

# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO  
POD WZGLĘDEM  
MERYTORYCZNYM  
2010/07-28

## I. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simratio 40, 40 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 40 mg symwastatyny (*Simvastatinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

## 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 metody leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.

Leczenie rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii jako uzupełnienie diety i innego leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. aferezy LDL), lub jeśli takie metody leczenia są niewłaściwe lub niedostępne.

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

Zmniejszenie umieralności i chorobowości ze strony układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z jawną miażdżycą naczyń mięśnia sercowego 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

Zwykle podaje się od 5 do 80 mg raz na dobę, doustnie, wieczorem. Jeśli jest to konieczne, dawkę należy korygować w odstępach co najmniej 4-tygodniowych do maksymalnie 80 mg na dobę, podawanych wieczorem. Dawkę 80 mg na dobę zaleca się tylko pacjentom z ostrą hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego.

#### Hipercholesterolemia

Należy zalecić pacjentowi standardową niskocholesterolową dietę, którą powinien kontynuować w okresie leczenia symwastatyną. Dawka początkowa wynosi zazwyczaj od 10 do 20 mg na dobę i podawana jest raz na dobę, wieczorem. U pacjentów, u których konieczne jest znaczne zmniejszenie stężenia LDL-cholesterolu (powyżej 45%), leczenie można rozpocząć od dawki od 20 do 40 mg na dobę, podawanej wieczorem. Jeśli konieczne jest skorygowanie dawki, należy to zrobić tak, jak to opisano powyżej.

### Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia

W oparciu o wyniki kontrolowanych badań klinicznych, zaleca się podawać symwastatynę w dawce 40 mg na dobę wieczorem lub 80 mg na dobę w trzech dawkach podzielonych: rano i po południu po 20 mg, a wieczorem 40 mg. W tej grupie pacjentów symwastatynę należy stosować jako leczenie uzupełniające jednocześnie z innymi metodami leczenia zmniejszającymi stężenie lipidów (np. aferezą LDL), lub w monoterapii, jeśli inne metody leczenia są niedostępne lub niewłaściwe.

### Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

U pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń wieńcowych (choroba wieńcowa, z hiperlipidemią lub bez hiperlipidemii) podaje się zwykle od 20 do 40 mg symwastatyny na dobę, wieczorem.

Leczenie można rozpocząć jednocześnie z dietą i ćwiczeniami fizycznymi. Jeśli konieczna jest korekta dawkowania, należy zrobić ją tak, jak podano powyżej.

### Stosowanie symwastatyny jednocześnie z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów

Symwastatyna jest skuteczna w monoterapii, jak również jednocześnie podana z lekami wiążącymi kwasy żółciowe. Symwastatynę należy podawać nie mniej niż 2 godziny przed, lub nie mniej niż 4 godziny po podaniu leków wiążących kwasy żółciowe.

Pacjentom stosującym jednocześnie z symwastatyną cyklosporynę, gemfibrozyl, inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu) lub niacynę w dawce zmniejszającej stężenie lipidów w surowicy krwi ( $\geq 1$  g na dobę), nie należy podawać dawki symwastatyny większej niż 10 mg na dobę.

Pacjentom przyjmującym jednocześnie z symwastatyną amiodaron lub werapamil nie należy podawać symwastatyny w dawce większej niż 20 mg na dobę (patrz punkt 4.4 i 4.5).

### Niewydolność nerek

Zmniejszenie dawki u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek nie jest konieczne. U pacjentów z ostrą niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min), należy bardzo uważnie rozważyć podawanie dawki większej niż 10 mg na dobę, i jeśli jest ono niezbędne, bardzo ostrożnie rozpocząć leczenie.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania.

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

Zazwyczaj zalecana dawka początkowa u dzieci i młodzieży (chłopcy w fazie II i powyżej wg skali Tannera i dziewczęta co najmniej jeden rok od rozpoczęcia miesiączkowania, w wieku 10–17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wynosi 10 mg jeden raz na dobę wieczorem. Przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną u dzieci i młodzieży należy włączyć standardową dietę obniżającą poziom cholesterolu. Dietę należy kontynuować w trakcie leczenia symwastatyną.

Zalecany zakres dawek wynosi 10–40 mg/dobę. Maksymalna zalecana dawka to 40 mg/dobę. Dawki należy dostosowywać indywidualnie zgodnie z zaleconym celem leczenia według zaleceń dotyczących leczenia dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).

Dawkę należy weryfikować 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 krwi.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazolu, ketokonazolu, inhibitorów proteazy wirusa HIV, erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny lub nefazodonu (patrz punkt 4.5)).

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

##### Miopatia/rabdomioliza (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych)

Podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, symwastatyna u niektórych pacjentów wywołuje miopatię objawiającą się bólem mięśni, ich osłabieniem lub tkliwością uciskową. Towarzyszy temu zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) do ponad 10 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. Miopatia czasem przekształca się w rabdomiolizę z ostrą niewydolnością nerek lub bez ostrej niewydolności nerek spowodowanej mioglobinurią. Odnotowano rzadkie przypadki zgonów. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu krwi zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii.

Ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy zależy od dawki symwastatyny. W kontrolowanych badaniach klinicznych, w trakcie których pacjentom nie podawano niektórych leków powodujących interakcje, częstość wystąpienia miopatii/rabdomiolizy wynosiła około 0,03% w grupie przyjmującej symwastatynę w dawce 20 mg, 0,08% w grupie przyjmującej symwastatynę w dawce 40 mg i 0,4% w grupie przyjmującej symwastatynę w dawce 80 mg.

##### Aktywność kinazy kreatynowej

Nie należy oznaczać kinazy kreatynowej (CK) u pacjentów po męczącym wysiłku lub, jeśli występują jakiegokolwiek inne, alternatywne przyczyny powodujące zwiększenie aktywności CK, gdyż mogą one spowodować trudności w interpretacji oznaczanej wartości. Jeżeli aktywność CK jest znacznie większa od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), w celu potwierdzenia wyników należy powtórzyć badanie po 5. a najpóźniej po 7. dniach.

##### Przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem stosowania symwastatyny lub po zwiększeniu dawki leku, należy poinformować wszystkich pacjentów o możliwości wystąpienia miopatii i zalecić natychmiastowe zgłoszenie się do lekarza w razie odczuwania trudnych do wyjaśnienia bólów mięśni, ich nadmiernej wrażliwości na dotyk lub osłabienia.

Należy zachować ostrożność stosując symwastatynę u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy.

