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 tabletka powlekana zawiera 10 mg symwastatyny.
Apo-Simva 20: każda tabletka powlekana zawiera 20 mg symwastatyny.
Apo-Simva 40: każda tabletka powlekana zawiera 40 mg symwastatyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza.

Zawartość laktozy:
Apo-Simva 10: każda tabletka zawiera 65,7 mg laktozy jednowodnej.
Apo-Simva 20: każda tabletka zawiera 131,5 mg laktozy jednowodnej.
Apo-Simva 40: każda tabletka zawiera 292,9 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Apo-Simva 10: brzoskwiniowa, owalna, obustronnie wypukła tabletka powlekana z nacięciem po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.
Apo-Simva 20: beżowa, owalna, obustronnie wypukła tabletka powlekana.
Apo-Simva 40: ceglastoczerwona, owalna, obustronnie wypukła tabletka 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 niefarmakologiczne metody leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.

Leczenie rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii (HoFH - Homozygous Familial Hypercholesterolemia), 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

Dawkowanie

Zakres dawkowania wynosi od 5 do 80 mg symwastatyny 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 punkty 4.4 i 5.1).

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 początkowa 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.

U pacjentów przyjmujących lomitapid jednocześnie z produktem leczniczym Apo-Simva, dawka produktu Apo-Simva nie może przekraczać 40 mg na dobę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

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 przymujących symwastatynę jednocześnie z fibratami, z wyjątkiem gemfibrozylu (patrz punkt 4.3) lub fenofibratu, dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg na dobę. U pacjentów przyjmujących amiodaron, werapamil lub produkty lecznicze zawierające elbaswir lub grazoprewir jednocześnie z symwastatyną, dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg na dobę.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna. U pacjentów z ostrymi zaburzeniami czynności 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.

Pacjenci w podeszłym wieku
Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież
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 punkty 4.4 i 5.1).

Dawkę należy dostosowywać w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych.

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

Sposób podawania
Apo-Simva jest przeznaczona do stosowania doustnego. Apo-Simva może być podawana w pojedynczej dawce wieczorem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 (substancji powodujących w przybliżeniu co najmniej pięciokrotne zwiększenie wartości AUC) (np. itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir), boceprevir, telaprevir, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna,nefazodon oraz produkty lecznicze zawierające kobicystat) (patrz punkty 4.5 i 4.5).
- Jednoczesne podawanie gemfibrozylu, cyklosporyny lub danazolu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną stosujących lomitapid przeciwwskazane jest stosowanie produktu leczniczego Apo-Simva w dawkach większych niż 40 mg (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Miopatia/ rabdomioliza
Symwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, czasami powoduje miopatię, objawiającą się bólem, wrażliwością lub osłabieniem mięśni i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) ponad 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. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii (np. podwyższone stężenia symwastatyny i kwasu symwastatyny w osoczu), którego przyczyną częściowo mogą być wywołujące interakcje produkty lecznicze, które zakłócają metabolizm symwastatyny i (lub) szlaki transporterów (patrz punkt 4.5).

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA ryzyko wystąpienia miopatii 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 przebytym 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 punkty 4.8 i 5.1).

Ryzyko wystąpienia miopatii jest większe u pacjentów stosujących symwastatynę w dawce 80 mg w porównaniu z innymi rodzajami leczenia opartymi na statynach o podobnej skuteczności w obniżaniu stężenia cholesterolu LDL. Dlatego symwastatynę w dawce 80 mg należy stosować jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, u których cel leczenia nie został osiągnięty za pomocą niższych dawek i u których spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. U pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 80 mg wymagających podania produktu leczniczego wchodzącego w interakcję należy zastosować niższą dawkę symwastatyny lub alternatywny schemat leczenia oparty na statynie o mniejszym potencjale interakcji z innymi produktami leczniczymi (patrz niżej Postępowanie zmierzające do zmniejszenia ryzyka miopatii spowodowanej interakcją produktów leczniczych i punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

W badaniu klinicznym, w którym pacjentom obarczonym wysokim ryzykiem wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej podawano symwastatynę w dawce 40 mg/dobę (mediana okresu obserwacji: 3,9 roku), częstość występowania miopatii u pacjentów narodowości innej niż chińska (n = 7367) oraz pacjentów narodowości chińskiej (n = 5468) wynosiła odpowiednio około 0,05% i 0,24%. Mimo, że populacja azjatycka w tym badaniu składała się wyłącznie z pacjentów narodowości chińskiej, należy zachować ostrożność przepisując symwastatynę pacjentom pochodzenia azjatyckiego i stosować u nich najniższą konieczną dawkę.

