocześnie cyklosporyną dawka dobową symwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg. Cyklosporyna zwiększa wartość AUC inhibitora reduktazy HMG-CoA, choć mechanizm tego działania nie został w pełni poznany. Zwiększenie wartości AUC kwasu symwastatyny zachodzi prawdopodobnie częściowo na skutek hamowania enzymu CYP3A4.

### *Danazol*

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest większe w przypadku jednoczesnego stosowania danazolu i większych dawek symwastatyny (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4).

### *Gemfibrozyl*

Gemfibrozyl zwiększa 1,9-krotnie wartość AUC kwasu symwastatyny, prawdopodobnie w wyniku hamowania szlaku glukuronidacji (patrz punkt. 4.2 oraz punkt 4.4).

### *Amiodaron*

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest większe w przypadku jednoczesnego stosowania amiodaronu i większych dawek symwastatyny (patrz punkt 4.4). W badaniu klinicznym miopatia wystąpiła u 6% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron. Dlatego u pacjentów przyjmujących jednocześnie amiodaron dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg na dobę, chyba że korzyść kliniczna przewyższa zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

### *Antagoniści kanału wapniowego*

- *Werapamil*

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania werapamilu i symwastatyny w dawce 40 mg lub 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne zastosowanie z werapamilem powodowało 2,3-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny, częściowo prawdopodobnie w wyniku hamowania CYP3A4. Dlatego u pacjentów przyjmujących jednocześnie werapamil dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg na dobę, chyba że korzyść kliniczna przewyższa zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.



- *Diltiazem*  
Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania diltiazemu i symwastatyny w dawce 80 mg (patrz punkt 4.4). U pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg jednoczesne podanie diltiazemu nie zwiększało ryzyka miopatii (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetyki jednoczesne stosowanie symwastatyny i diltiazemu powodowało 2,7-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny, prawdopodobnie w wyniku hamowania CYP3A4. Z tego powodu u pacjentów przyjmujących jednocześnie diltiazem dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 40 mg na dobę, chyba że korzyść kliniczna przewyższa zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.
- *Amlodypina*  
U pacjentów leczonych amlodypiną jednoczesne podanie symwastatyny w dawce 80 mg zwiększa ryzyko miopatii. U pacjentów stosujących symwastatynę w dawce 40 mg jednoczesne podanie amlodypiny nie zwiększało ryzyka miopatii. W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podawanie symwastatyny i amlodypiny powodowało 1,6-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny. Z tego powodu u pacjentów przyjmujących jednocześnie amlodypinę dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 40 mg na dobę, chyba że korzyść kliniczna przewyższa zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

#### *Niacyna (kwas nikotynowy)*

Rzadkie przypadki miopatii i (lub) rabdomiolizy były związane z jednoczesnym podawaniem symwastatyny i niacyny (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g na dobę). W badaniu farmakokinetyki podanie kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu w dawce jednorazowej wynoszącej 2 g jednocześnie z symwastatyną w dawce 20 mg spowodowało nieznaczny wzrost wartości pola pod krzywą (AUC) symwastatyny i kwasu symwastatyny oraz wartości  $C_{max}$  stężenia kwasu symwastatyny w osoczu.

#### *Kwas fusydowy*

Ryzyko wystąpienia miopatii może się nasilić po jednoczesnym podaniu kwasu fusydowego ze statynami, w tym z symwastatyną. Zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia rabdomiolizy podczas stosowania symwastatyny. Należy rozważyć tymczasowe zaprzestanie leczenia symwastatyną. Jeżeli jest to konieczne, pacjentów leczonych symwastatyną i kwasem fusydowym należy dokładnie monitorować (patrz punkt 4.4).

#### *Sok grejpfrutowy*

Sok z grejpfruta hamuje cytochrom P 450 3A4. Jednoczesne stosowanie symwastatyny i picie dużych ilości soku grejpfrutowego (powyżej 1 litra dziennie) 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 spożywania soku z grejpfruta jednocześnie z symwastatyną.

#### *Kolchicyna*

Odnotowano przypadki miopatii i rabdomiolizy po jednoczesnym podaniu kolchicyny i symwastatyny u pacjentów z niewydolnością nerek. Pacjentów leczonych jednocześnie kolchicyną i symwastatyną należy dokładnie monitorować.

#### *Ryfampicyna*

Ponieważ ryfampicyna jest silnym induktorem izoenzymu CYP3A4, u pacjentów długotrwale przyjmujących ryfampicynę (np. leczonych na gruźlicę) może wystąpić utrata skuteczności symwastatyny. W badaniu farmakokinetyki produktu leczniczego u zdrowych ochotników stwierdzono zmniejszenie pola pod krzywą (AUC) stężeń osoczowych kwasu symwastatyny o 93%, gdy jednocześnie stosowano ryfampicynę.