Przed rozpoczęciem podawania symwastatyny należy ustalić referencyjną wartość wyjściową aktywności CK w następujących przypadkach:

- u pacjentów w podeszłym wieku (wiek >70 lat),
- przy zaburzeniach czynności nerek,
- przy nie poddającej się leczeniu lub nie leczzonej niedoczynności tarczycy,
- przy indywidualnych lub dziedzicznych zaburzeniach ze strony układu mięśniowego w wywiadzie,
- u pacjentów, u których po podaniu statyn lub fibratów wystąpiły działania niepożądane ze strony układu mięśniowego,
- u pacjentów uzależnionych od alkoholu.

W powyższych przypadkach należy rozważyć spodziewane korzyści po podaniu symwastatyny i związane z tym ryzyko. Zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli u pacjenta po zastosowaniu statyn lub fibratów wystąpiły w przeszłości działania niepożądane ze strony układu mięśniowego.

Jeśli aktywność CK jest znacznie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (pięciokrotnie powyżej górnej wartości uznanej za prawidłową) pacjentowi nie należy podawać symwastatyny.

##### Podczas leczenia statynami

Jeśli u pacjenta stosującego statynę wystąpi ból mięśni, osłabienie lub tkliwość uciskowa mięśni, należy określić aktywność CK. Statynę należy odstawić, jeśli aktywność CK oznaczana u pacjenta, który nie był po

forsownym wysiłku, jest znacznie zwiększona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Odstawienie statyny należy też rozważyć, jeśli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy wartości uznanej za prawidłową, ale działania niepożądane ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort. Lek należy odstawić, jeśli z jakichkolwiek powodów podejrzewa się miopatię. Jeśli objawy ze strony mięśni ustąpią i wartość CK powróci do normy, można rozważyć powtórne zastosowanie tej samej lub innej statyny, stosując najmniejsze skuteczne dawki i ściśle kontrolując stan zdrowia pacjenta.

Symwastatynę należy odstawić na kilka dni przed planowanymi dużymi zabiegami chirurgicznymi lub, jeśli konieczne jest podjęcie leczenia internistycznego.

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

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy znacznie zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 (tj.: itrakonazol, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV, nefazodon), jak również gemfibrozyl i cyklosporyna (patrz punkt 4.2).

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy wzrasta również podczas jednoczesnego stosowania innych fibratów, niacyny w dawkach zmniejszających stężenie lipidów ( $\geq 1$  g na dobę), lub podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu lub werapamilu z dużymi dawkami symwastatyny (patrz punkt 4.2 i 4.5). Ryzyko miopatii wzrasta też nieznacznie podczas jednoczesnego stosowania diltiazemu i symwastatyny w dawce 80 mg.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z inhibitorami CYP3A4: itrakonazolem, ketokonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem (patrz punkt 4.3 i 4.5). Jeśli stosowanie itrakonazolu, ketokonazolu, erytromycyny, klarytromycyny lub telitromycyny jest konieczne, symwastatynę należy odstawić. Należy zachować ostrożność jednocześnie podając symwastatynę z inhibitorami CYP3A4 o słabszym działaniu, np.: cyklosporyną, werapamilem, diltiazemem (patrz punkt 4.2 i 4.5). Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny i soku grejpfrutowego.

Nie należy podawać symwastatyny w dawce większej niż 10 mg na dobę pacjentom przyjmującym jednocześnie cyklosporynę, gemfibrozyl, inne fibraty lub niacynę, w dawkach zmniejszających stężenie lipidów ( $\geq 1$  g na dobę). Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny z gemfibrozylem, chyba że spodziewane korzyści leczenia przewyższają ryzyko jednoczesnego podawania tych leków. Należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawce 10 mg na dobę z innymi fibratami (z wyjątkiem fenofibratu), niacyną lub cyklosporyną wobec potencjalnego ryzyka stosowania takich połączeń (patrz punkt 4.2 i 4.5).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania fenofibratu z symwastatyną, ponieważ każdy z tych preparatów podawany w monoterapii może spowodować miopatię.

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

#### Wpływ na wątrobę

W badaniach klinicznych u kilku dorosłych pacjentów zaobserwowano utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi (ponad trzykrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Po odstawieniu symwastatyny aktywność aminotransferaz u tych pacjentów zwykle powracała powoli do wartości sprzed leczenia.

Przed podaniem symwastatyny zaleca się wykonanie badań laboratoryjnych określających czynność wątroby u wszystkich pacjentów, a następnie, gdy będzie to wskazane klinicznie. U pacjentów, u których wymagane jest stosowanie symwastatyny w dawce 80 mg na dobę należy wykonać dodatkowe badania przed zmianą dawki, trzy miesiące po zmianie dawki na 80 mg na dobę, a następnie, co pewien czas (np.: co pół roku) w pierwszym roku leczenia. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których

wystąpi zwiększenie aktywności aminotransferaz. Należy wówczas niezwłocznie powtórzyć badania a następnie przeprowadzać je częściej. Jeśli zwiększenie aktywności aminotransferaz nasili się, osiągając wartość ponad trzykrotnie większą od górnej granicy normy i utrzymuje się, symwastatynę należy odstawić.

Należy zachować ostrożność u pacjentów nadużywających alkoholu.

Po podaniu symwastatyny, podobnie jak po zastosowaniu innych leków zmniejszających stężenie lipidów, obserwowano umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi (mniej niż trzykrotnie powyżej górnej granicy wartości uznawanej za prawidłową). Zwiększenie aktywności aminotransferaz występowało wkrótce po podaniu symwastatyny, często przemijało i nie towarzyszyły mu inne działania niepożądane. Odstawienie leku nie było konieczne.

Preparat zawiera laktozę. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Tabletki zawierają niewielką ilość butylohydroksyanizolu. Butylohydroksyanizol może wpływać drażniąco na błony śluzowe, oczy i skórę.