Zmniejszona aktywność białek transportowych
Zmniejszenie aktywności wątrobowych białek transportujących aniony organiczne (OATP) może wzmagać ekspozycję ogólnoustrojową na kwas symwastatyny i zwiększać ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy. Zmniejszenie aktywności może być skutkiem inhibicji przez leki wchodzące w interakcje (np. cyklosporynę) lub występować u pacjentów będących nosicielami genotypu SLCO1B1 c.521T>C.

U pacjentów posiadających allel (c.521T>C) genu SLCO1B1, kodujący białko OATP1B1o mniejszej aktywności, występuje wzmożona ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas symwastatyny i zwiększone ryzyko miopatii. Bez przeprowadzania testów genetycznych, ryzyko wystąpienia miopatii związanej ze stosowaniem dużych dawek symwastatyny (80 mg) wynosi ok. 1% w populacji ogólnej. Na podstawie wyników badania SEARCH ustalono, iż u homozygotycznych nosicieli allelu C (zwanych CC) leczonych symwastatyną w dawce 80 mg, ryzyko wystąpienia miopatii wynosi 15% w ciągu jednego roku, natomiast u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) ryzyko to wynosi 1,5%. Ryzyko w przypadku pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) wynosi 0,3% (patrz punkt 5.2). Jeżeli to możliwe, należy rozważyć możliwość wykonania badań genetycznych na obecność allelu C celem oceny stosunku korzyści do ryzyka przed przepisaniem symwastatyny w dawce 80 mg danemu pacjentowi i unikać przepisywania dużych dawek pacjentom z genotypem CC. Niemniej jednak, nieobecność wspomnianych alleli podczas genotypowania nie wyklucza wystąpienia miopatii.

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

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 rabdomiolizy. U następujących pacjentów należy oznaczyć referencyjną wartość wyjściową aktywności kinazy kreatynowej przed rozpoczęciem leczenia:
- w podeszłym wieku (≥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 x 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 x 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 x ULN. W razie podejrzewania miopatii z jakiejkolwiek 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 (patrz punkt 5.1). 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 rabdomiolizy zwiększa się istotnie w przypadku skojarzonego leczenia symwastatyną i silnymi inhibitorami enzymu CYP3A4 (lekami takimi, jak itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir), boceprewir, telaprewir, nefazodon, produkty lecznicze zawierące kobicystat) a także gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem. Stosowanie tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy jest również zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania amiodaronu, amlodypiny, werapamilu lub diltiazemu z pewnymi dawkami symwastatyny (patrz 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 rabdomiolizy, może nasilać się po jednoczesnym zastosowaniu kwasu fusydowego ze statynami (patrz punkt 4.5). U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną to ryzyko może ulegać zwiększeniu w wyniku jednoczesnego stosowania symwastatyny z lomitapidem.

Z powodu ryzyka interakcji przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z inhibitorami CYP3A4: itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy HIV (np. nelfinawirem),boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem i produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat (patrz punkty 4.3 i 4.5).
Jeśli leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (substancje powodujące w przybliżeniu co najmniej pięciokrotne zwiększenie wartości AUC) jest konieczne, wówczas należy przerwać stosowanie symwastatyny (i rozważyć podanie innego rodzaju statyny). Ponadto zaleca się ostrożność w przypadku skojarzonego leczenia symwastatyną i innymi słabszymi inhibitorami CYP3A4: flukonazolem, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.5). Podczas leczenia symwastatyną należy unikać picia soku grejpfrutowego.

Przeciwwskazane jest stosowanie symwastatyny z cyklosporyną, danazolem lub gemfibrozylem (patrz punkt 4.3). Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy nie należy przekraczać dawki 10 mg symwastatyny na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne fibraty, z wyjątkiem fenofibratu (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.