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

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

#### *Doustne środki przeciwzakrzepowe*

W dwóch badaniach klinicznych, z których jedno prowadzono u zdrowych ochotników, a drugie u pacjentów z hipercholesterolemią stwierdzono, że symwastatyna w dobowej dawce 20 do 40 mg umiarkowanie nasila działanie leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryn. Czas protrombinowy, przedstawiany jako międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (ang. INR – International Normalized Ratio) zwiększał się z 1,7 do 1,8 u ochotników i z 2,6 do 3,4 w grupie pacjentów. W bardzo rzadkich przypadkach wartość INR była zwiększona. U pacjentów leczonych pochodnymi kumaryny czas protrombinowy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną i często powtarzać pomiary na początku leczenia w celu upewnienia się, czy nie doszło do znaczących zmian tego parametru. Po osiągnięciu stabilnych wartości czasu protrombinowego pomiary można powtarzać w odstępach czasu zalecanych u pacjentów leczonych kumaryną.

Powyższą procedurę należy powtórzyć przy zmianie dawki symwastatyny lub jej odstawieniu. U pacjentów nie otrzymujących leków przeciwzakrzepowych nie zanotowano krwawień lub zmiany wartości czasu protrombinowego wynikających z leczenia symwastatyną.

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

##### *Ciąża*

Stosowanie produktu leczniczego Apo-Simva jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania symwastatyny i nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży. Istnieją pewne 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 podczas 1 trymestru ciąży symwastatynę lub inny 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 symwastatyną kobiety w ciąży może zmniejszać u płodu stężenie mewalonianu – prekursora biosyntezy cholesterolu.

Miażdżyca rozwija się powoli, dlatego odstawienie produktów leczniczych zmniejszających stężenie lipidów podczas ciąży powinno mieć niewielki wpływ na długotrwałe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią. Z tego powodu stosowanie symwastatyny u kobiet w ciąży, planujących ciążę lub podejrzewających ciążę jest przeciwwskazane. Leczenie symwastatyną należy wstrzymać w okresie ciąży lub do czasu jej wykluczenia (patrz punkt 4.3).

##### *Karmienie piersią*

Nie wiadomo czy symwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ponieważ wiele leków przenika do mleka matki i ponieważ symwastatyna może powodować poważne działania niepożądane u niemowląt, nie wolno karmić piersią kobietom leczonym symwastatyną (patrz punkt 4.3).

#### **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.

Jednak należy pamiętać o rzadkich przypadkach wystąpienia zawrotów głowy, które zgłaszano po wprowadzeniu symwastatyny na rynek.

## 4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych, które zgłaszano podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu symwastatyny na rynek uszeregowano w oparciu o dane z obszernych, długotrwałych, kontrolowanych placebo badań klinicznych, obejmujących badania HPS i 4S z udziałem, odpowiednio, 20 536 i 4 444 pacjentów. W badaniu HPS odnotowano tylko ciężkie działania niepożądane oraz miażdżycę i zwiększoną aktywność aminotransferaz i CK w surowicy. W badaniu 4S zanotowano wszystkie wymienione poniżej działania niepożądane. Przypadki, gdy działania niepożądane związane z zastosowaniem symwastatyny występowały rzadziej lub z częstością zbliżoną do grupy placebo, a raporty ze zgłoszeń spontanicznych podawały podobny związek przyczynowy, zakwalifikowano jako „rzadkie”.

W badaniu HPS obejmującym 20 536 pacjentów, którym podawano symwastatynę w dawce 40 mg na dobę (n = 10269) lub placebo (n = 10267), profile bezpieczeństwa w obydwu grupach uzyskiwane w ciągu około 5 lat trwania badania były porównywalne. Ilość przypadków przerwania leczenia spowodowanego wystąpieniem działań niepożądanych była porównywalna (4,8% u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg w porównaniu do 5,1% w grupie placebo). Częstość występowania miopatii u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg wynosiła mniej niż 0,1%.

Zwiększona aktywność aminotransferaz (> 3 x ULN potwierdzona powtórным badaniem) występowała u 0,21% (n = 21) pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg, w porównaniu z 0,09% (n = 9) w grupie placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych jest następująca: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), nieznana (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: zaburzenia pamięci.

### *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/ żółtaczką.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby.

### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Rzadko: wysypka, świąd, łysienie.

### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Rzadko: miopatia\* (w tym zapalenie mięśni), rabdomioliza (z lub bez ostrej niewydolności nerek) (patrz punkt 4.4), ból mięśniowy, skurcze mięśni.

Nieznana: tendinopatia, czasem powikłana zerwaniem ścięgna.

\* W badaniu klinicznym miopatia występowała częściej u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg na dobę w porównaniu z pacjentami leczonymi dawką 20 mg na dobę (odpowiednio 1,0% vs. 0,02%).

*Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Nieznana: zaburzenia erekcji.

*Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Rzadko: astenia.

Rzadko opisywano przypadki zespołu rzekomej nadwrażliwości z towarzyszącymi mu objawami: obrzękiem naczynioruchowym, zespołem toczniopodobnym, polimialgią reumatyczną, zapaleniem skórno-mięśniowym, zapaleniem naczyń, trombocytopenią, eozynofilią, przyspieszonym ESR OB, zapaleniem stawów i bólami stawów, pokrzywką, nadwrażliwością na światło, gorączką, zaczerwienieniem skóry, dusznością i złym samopoczuciem.

*Badania diagnostyczne*

Rzadko: zwiększona aktywność aminotransferaz (AlAT aminotransferazy alaninowej, AspAT aminotransferazy asparaginianowej,  $\gamma$ -GT  $\gamma$ -glutarylotranspeptydazy) (patrz punkt 4.4 *Działanie na wątrobę*), zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej CK (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania statyn odnotowano następujące działania niepożądane:

- zaburzenia snu, w tym koszmary senne
- utrata pamięci
- zaburzenia seksualne
- cukrzyca: częstość występowania zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (glikemia na czczo  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

*Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat)*

W 48. tygodniowych badaniach u dzieci i młodzieży (chłopców w II fazie rozwoju i powyżej według skali Tannera i dziewcząt, przynajmniej rok po rozpoczęciu miesiączkowania) w wieku 10-17 lat z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią (n=175), profil bezpieczeństwa i tolerancji w grupie stosującej symwastatynę był podobny do profilu w grupie otrzymującej placebo. Nie jest znany długotrwały wpływ na rozwój fizyczny, intelektualny i seksualny. Brak wystarczających danych po leczeniu trwającym jeden rok (patrz punkty 4.2 i 4.4).

## **4.9 Przedawkowanie**

Do tej pory opisano nieliczne przypadki przedawkowania. Najwyższa przyjęta dawka wynosiła 3,6 g. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia bez istotnych następstw.

Nie ma specyficznych metod leczenia przedawkowania symwastatyny. Należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA  
kod ATC: C10AA01

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-metyloglutarylokoenzymu 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 prowadzący do zmniejszenia stężenia LDL może dotyczyć zarówno zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji VLDL, jak i pobudzenia receptora LDL, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania i zwiększenia katabolizmu cholesterolu LDL. W wyniku leczenia symwastatyną znacząco zmniejsza się stężenie apolipoproteiny B. Ponadto symwastatyna umiarkowanie zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL i zmniejsza stężenie triglicerydów w osoczu. W wyniku tych działań zmniejsza się stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL oraz cholesterolu LDL do HDL.

*Wysokie ryzyko powstania choroby wieńcowej serca lub istniejąca choroba wieńcowa serca*  
W badaniu HPS (ang. *Heart Protection Study*) efekty działania symwastatyny badano u 20536 pacjentów w wieku od 40 do 80 lat z hiperlipidemią lub bez hiperlipidemii i z chorobą wieńcową, inną zarostową chorobą tętnic lub z cukrzycą. W badaniu tym przez średnio 5 lat 10269 pacjentom podawano symwastatynę w dawce 40 mg na dobę, a 10267 pacjentom - placebo. Wyjściowe wartości parametrów były następujące: 6793 pacjentów (33%) miało stężenie cholesterolu LDL poniżej 116 mg/dl, u 5063 pacjentów (25%) stężenie to mieściło się w zakresie 116 mg/dl – 135 mg/dl, a 8680 pacjentów (42%) miało wartości powyżej 135 mg/dl.