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

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność symwastatyny u pacjentów w wieku 10–17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oceniano w kontrolowanym badaniu klinicznym dotyczącym chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tannera oraz dziewcząt co najmniej jeden rok od rozpoczęcia miesiączkowania. Profil działań niepożądanych u pacjentów leczonych symwastatyną był, zasadniczo, podobny do profilu pacjentów otrzymujących placebo. **W tej populacji nie badano dawek większych niż 40 mg.** W tym ograniczonym, kontrolowanym badaniu nie stwierdzono wykrywalnego wpływu na rozwój i dojrzewanie płciowe dziewcząt i chłopców ani żadnego wpływu na długość cykli menstruacyjnych u dziewcząt. (Patrz punkty 4.2, 4.8 oraz 5.1.) Dziewczętom leczonym symwastatyną należy doradzić odpowiednią metodę zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.6). Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dla okresów leczenia trwających > 48 tygodni u pacjentów < 18 lat, a długotrwały wpływ na dojrzewanie fizyczne, umysłowe i płciowe nie jest znany. Nie badano działania symwastatyny u pacjentów poniżej 10 lat ani u dzieci przed okresem dojrzewania i dziewcząt przed pierwszą miesiączką.

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

##### Interakcje farmakodynamiczne

*Interakcje z preparatami zmniejszającymi stężenie lipidów w surowicy krwi, które podawane w monoterapii mogą powodować miopatię.*

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy nasila się podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny oraz fibratów lub niacyny (kwas nikotynowy) ( $\geq 1$  g na dobę). Ponadto, stężenie symwastatyny w surowicy krwi zwiększa się wskutek interakcji z gemfibrozylem (patrz poniżej *Farmakokinetyka interakcji* oraz punkt 4.2 i 4.4). Nie ma dowodów, że ryzyko wystąpienia miopatii podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny i fenofibratu jest większe niż łączne ryzyko stosowania każdego z tych produktów osobno. Brak danych z zakresu farmakokinetyki i monitorowania bezpieczeństwa stosowania leków dotyczących innych fibratów.

##### Interakcje farmakokinetyczne

*Wpływ innych preparatów na symwastatynę*

##### *Interakcje dotyczące CYP3A4*

Symwastatyna jest substratem cytochromu P450 3A4. Jednoczesne stosowanie symwastatyny i silnych inhibitorów cytochromu P450 3A4 nasila ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy na skutek zwiększenia stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu krwi. Do takich inhibitorów cytochromu P450 3A4 należą: itrakonazol, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV i nefazodon. Jednoczesne podanie itrakonazolu spowodowało ponad 10-krotne zwiększenie narażenia

na kwas symwastatyny (aktywny metabolit - beta-hydroksykwas). Telitromycyna spowodowała 11-krotnie większe narażenie na kwas symwastatyny.

Dlatego też, jednoczesne stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, inhibitorami proteazy wirusa HIV i nefazodonem jest przeciwwskazane. Jeśli stosowanie itrakonazolu, ketokonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny, inhibitorów proteazy wirusa HIV lub nefazodonu jest konieczne, symwastatynę należy odstawić. Należy zachować ostrożność podając symwastatynę jednocześnie z innymi słabszymi inhibitorami CYP3A4 np.: cyklosporyną, werapamilę, diltiazemem (patrz punkt 4.2 i 4.4.).

#### *Cyklosporyna*

Ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy zwiększa się, gdy cyklosporyna podawana jest równocześnie z symwastatyną, szczególnie, z symwastatyną w wyższych dawkach (patrz punkt 4.2 i 4.4). Dlatego też, u pacjentów stosujących jednocześnie cyklosporynę z symwastatyną, nie należy podawać symwastatyny w dawkach większych niż 10 mg na dobę. Mechanizm tej interakcji nie został w pełni wyjaśniony. Przypuszcza się, że cyklosporyna zwiększa wartość AUC kwasu symwastatyny częściowo na skutek hamowania CYP3A4.

#### *Gemfibrozyl*

Gemfibrozyl zwiększa 1,9-krotnie wartość AUC kwasu symwastatyny prawdopodobnie w wyniku zahamowania szlaku glukuronidowego (patrz punkt 4.2 i 4.4).

#### *Amiodaron lub werapamil*

Ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy zwiększa się, gdy amiodaron lub werapamil stosuje się jednocześnie z symwastatyną w większych dawkach (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych wystąpienie miopatii zaobserwowano u 6% pacjentów otrzymujących jednocześnie amiodaron i symwastatynę w dawce 80 mg.

Analiza dostępnych wyników badań klinicznych wskazuje na występowanie około 1% przypadków miopatii u pacjentów otrzymujących jednocześnie 40 mg lub 80 mg symwastatyny na dobę i werapamil. W badaniach farmakokinetycznych, jednoczesne podawanie symwastatyny z werapamilę spowodowało 2,3-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny, przypuszczalnie w wyniku hamowania CYP3A4. Dlatego u pacjentów otrzymujących równocześnie symwastatynę i amiodaron lub werapamil, dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg na dobę, jeśli korzyści wynikające z jednoczesnego podawania tych leków nie przewyższają zwiększonego ryzyka wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

#### *Diltiazem*

Analiza dostępnych wyników badań klinicznych wskazuje na występowanie około 1% przypadków miopatii u pacjentów otrzymujących jednocześnie 80 mg symwastatyny na dobę i diltiazem. Ryzyko wystąpienia miopatii u pacjentów otrzymujących jednocześnie diltiazem i 40 mg symwastatyny na dobę nie zwiększyło się (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podanie symwastatyny z diltiazemem powoduje 2,7-krotne zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny, przypuszczalnie na skutek hamowania CYP3A4. Dlatego też, o ile korzyści wynikające z jednoczesnego stosowania symwastatyny i diltiazemu nie przeważają zwiększonego ryzyka wystąpienia miopatii i rabdomiolizy, symwastatyny nie należy stosować w dawce większej niż 40 mg na dobę.

#### *Sok grejpfrutowy*

Sok grejpfrutowy hamuje cytochrom P450 3A4. Jednoczesne stosowanie symwastatyny i spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1 litr dziennie) powoduje 7-krotne zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny. Wypicie 240 ml soku grejpfrutowego rano i zażycie symwastatyny wieczorem powoduje zwiększenie ekspozycji 1,9-krotnie. Nie należy pić soku grejpfrutowego podczas stosowania symwastatyny.