Symwastatyny nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub przez 7 dni po zakończeniu leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać w czasie stosowania kwasu fusydowego. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym zakończone zgonem) u pacjentów, u których jednocześnie stosowano kwas fusydowy i statyny (patrz punkt 4.5). Pacjentowi trzeba zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów takich jak osłabienie, ból lub tkliwość mięśni, niezwłocznie zgłosił się do lekarza.

Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od daty podania ostatniej dawki kwasu fusydowego.

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

Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach dobowych większych niż 20 mg z amiodaronem, amlodypiną, werapamilem lub diltiazemem. U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach przewyższających 40 mg na dobę z lomitapidem. (Patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach dobowych większych niż 40 mg z dilitiazemem lub amlodypiną, chyba że kliniczne korzyści przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii (patrz punkt 4.2 i 4.5).

Pacjenci przyjmujący jednocześnie z symwastatyną inne produkty lecznicze, oznaczone jako mające umiarkowany hamujący wpływ na CYP3A4, zwłaszcza większe dawki symwastatyny, mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii. W przypadku jednoczesnego stosowania symwastatyny z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (substancją powodującą w przybliżeniu 2-5 krotne zwiększenie wartości AUC), może być konieczne dostosowanie dawki symwastatyny. Jeśli stosowane są pewne substancje mające umiarkowanie hamujący wpływ na inhibitory CYP3A4, np. diltiazem, zaleca się podawanie symwastatyny w dawce wynoszącej maksymalnie 20 mg (patrz punkt 4.2).

Symwastatyna jest substratem transportera pompy lekowej – białka warunkującego oporność w raku piersi (ang. Breast Cancer Resistant Protein, BCRP). Jednoczesne podawanie produktów leczniczych będących inhibitorami BCRP (np. elbaswiru and grazoprewiru) może prowadzić do zwiększenia stężeń symwastatyny w osoczu oraz do zwiększenia ryzyka miopatii; w związku z tym, w zależności od przepisanej dawki konieczne może być dostosowanie dawki symwastatyny. Nie badano jednoczesnego podawania elbaswiru i grazoprewiru z symwastatyną; jednakże, **u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze zawierające elbaswir lub grazoprewir, dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę (patrz punkt 4.5).**

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

W badaniu klinicznym (mediana okresu obserwacji: 3,9 roku) z udziałem pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, z dobrze kontrolowanym poziomem cholesterolu LDL, przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg/dobę w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem w dawce 10 mg, nie stwierdzono zwiększenia korzystnego wpływu na układ krążenia po włączeniu niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę). Z tego względu lekarze rozważający leczenie skojarzone symwastatyną i niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 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.

Ponadto, w tym badaniu częstość występowania miopatii u pacjentów narodowości chińskiej przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg lub ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg wynosiła około 0,24% w porównaniu do 1,24% u pacjentów narodowości chińskiej przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg lub ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg w skojarzeniu z kwasem nikotynowym i laropiprantem w dawce 2000 mg + 40 mg w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Mimo, że populacja azjatycka w tym badaniu składała się wyłącznie z pacjentów narodowości chińskiej, z uwagi na fakt, że częstość występowania miopatii jest wyższa u osób pochodzących z Chin niż u pacjentów innych narodowości, nie zaleca się jednoczesnego podawania symwastatyny z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥1 g/dobę) pacjentom pochodzenia azjatyckiego.

Acypimoks pod względem budowy podobny jest do kwasu nikotynowego. Mimo, że acypomiks nie został przebadany, ryzyko działania toksycznego na mięśnie może być podobne do niacyny.

W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenię *de novo* lub nasilają już występującą miastenię lub miastenię oczną (patrz punkt 4.8). Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy

przerwać stosowanie produktu Simvastatin Aurovitas. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

Daptomycyna
Zgłaszano przypadki miopatii i (lub) rabdomiolizy podczas jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny) z daptomycyną. Należy zachować ostrożność przepisując inhibitory reduktazy HMG-CoA z daptomycyną, ponieważ każdy z tych produktów podawany w monoterapii może spowodować wystąpienie miopatii i (lub) rabdomiolizy. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Apo-Simva u pacjentów przyjmujących daptomycynę chyba, że korzyści z jednoczesnego podawania przewyższają ryzyko. Należy zapoznać się z informacją o daptomycynie w celu uzyskania dalszych informacji na temat wystąpienia ich potencjalnych interakcji z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny) oraz dalszych wskazówek dotyczących monitorowania. (Patrz punkt 4.5).