Symwastatyna w dawce dobowej 40 mg w porównaniu z placebo w znaczącym stopniu zmniejszała ryzyko zgonów ze wszystkich przyczyn (1328 [12,9%] dla pacjentów leczonych symwastatyną vs. 1507 [14,7%] dla pacjentów otrzymujących placebo;  $p = 0,0003$ ), dzięki 18% redukcji wskaźnika zgonów z przyczyn choroby wieńcowej (587 [5,7%] vs. 707 [6,9%];  $p = 0,0005$ ; bezwzględna redukcja ryzyka 1,2%). Zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn pozanaczyniowych nie było istotne statystycznie. Symwastatyna zmniejszała ponadto o 27% ( $p < 0,0001$ ) ryzyko poważnych incydentów wieńcowych (zawał mięśnia sercowego bez zgonu i zgony z przyczyn wieńcowych). Zmniejszała również konieczność przeprowadzenia zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (łącznie z pomostowaniem naczyń wieńcowych lub przezskórną angioplastyką balonową) oraz rewaskularyzacji obwodowych i innych niż wieńcowe naczyń o odpowiednio, 30% ( $p < 0,0001$ ) i 16% ( $p = 0,006$ ). Symwastatyna zmniejszała o 25% ( $p < 0,0001$ ) ryzyko udaru, dzięki 30% redukcji udaru niedokrwiennego ( $p < 0,0001$ ). Dodatkowo, w podgrupie pacjentów z cukrzycą, symwastatyna zmniejszała o 21% ( $p = 0,0293$ ) ryzyko powikłań ze strony dużych naczyń, łącznie z koniecznością wykonania zabiegów rewaskularyzacji naczyń obwodowych (zabieg chirurgiczny lub angioplastyka), koniecznością amputacji kończyn dolnych czy wystąpieniem owrzodzenia nóg. Redukcja ilości zdarzeń była zbliżona w każdej z badanych grup pacjentów, łącznie z pacjentami bez choroby wieńcowej, ale z chorobą naczyń mózgowych lub obwodowych, mężczyznami i kobietami, pacjentami w wieku poniżej i powyżej 70 lat w chwili przystępowania do badania, z nadciśnieniem i bez i, co ważne, z wyjściowym stężeniem cholesterolu LDL poniżej 3,0 mmol/l.

W badaniu 4S (ang. *Scandinavian Simvastatin Survival Study*), oceniano wpływ symwastatyny na całkowitą śmiertelność u 4444 pacjentów z chorobą wieńcową i z wyjściowym stężeniem cholesterolu całkowitego 212 - 309 mg/dl (5,5 -8,0 mmol/l). W tym trwającym średnio około 5,4 roku wielośrodkowym, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu, pacjenci z dławicą piersiową lub po przebytych zawałach mięśnia sercowego (IM) stosujący standardową dietę otrzymywali albo symwastatynę w dawce dobowej 20 do 40 mg ( $n = 2221$ ), albo placebo ( $n = 2223$ ). Symwastatyna zmniejszyła ryzyko zgonów ogółem o 30% (bezwzględna redukcja ryzyka 3,3%). Ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej (CHD) zmalało o 42% (bezwzględna redukcja ryzyka 3,5%). Symwastatyna zmniejszała również ryzyko wystąpienia poważnych incydentów wieńcowych (zgony wieńcowe i zawał mięśnia sercowego bez zgonu, potwierdzony w szpitalu lub niemy) o 34%. Ponadto symwastatyna znacząco zmniejszała (o 28%) ryzyko śmiertelnych i nie zakończonych zgonem epizodów naczyniowo-mózgowych (udarów i przejściowych ataków niedokrwienych). Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy między grupami w zakresie zgonów nie związanych z układem krążenia.

### *Hipercholesterolemia pierwotna i mieszana hiperlipidemia*

W badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania symwastatyny w dawkach dobowych 10 mg, 20 mg, 40 mg i 80 mg u pacjentów z hipercholesterolemią, średnie zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL wyniosło, odpowiednio, 30, 38, 41 i 47%. W badaniach nad mieszaną hiperlipidemią z udziałem pacjentów leczonych symwastatyną w dawkach dobowych 40 mg i 80 mg, mediana redukcji stężenia triglicerydów wynosiła odpowiednio 28% i 33% (dla placebo: 2%), a średnie zwiększenie stężenia cholesterolu HDL wyniosło, odpowiednio, 13% i 16% (placebo: 3%).

### *Badania kliniczne u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat)*

Wykonano kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo u 175 pacjentów (99 chłopców w II fazie rozwoju i powyżej według skali Tannera oraz u 76 dziewcząt, przynajmniej rok po rozpoczęciu miesiączkowania) w wieku 10-17 lat (średnio 14,1 lat) z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią (heF-H), które dobrano losowo do grup otrzymujących symwastatynę lub placebo przez 24 tygodnie (badanie podstawowe). Warunkiem zakwalifikowania do badań był punkt odniesienia – stężenie cholesterolu pomiędzy 160 i 400 mg/dl i przynajmniej jedno z rodziców ze stężeniem LDL-C > 189 mg/dl. Dawka symwastatyny (1 dawka wieczorem) wynosiła 10 mg przez pierwszych 8 tygodni, 20 mg przez kolejne 8 tygodni, i następnie 40 mg. Po 24 tygodniach wybrano 144 pacjentów, którzy kontynuowali leczenie otrzymując 40 mg symwastatyny lub placebo.