#### *Doustne leki przeciwzakrzepowe*

W dwóch badaniach klinicznych, jednym z udziałem zdrowych ochotników, drugim pacjentów z hipercholesterolemią, symwastatyna podawana w dawce od 20 mg do 40 mg umiarkowanie nasilała działanie leków przeciwzakrzepowych pochodnych kumaryny: czas protrombinowy (podawany jako International Normalized Ratio, INR) zwiększył się z wartości sprzed podania leku wynoszącej 1,7 do 1,8 oraz z 2,6 do 3,4 odpowiednio u zdrowych ochotników i u chorych pacjentów. Informowano o bardzo

rzadkich przypadkach zwiększenia wartości INR. U pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny, czas protrombinowy należy oceniać zarówno przed rozpoczęciem stosowania symwastatyny, jak i odpowiednio często w początkowym okresie jej podawania, aby upewnić się, że nie występują istotne zmiany w jego wartości. Po stwierdzeniu stabilności czasu protrombinowego można go oceniać z częstością, jaka jest zalecana w okresie stosowania pochodnych kumaryny. Powyższą procedurę należy powtórzyć w przypadku zmiany dawki symwastatyny lub jej odstawienia. Symwastatyna nie wywoływała krwawienia lub zmiany wartości czasu protrombinowego u pacjentów, którzy nie przyjmowali leków przeciwzakrzepowych.

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

Symwastatyna nie jest inhibitorem cytochromu P450 3A4. Dlatego też, symwastatyna nie wpływa na stężenie w osoczu substancji metabolizowanych przez cytochrom P450 3A4.

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

Nie należy stosować symwastatyny w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Bezpieczeństwo stosowania symwastatyny w okresie ciąży nie zostało ustalone. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych u kobiet ciężarnych. Rzadko obserwowano występowanie wad wrodzonych u dzieci, których matki w okresie ciąży były leczone inhibitorami reduktazy HMG-CoA. W analizie danych dotyczących około 200 ciężarnych, które były prospektywnie obserwowane w pierwszym trymestrze ciąży, a przyjmowały symwastatynę lub inny inhibitor reduktazy HMG-CoA o podobnej strukturze chemicznej, częstość występowania wad wrodzonych nie była większa od tej, jaka występuje w ogólnej populacji. Liczba odnotowanych przypadków ciąży u kobiet przyjmujących symwastatynę była statystycznie wystarczająca, aby wykluczyć 2,5-krotny lub większy wzrost częstości występowania wad rozwojowych płodów wobec ogólnej częstości ich występowania. Chociaż nie ma dowodów świadczących, że przypadki występowania wad wrodzonych u potomstwa pacjentek przyjmujących symwastatynę lub inny pokrewny inhibitor reduktazy HMG-CoA są różne od tych obserwowanych w populacji, stosowanie symwastatyny w okresie ciąży może zmniejszyć stężenie mewalonianu u płodu (prekursora biosyntezy cholesterolu).

Miażdżyca jest chorobą przewlekłą i przerwanie podawania preparatu zmniejszającego stężenie lipidów w okresie ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii. Z tego względu, nie należy stosować symwastatyny u kobiet w ciąży, u kobiet starających się zająć w ciążę lub tych, u których podejrzewana jest ciąża.

W okresie ciąży lub do czasu ustalenia, że kobieta nie jest w ciąży symwastatynę należy odstawić (patrz punkt 4.3).

Nie wiadomo, czy symwastatyna przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Ponieważ jednak, wiele leków jest wydzielanych z mlekiem matki, kobiety przyjmujące symwastatynę nie powinny karmić piersią ze względu na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka (patrz punkt 4.3).

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

Nie ma informacji dotyczących negatywnego wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Należy wziąć jednakże pod uwagę, iż po zastosowaniu symwastatyny mogą wystąpić zawroty głowy.

#### **4.8. Działania niepożądane**

W czasie badań klinicznych i po wprowadzeniu symwastatyny do obrotu zgłoszono następujące działania niepożądane. Uszeregowano je w oparciu o częstość ich występowania w szeroko zakrojonych, długoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w tym HPS i 4S z udziałem odpowiednio 20536 i 4444 pacjentów (patrz punkt 5.1). W badaniu HPS odnotowano ciężkie działania niepożądane, jak również bóle mięśni, zwiększenie aktywności aminotransferaz i CK. W badaniu 4S odnotowano wszystkie poniżej wymienione działania niepożądane. Jeśli częstość występowania działań

niepożądanych po symwastatinie była mniejsza lub podobna do tej, jaka występuje w badaniach po podaniu placebo a spontanicznie zgłaszane działania niepożądane były przypuszczalnie przyczynowo związane ze stosowaniem preparatu, takie działania niepożądane klasyfikowano jako „rzadkie”.

W badaniu HPS (patrz punkt 5.1), w którym uczestniczyło 20536 pacjentów leczonych symwastatiną w dawce 40 mg na dobę (n=10269) lub placebo (n=10267), parametry bezpieczeństwa stosowania były porównywalne wśród pacjentów przyjmujących symwastatinę lub placebo, średnio przez okres 5. lat obserwacji. Wskaźniki odstawienia symwastatyny z powodu działań niepożądanych były w tych grupach porównywalne (4,8% w grupie pacjentów leczonych symwastatiną, w porównaniu z 5,1% w grupie placebo). Częstość występowania miopatii była mniejsza niż 0,1% (<0,1%) u pacjentów leczonych symwastatiną w dawce 40 mg na dobę. Zwiększenie aktywności aminotransferaz (więcej niż trzykrotnie powyżej górnej granicy uznanej za prawidłową, potwierdzone powtórным badaniem) wystąpiło u 0,21% pacjentów (n=21) leczonych 40 mg symwastatyny na dobę, w porównaniu do 0,09% pacjentów (n=9) otrzymujących placebo.

#### Dzieci i młodzież (10–17 lat)

W trwającym 48 tygodni badaniu obejmującym dzieci i młodzież (chłopcy w fazie II lub powyżej wg skali Tannera i dziewczęta co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki) w wieku 10–17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n = 175) profil bezpieczeństwa stosowania i tolerancji w grupie leczonej symwastatiną był zasadniczo podobny do profilu w grupie otrzymującej placebo. Długotrwały wpływ na dojrzewanie fizyczne, umysłowe i płciowe nie jest znany. Po jednym roku leczenia brak jest obecnie dostatecznych danych. (Patrz punkty 4.2, 4.4 oraz 5.1.)

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano zgodnie z następującą klasyfikacją: Bardzo często (>1/10), często ( $\geq$ 1/100, <1/10), niezbyt często ( $\geq$ 1/1000, <1/100), rzadko ( $\geq$ 1/10000, <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) włączając pojedyncze przypadki.

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: niedokrwistość.

#### Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: ból głowy, parestezja, zawroty głowy, neuropatia obwodowa.

#### Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Rzadko: zaparcie, ból brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby/żółtaczką.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka, świąd, łysienie.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Rzadko: miopatia, rabdomioliza (patrz punkt 4.4), bóle mięśniowe, kurcze mięśni.

#### Inne:

Rzadko: astenia

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

### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginowa, gamma-glutamylotranseptydaza, patrz punkt 4.4), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie wartości CK w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

### **4.9. Przedawkowanie**

Opisano kilka przypadków przedawkowania symwastatyny. Maksymalna dawka, jaka została przyjęta wynosi 3,6 g.

Wszyscy pacjenci wyzdrowieli, nie wystąpiły powikłania. Nie ma specyficznych metod leczenia w przypadku przedawkowania. Należy zastosować leczenie objawowe i inne środki wspomagające.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A  
Kod ATC: C10A A01

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

Symwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia LDL-cholesterolu, zarówno w przypadkach, gdy stężenie to jest zwiększone, jak i prawidłowe. LDL składa się z protein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i podlega katabolizowaniu poprzez receptor LDL, wykazujący bardzo wysokie powinowactwo. Mechanizm zmniejszania stężenia LDL przez symwastatynę może być wynikiem zarówno zmniejszenia stężenia VLDL-cholesterolu (VLDL-C), jak i indukcji receptora LDL. Prowadzi to do zmniejszenia wytwarzania oraz zwiększenia katabolizmu LDL-cholesterolu. W okresie stosowania symwastatyny zmniejsza się też znacznie stężenie apolipoproteiny B. Dodatkowo, symwastatyna powoduje niewielkie zwiększenie stężenia HDL-cholesterolu oraz zmniejszenie stężenia TG w osoczu krwi. W wyniku tych działań stosunek całkowitego cholesterolu do HDL-cholesterolu oraz LDL do HDL-cholesterolu jest zmniejszony.

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

W badaniu HPS (ang. Heart Protection Study), oceniono wpływ leczenia symwastatyną u 20 536 pacjentów (w wieku od 40 do 80 lat), z chorobą naczyń wieńcowych, inną zarostową chorobą tętnic lub cukrzycą, u których stwierdzono lub nie stwierdzono hiperlipidemii. W trakcie tego badania, przez okres średnio 5. lat, 10269 pacjentów przyjmowało 40 mg symwastatyny na dobę, a 10267 pacjentów przyjmowało placebo. Na początku badania stężenie LDL-cholesterolu u 6793 pacjentów (33%) było mniejsze niż 116 mg/dl, a u 5063 pacjentów (25%) pomiędzy 116 mg/dl a 135 mg/dl, natomiast u 8680 pacjentów (42%) powyżej 135 mg/dl.

W porównaniu z placebo, stosowanie symwastatyny w dawce 40 mg na dobę powodowało istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z powodu wszystkich przyczyn (1328 [12,9%] u pacjentów leczonych symwastatyną, w porównaniu z 1507 [14,7%] u pacjentów otrzymujących placebo;  $p=0,0003$ ); zmniejszenie ryzyka zgonów wieńcowych o 18% (587 [5,7%] w porównaniu do 707 [6,9%];  $p=0,0005$ ; absolutne zmniejszenie ryzyka 1,2%). Zmniejszenie liczby zgonów z innych przyczyn niż dotyczące układu naczyniowego nie osiągnęło poziomu istotnego statystycznie. Przyjmowanie symwastatyny zmniejszało także ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych (złożony punkt końcowy składający się z zawału serca nie prowadzącego do zgonu lub zgonu z przyczyn wieńcowych) o 27% ( $p<0,0001$ ). Symwastatyna zmniejszała potrzebę wykonania procedury rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (w tym pomostów aortalno-wieńcowych lub przezskórnej angioplastyki balonowej) i rewaskularyzacji naczyń obwodowych oraz naczyń innych niż wieńcowe 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 powikłań ze strony dużych naczyń krwionośnych, konieczności wykonania rewaskularyzacji naczyń obwodowych (zabiegi chirurgiczne lub angioplastyka), amputacji kończyn i 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 więcej niż 70 lat, z nadciśnieniem tętniczym krwi lub bez oraz w szczególności u pacjentów, u których w momencie włączenia do badania stężenie LDL-cholesterolu było mniejsze niż 3,0 mmol/l.

W trakcie prowadzonego w krajach skandynawskich badania 4S (ang. Scandinavian Simvastatin Survival Study), oceniono wpływ leczenia symwastatyną na całkowitą umieralność pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych, u których stężenie całkowitego cholesterolu w momencie rozpoczęcia badania zawierało się w przedziale od 212 do 309 mg/dl (od 5,5 do 8,0 mmol/l). Badaniu poddano 4444 pacjentów. Badanie było wielośrodkowe z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą i było kontrolowane placebo. Pacjenci z dławicą piersiową, lub którzy przeżyli zawał serca (MI) stosowali dietę, standardowe leki oraz od 20 do 40 mg symwastatyny na dobę ( $n = 2221$ ) lub placebo ( $n = 2223$ ) przez okres wynoszący średnio 5,4 lat. Symwastatyna zmniejszała ryzyko zgonu o 30% (absolutne zmniejszenie ryzyka o 3,3%). Ryzyko śmierci z powodu choroby naczyń wieńcowych zostało zmniejszone o 42% (absolutne zmniejszenie ryzyka o 3,5%). Symwastatyna zmniejszała także ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych (zgon z powodu choroby wieńcowej wraz ze zweryfikowanym w trakcie hospitalizacji zawałem serca nie powodującym śmierci) o 34%. Ponadto, symwastatyna w znaczącym stopniu zmniejszała ryzyko wystąpienia zakończonych śmiercią i nie powodujących śmierci zdarzeń ze strony naczyń mózgowych (udar i przemijające epizody niedokrwienia) o 28%. Pomiędzy grupami nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zgonów nie spowodowanych chorobami serca i naczyń.

#### *Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana hiperlipidemia*

W badaniach mających na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania symwastatyny podawanej w dawkach 10, 20, 40 i 80 mg na dobę pacjentom z hipercholesterolemią, obserwowano średnie zmniejszenie stężenia LDL-cholesterolu odpowiednio o 30, 38, 41 i 47%. W badaniach przeprowadzonych z udziałem pacjentów ze złożoną (mieszaną) hiperlipidemią, którzy otrzymywali symwastatynę w dawkach 40 i 80 mg, mediana zmniejszenia stężenia triglicerydów wynosiła odpowiednio 28 i 33% (placebo: 2%), a średnie zwiększenie stężenia HDL-cholesterolu odpowiednio 13 i 16% (placebo: 3%).