Symwastatyna znacznie zmniejszyła stężenie LDL-C, TG i Apo B. Wyniki z przedłużonych do 48. tygodni badań były porównywalne do wyników obserwowanych w badaniach podstawowych. Po 24. tygodniach leczenia średnia wartość stężenia LDL-C wynosiła 124,9 mg/dl (zakres 64,0 – 289,0 mg/dl) w grupie otrzymującej 40 mg symwastatyny w porównaniu do 207,8 mg/dl (zakres 128,0 – 334,0 mg/dl) w grupie otrzymującej placebo.

Po 24 tygodniach leczenia symwastatyną (w dawkach rosnących od 10, 20 do 40 mg na dobę w odstępach 8 tygodni) średnie stężenie LDL-C zmniejszyło się 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 powodował 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 nieznanne. 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 na obniżenie zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Symwastatyna jest nieaktywnym laktonem, łatwo ulegającym *in vivo* hydrolizie do odpowiedniego beta-hydroksykwasu, silnego inhibitora reduktazy HMG-CoA. Hydroliza zachodzi głównie w wątrobie, a jej stopień w osoczu człowieka jest bardzo niski.

Właściwości farmakokinetyczne oceniano u dorosłych. Brak danych farmakokinetycznych z badań u dzieci i młodzieży.

### *Wchłanianie*

Symwastatyna wchłania się dobrze 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 mniej niż 5% podanej dawki dostaje się do krążenia ogólnego w postaci beta-hydroksykwasu. Aktywne inhibitory osiągają maksymalne stężenie w osoczu po około 1 do 2 godzin od podania symwastatyny. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na wchłanianie leku.

W badaniach farmakokinetyki symwastatyny po jednorazowym i wielokrotnym podaniu nie wykazano kumulacji leku po podaniu wielokrotnym.

### *Dystrybucja*

Symwastatyna i jej aktywny metabolit wiążą się z białkami osocza w ponad 95%.

### *Eliminacja*

Symwastatyna jest substratem dla CYP3A4 (patrz punkt 4.3 i 4.5). Głównymi metabolitami symwastatyny, obecnymi w osoczu człowieka, są beta-hydroksykwas oraz 4 dodatkowe aktywne metabolity. Po podaniu doustnym znakowanej symwastatyny 13% radioizotopu wydalone było z moczem, a 60% z kałem w ciągu 96 godzin. Radioizotop wykrywany w kale pochodził z wydalanych z żółcią metabolitów, a także z niewchłoniętej części leku. Okres półtrwania beta-hydroksykwasu po podaniu dożylnym wynosił 1,9 godziny. Średnio jedynie 0,3% dawki dożylnej wydalone jest w moczu w postaci inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Apo-Simva 10:**

##### *Rdzeń tabletki:*

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Skrobia żelowana  
Butylohydroksyanizol (E320)  
Kwas askorbowy (E300)  
Kwas cytrynowy (E330)  
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)  
Talk (E553b)  
Magnezu stearynian (E470b)

##### *Otoczka:*

Hypromeloza (E464)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Trietylu cytrynian (E1505)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk (E553b)  
Powidon (1201).

#### **Apo-Simva 20:**

##### *Rdzeń tabletki:*

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Skrobia żelowana  
Butylohydroksyanizol (E320)  
Kwas askorbowy (E300)  
Kwas cytrynowy (E330)

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)  
Talk (E553b)  
Magnezu stearynian (E470b)

*Otoczka:*

Hypromeloza (E464)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Trietylu cytrynian (E1505)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk (E553b)  
Powidon (1201).

**Apo-Simva 40:**

*Rdzeń tabletki:*

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Skrobia żelowana  
Butylohydroksyanizol (E320)  
Kwas askorbowy (E300)  
Kwas cytrynowy (E330)  
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)  
Talk (E553b)  
Magnezu stearynian (E470b)

*Otoczka:*

Hypromeloza (E464)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Trietylu cytrynian (E1505)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk (E553b)  
Powidon (1201).

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.  
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry /PVC/PVDC/Al w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 lub 250 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.



## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

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

**Apotex Europe B.V.**

Darwinweg 20  
2333 CR Leiden  
Holandia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**Apo-Simva 10:** 12346

**Apo-Simva 20:** 12347

**Apo-Simva 40:** 12348

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

10/08/2006, 27/07/2011

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

06/2012