#### Badania kliniczne dotyczące dzieci i młodzieży (10–17 lat)

W badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo 175 pacjentów (99 chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tannera i 76 dziewcząt u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki) w wieku 10–17 lat (średni wiek 14,1 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (ang. heFH) randomizowano do grup otrzymujących przez 24 tygodnie symwastatynę lub placebo (badanie podstawowe). Warunkiem włączenia do badania był wyjściowy poziom LDL-C pomiędzy 160 a 400 mg/dl oraz wartość stężenia LDL-C  $> 189$  mg/dl u co najmniej jednego rodzica. Dawka symwastatyny (jeden raz na dobę, wieczorem) wynosiła 10 mg przez pierwsze 8 tygodni, 20 mg przez kolejne 8 tygodni i następnie 40 mg. Przez kolejne 24 tygodnie 144 pacjentów wybranych do kontynuowania leczenia otrzymywało symwastatynę w dawce 40 mg lub placebo.

Symwastatyna znacząco obniżała poziom LDL-C, TG oraz Apo B w osoczu. Wyniki leczenia po 48 tygodniach były porównywalne do tych obserwowanych w badaniu podstawowym.

Po 24 tygodniach leczenia średnia osiągnięta wartość LDL-C wynosiła 124,9 mg/dl (zakres: 64,0–289,0 mg/dL) w grupie otrzymującej 40 mg symwastatyny w porównaniu z 207,8 mg/dl (zakres: 128,0–334,0 mg/dL) w grupie przyjmującej placebo.

Po 24 tygodniach leczenia (z dawkami wzrastającymi od 10, 20 do 40 mg w odstępach 8 tygodniowych) symwastatyna obniżyła średnią wartość LDL-C o 36,8 % (placebo: wzrost o 1,1 % w porównaniu do wartości wyjściowej), Apo B o 32,4 % (placebo: 0,5 %) i średnie poziomy TG o 7,9 % (placebo: 3,2 %) oraz podwyższyła średnie poziomy HDL-C o 8,3 % (placebo: 3,6 %). Nie jest znany długotrwały korzystny

wpływ stosowania symwastatyny na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych u dzieci z heFH. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dawek powyżej 40 mg na dobę u dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Nie ustalono, czy leczenie symwastatyną w dzieciństwie powodowało zmniejszenie chorobowości i umieralności w wieku dorosłym.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

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

Właściwości farmakokinetyczne oceniano u pacjentów dorosłych. Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży.

### *Wchłanianie*

Symwastatyna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Jej znaczny wychwyty następuje w wątrobie (efekt pierwszego przejścia) i zależy od nasilenia przepływu krwi w wątrobie.

Wątroba jest głównym miejscem działania formy aktywnej.

Po doustnym podaniu symwastatyny, wchłanianie beta-hydroksykwasu do krążenia ogólnego wynosi mniej niż 5% podanej dawki. Maksymalne stężenie aktywnego inhibitora w osoczu krwi występuje od 1 do 2 godzin po podaniu symwastatyny. Przyjęcie symwastatyny z posiłkiem nie wpływa na jej wchłanianie.

Farmakokinetyka symwastatyny po jej podaniu jednokrotnym lub wielokrotnym wskazuje, że kumulacja symwastatyny nie występuje po podaniu wielokrotnym.

### *Dystrybucja*

Symwastatyna i jej aktywne metabolity w znacznym stopniu (>95%) wiążą się z białkami surowicy krwi.

### *Eliminacja*

Symwastatyna jest substratem dla CYP3A4 (patrz punkt 4.3 i 4.5). Głównymi metabolitami symwastatyny obecnymi w ludzkim osoczu są beta-hydroksykwasu i inne cztery aktywne metabolity. Po doustnym podaniu znakowanej symwastatyny, w ciągu 96 godzin 13% podanej dawki jest wydalane w moczu, a 60% z kałem. Zawartość leku wykryta w kale odpowiada ilości wchłoniętych metabolitów, które zostały wydalone z żółcią oraz niewchłoniętej substancji macierzystej.

Po dożylnym podaniu metabolitu beta-hydroksykwasu, jego okres półtrwania wynosił przeciętnie 1,9 godziny. Przeciętnie tylko 0,3% dawki podanej dożylnie było wydalane w moczu w postaci inhibitorów.

## 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W oparciu o konwencjonalne badania wykonane na zwierzętach, a dotyczące farmakodynamiki, toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, genotoksyczności i rakotwórczości, nie wykazano innego zagrożenia dla pacjentów, poza tym, jakie może wynikać z mechanizmu działania leku. Po podaniu maksymalnej tolerowanej dawki symwastatyny, zarówno u szczurów, jak i królików, nie stwierdzono zniekształceń płodów, wpływu na płodność, funkcje rozrodcze lub rozwój neonatalny.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna, celuloza mikrokrystaliczna, skrobia kukurydziana żelowana, butylohydroksyanizol, magnezu stearynian, talk

Skład otoczki: hydroksypropyloceluloza, hypromeloza, talk, tytanu dwutlenek (E 171).

### 6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Brak danych dotyczących niezgodności farmaceutycznych.

### **6.3. Okres ważności**

3 lata.

Przed zastosowaniem leku należy sprawdzić datę ważności podaną na opakowaniu. Nie stosować po upływie terminu ważności.

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.  
Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Lek w postaci tabletek powlekanych, podzielnych pakowany w blistry PCV/PVDC/PE/Al. Każdy blister zawiera 10 lub 14 tabletek. W opakowaniu zewnętrznym wykonanym z kartonu znajduje się 28 tabletek (2 blistry x 14 tabletek) lub 30 tabletek (3 blistry x 10 tabletek). Do każdego opakowania dołączona jest ulotka informacyjna dla pacjenta.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm, Niemcy

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

10199

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

27.02.2004 r.

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

2010 -09- 13

**MINISTERSTWO ZDROWIA**  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

## ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

**Simratio 10, 10 mg, tabletki powlekane**  
**Simratio 20, 20 mg, tabletki powlekane**  
**Simratio 40, 40 mg, tabletki powlekane**

*Simvastatinum*

### **Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Simratio 10, Simratio 20, Simratio 40 i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Simratio 10, Simratio 20, Simratio 40
3. Jak stosować lek Simratio 10, Simratio 20, Simratio 40
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Simratio 10, Simratio 20, Simratio 40
6. Inne informacje

## **1. CO TO JEST LEK SIMRATIO 10, SIMRATIO 20, SIMRATIO 40 I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE**

Lek Simratio zawiera symwastatynę, która zmniejsza stężenie lipidów we krwi. Po podaniu doustnym, symwastatyna z nieaktywnego laktonu, zawartego w tabletkce, ulega w wątrobie przekształceniu w postać czynną leczniczo, która hamuje proces wytwarzania cholesterolu poprzez hamowanie enzymu wątrobowego reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA).

Symwastatyna zmniejsza stężenie LDL-cholesterolu („zły” cholesterol), apolipoproteiny B, triglicerydów oraz zwiększa stężenie HDL cholesterolu („dobry” cholesterol), co prowadzi do zmniejszenia stosunku cholesterolu całkowitego do HDL-cholesterolu i LDL-cholesterolu do HDL-cholesterolu.

### Hipercholesterolemia

Lek stosuje się u pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną lub hiperlipidemią mieszaną, jako uzupełnienie leczenia dietą, w przypadku gdy efekty leczenia dietą i leczenia niefarmakologicznego (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) nie są wystarczające, oraz u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną homozygotyczną, jako lek uzupełniający leczenie dietą i inne metody leczenia zmniejszające stężenie lipidów (np. LDL-afereza), lub gdy inne metody leczenia nie są dostępne.

### Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

Lek stosuje się jako uzupełnienie leczenia innych czynników ryzyka lub uzupełnienie innego leczenia zapobiegającego chorobom serca, w celu zmniejszenia śmiertelności oraz zachorowalności u pacjentów z miażdżycą naczyń mięśnia sercowego lub cukrzycą z normalnym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu.

## **2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU SIMRATIO 10, SIMRATIO 20, SIMRATIO 40**

### **Kiedy nie stosować leku Simratio:**

- Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników leku Simratio.
- Jeśli występuje czynna choroba wątroby lub niewyjaśniona, utrzymująca się zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy.
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.
- Jeśli pacjent jednocześnie stosuje silne inhibitory CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, inhibitory proteazy HIV, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon).

Stosowanie symwastatyny może czasami prowadzić do wystąpienia miopatii. Miopatia czasem przekształca się w rhabdmiolizę z ostrą niewydolnością nerek lub bez. Należy poinformować lekarza, jeżeli podczas leczenia symwastatyną występują bóle lub osłabienie mięśni albo ich tkliwość uciskowa oraz podwyższona aktywność kinazy kreatynowej we krwi.

Należy poinformować lekarza o występujących w przeszłości lub obecnie schorzeniach mięśni.

Zaleca się szczególną ostrożność w leczeniu pacjentów, u których występują czynniki predysponujące do rhabdmiolizy i dlatego przed rozpoczęciem leczenia lekarz powinien zlecić oznaczenie początkowego poziomu aktywności kinazy kreatynowej (CK) w przypadku:

- pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 70 lat),
- pacjentów z zaburzeniami czynności nerek,
- pacjentów z oporną na leczenie lub nie leczoną niedoczynnością tarczycy,
- pacjentów ze schorzeniami mięśni lub u których występowały dziedziczne schorzenia mięśni w rodzinie,
- pacjentów, u których wystąpiły w przeszłości działania toksyczne na mięśnie po podaniu statyn lub fibratów,
- pacjentów nadużywających alkoholu.

Leczenie symwastatyną powinno być przerwane na kilka dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym lub w przypadku konieczności podjęcia leczenia internistycznego.

### **Stosowanie u dzieci**

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność badano u chłopców w wieku 10–17 lat i dziewcząt, które rozpoczęły miesiączkowanie co najmniej jeden rok wcześniej (patrz punkt Jak stosować lek Simratio). Nie badano preparatu Simratio u dzieci poniżej 10 lat. W celu uzyskania dalszych informacji należy zwrócić się do lekarza.

### **Stosowanie leku Simratio 10, Simratio 20, Simratio 40 u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby**

Zaleca się szczególną ostrożność podczas stosowania symwastatyny u pacjentów z niewydolnością nerek i z chorobami wątroby w wywiadzie.

Nie stosować leku u osób z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy krwi.

### **Stosowanie innych leków**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując jednocześnie inne leki.

Jednoczesne przyjmowanie innych leków obniżających stężenie lipidów (np. bezafibrat, fenofibrat, gemfibrozyl), antybiotyków: erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny, leków immunosupresyjnych (cyklosporyna), wysokich dawek niacyny (1 g na dobę lub więcej), nefazodonu (lek przeciwdepresyjny), amiodaronu (leku stosowanego w arytmii serca), werapamilu lub diltiazemu (leków stosowanych np. w leczeniu nadciśnienia tętniczego i dławicy piersiowej), itrakonazolu lub ketokonazolu (leki przeciwgrzybicze), inhibitorów proteazy HIV, może prowadzić do miopatii.

W trakcie leczenia symwastatyną należy unikać spożywania soku grejpfrutowego, ponieważ powoduje on zwiększenie wrażliwości na symwastatynę.

Jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny i symwastatyny może nasilić działanie przeciwzakrzepowe. Z tego względu u pacjentów przyjmujących leki o działaniu przeciwzakrzepowym, na początku leczenia symwastatyną, lekarz powinien zlecić oznaczenie czasu protrombinowego, a po stabilizacji regularną kontrolę tego parametru.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

W czasie ciąży podawanie symwastatyny jest przeciwwskazane.

Leku bezwzględnie nie można stosować w okresie ciąży, ponieważ znane są doniesienia o występowaniu wrodzonych zniekształceń płodu u matek, które podczas ciąży stosowały inhibitory reduktazy HMG-CoA.

Lek Simratio nie powinien być stosowany przez kobiety w ciąży, planujące zajście w ciążę w najbliższym czasie lub podejrzewające, że są w ciąży. Leczenie lekiem Simratio należy przerwać na okres ciąży lub do czasu ustalenia, iż pacjentka nie jest w ciąży.

Brak danych dotyczących wydzielania symwastatyny i jej metabolitów do mleka matki. Z powodu ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych u niemowląt, kobiety przyjmujące lek Simratio nie powinny karmić piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Nie stwierdzono istotnego wpływu leku Simratio na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak należy wziąć pod uwagę, iż po zastosowaniu symwastatyny mogą wystąpić zawroty głowy.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Simratio**

Lek zawiera laktozę. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

## **3. JAK STOSOWAĆ LEK SIMRATIO 10, SIMRATIO 20, SIMRATIO 40**

Simratio należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

W trakcie przyjmowania leku Simratio należy pozostawać na diecie obniżającej poziom cholesterolu.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Simratio to 1 tabletkę przyjmowana doustnie, jeden raz na dobę.

Zazwyczaj zalecana dawka początkowa u dzieci (10–17 lat) wynosi 10 mg na dobę, przyjmowana wieczorem. Maksymalna zalecana dawka wynosi 40 mg na dobę.

Dawka 80 mg jest zalecana wyłącznie u pacjentów dorosłych z bardzo wysokim poziomem cholesterolu i wysokim ryzykiem wystąpienia chorób serca, u których nie osiągnięto docelowego zmniejszenia stężenia cholesterolu podczas stosowania dawki 40 mg.

#### Hipercholesterolemia

Zalecana dawka początkowa wynosi 10-20 mg na dobę podawana jednorazowo wieczorem.

U pacjentów wymagających znacznego obniżenia poziomu LDL-C (powyżej 45%) lekarz może zalecić dawkę początkową 20-40 mg na dobę podawaną jednorazowo wieczorem. Jeżeli będzie to konieczne, lekarz zaleci zwiększenie dawki w sposób opisany powyżej.

#### Rodzinna hipercholesterolemia homozygotyczna

Opierając się na wynikach 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, 20 mg oraz 40 mg wieczorem. Lek Simratio powinien być stosowany jako leczenie uzupełniające w połączeniu z innymi metodami obniżającymi stężenie lipidów (np. LDL-aferezą) u tych pacjentów lub jeśli takie metody leczenia są niedostępne lub niewłaściwe.

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

Dla pacjentów z wysokim ryzykiem choroby wieńcowej serca zalecana dawka wynosi od 20 mg do 40 mg na dobę w jednorazowej dawce, wieczorem. Leczenie farmakologiczne może być prowadzone równoległe z leczeniem dietą i ćwiczeniami fizycznymi. Jeżeli to konieczne, lekarz może zalecić zwiększenie dawki w sposób opisany powyżej.

#### Dawkowanie u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki

Lek Simratio jest skuteczny zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe. Lek powinien być podawany ponad 2 godziny przed lub ponad 4 godziny po podaniu leków wiążących kwasy żółciowe.

Jeżeli równocześnie z lekiem Simratio stosowana jest cyklosporyna, gemfibrozyl, inne fibraty (oprócz fenofibratu) lub niacyna ( $\geq 1$  g/dobę), dawka leku Simratio nie powinna przekroczyć 10 mg/dobę. W przypadku jednoczesnego stosowania leku Simratio z amiodaronem lub werapamilem dawka leku Simratio nie powinna przekroczyć 20 mg na dobę.

#### Dawkowanie w przypadku niewydolności nerek

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min) lekarz dokładnie rozważy stosowanie dawki większej niż 10 mg/dobę. W przypadku konieczności stosowania należy zachować ostrożność.

#### Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

### Stosowanie u dzieci

Zazwyczaj zalecana dawka początkowa u dzieci (10–17 lat) wynosi 10 mg na dobę, przyjmowana wieczorem. Maksymalna zalecana dawka wynosi 40 mg na dobę. W przypadku wrażenia, że działanie leku jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Simratio**

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Nie ma określonego sposobu leczenia w przypadku przedawkowania. W przypadku przedawkowania lekarz powinien podjąć leczenie objawowe i wspomagające.

### **Pominięcie przyjęcia leku Simratio**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Kolejną dawkę należy zażyć zgodnie z zaleceniami lekarza.

## **4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**

Jak każdy lek, Simratio 10, Simratio 20, Simratio 40 może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza o ich wystąpieniu.

Częstość występowania działań niepożądanych została uszeregowana następująco: bardzo często (>1/10), często ( $\geq$ 1/100, <1/10), niezbyt często ( $\geq$ 1/1000, <1/100), rzadko ( $\geq$ 1/10000, <1/1000), bardzo rzadko (<1/10000), w tym pojedyncze przypadki.

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: niedokrwistość

### Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: bóle głowy, niezwykle wrażenia czuciowe np. mrowienie i kłucie, zawroty głowy, neuropatia obwodowa objawiająca się np. mrowieniem, bólem, niedowładem

### Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: zaparcia, bóle brzuszne, wzdęcia, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki

### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby/żółtaczką

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka, świąd, łysienie

### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Rzadko: miopatia (choroba mięśni szkieletowych), rhabdomyoliza (rozpad komórek mięśni prądkowanych), bóle mięśni, skurcze mięśni

### Inne działania niepożądane i reakcje uczuleniowe

Rzadko: osłabienie

Reakcja nadwrażliwości jest rzadko spotykana, jej główne objawy to: obrzęk naczynioruchowy, zespół toczniopodobny, polimialgia reumatyczna, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie naczyń, małopłytkowość, eozynofilia, podwyższone ESR, artretyzm i bóle stawów, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, gorączka, zaczerwienienie, duszności, złe samopoczucie.

W przypadku wystąpienia objawów ciężkiej reakcji alergicznej pacjent powinien przerwać stosowanie leku i skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala.

#### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa, transpeptydaza gamma-glutamylowa) zwiększone stężenie fosfatazy zasadowej oraz aktywności kinazy kreatynowej w osoczu

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

### **5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK SIMRATIO 10, SIMRATIO 20, SIMRATIO 40**

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie stosować leku Simratio po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku.

Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

### **6. INNE INFORMACJE**

#### **Co zawiera lek Simratio**

- Substancją czynną leku jest symwastatyna. 1 tabletkę powlekana zawiera: 10 mg, 20 mg lub 40 mg symwastatyny.
- Ponadto lek zawiera: laktozę bezwodną, celulozę mikrokrystaliczną, skrobię kukurydzianą żelowaną, butylohydroksyanizol, magnezu stearynian, talk. Skład otoczki: hydroksypropyloceluloza, hypromeloza, talk, tytanu dwutlenek (E 171).

#### **Jak wygląda lek Simratio i co zawiera opakowanie**

28, 30 tabletek powlekanych

#### **Podmiot odpowiedzialny:**

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Str 3, 89079 Ulm, Niemcy

#### **Wytwórca:**

Merckle GmbH, Ludwig-Merckle-Str. 3, 89143 Blaubeuren, Niemcy

*W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do:*

ratiopharm Polska Sp. z o.o.

Budynek Platan Park II  
ul. Poleczki 23, wejście H  
02-822 Warszawa

**Data zatwierdzenia ulotki:**

2010 -09- 13

**MINISTERSTWO ZDROWIA**  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15