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 laropiprantu. 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 (≥ 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 (≥ 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 (≥ 1 g na dobę) lub produktami zawierającymi niacynę.

Jednoczesne stosowanie symwastatyny i kwasu fusydowego nie jest zalecane, dlatego należy rozważyć tymczasowe zaprzestanie leczenia symwastatyna podczas terapii kwasem fusydowym (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności białek transportujących
Zaburzenia czynności wątrobowych białek transportujących (OATP) mogą zwiększyć ekspozycję na symwastatynę i ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy. Zaburzenia czynności białek transportujących mogą wystąpić w wyniku hamującego działania spowodowanego interakcjami leków (np.: cyklosporyny) lub u pacjentów będących nosicielami genotypu SLCO1B1 c.521T>C.

U pacjentów nosicieli allelu genu SLCO1B1 (c.521T>C), kodującego zmniejszoną aktywność białka OATP1B1, występuje zwiększona ekspozycja na symwastatynę i zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii. Ryzyko wystąpienia miopatii związanej ze stosowaniem wysokiej dawki symwastatyny (80 mg) ogólnie wynosi około 1%, bez przeprowadzania testów genetycznych.
W oparciu o wyniki badania SEARCH, u nosicieli homozygotycznego allelu C (CC) leczonych dawką 80 mg ryzyko miopatii wynosi 15% w pierwszym roku, podczas gdy u nosicieli heterozygotycznego allelu C (CT) 1,5%. U pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) ryzyko wynosi odpowiednio 0,3% (patrz punkt 5.2). Jeśli jest to możliwe, przed zastosowaniem dawki 80 mg symwastatyny, należy rozważyć przeprowadzenie badania na obecność allelu C jako elementu oceny stosunku korzyści do ryzyka i unikać stosowania wysokich dawek u nosicieli genotypu CC. Jednak stwierdzenie nieobecności tego genu w badaniu genotypu nadal nie wyklucza możliwości wystąpienia miopatii.

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 następne przeprowadzać częściej.

Jeżeli aktywność aminotransferaz wykazuje tendencję do zwiększenia, zwłaszcza, jeśli wzrośnie do 3 x ULN i będzie się utrzymywać, produkt leczniczy należy odstawić. Należy zwrócić uwagę, że aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) może wywodzić się z tkanki mięśniowej, zatem wzrost aktywności AlAT wraz ze wzrostem aktywności CK może wskazywać na miopatię (patrz wyżej *Miopatia/Rabdomioliza*).

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

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.

Cukrzyca
Niektóre dane wskazują, że statyny są lekami podnoszącymi stężenie glukozy we krwi; u niektórych pacjentów, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą one wywołać hiperglikemię na poziomie wymagającym podania leków przeciwcukrzycowych. To ryzyko jest jednak równoważone przez zdolność statyn do zmniejszenia ryzyka chorób naczyniowych, nie powinno ono zatem być powodem przerwania terapii statynami. U pacjentów z grupy ryzyka (poziom glukozy na czczo 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m2, podwyższony poziom triglicerydów, nadciśnienie) należy prowadzić obserwację kliniczną i monitorować parametry biochemiczne zgodnie z lokalnymi wytycznymi

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.

Dzieci i młodzież
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, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Interakcje farmakodynamiczne
Interakcje z produktami 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 4.3 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 (≥ 1 g na dobę) (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne
Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które wchodzą 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 wchodzą w interakcje	**Zalecenia podczas przepisywania**
Silne inhibitory CYP3A4, np. Itrakonazol Ketokonazol Pozakonazol Worykonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy wirusa HIV (np., nelfinawir) Boceprewir	Przeciwwskazane do stosowania z symwastatyną

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

Wpływ innych produktów leczniczych na symwastatynę

Interakcje z 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, worykonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir), boceprowir, telaprewir, nefazodon oraz produkty lecznicze zawierające kobicystat. Jednoczesne stosowanie itrakonazolu zwiększało ponad 10 razy, a telitromycyny 11 razy, ekspozycję na kwas symwastatyny (czynny metabolit – beta-hydroksykwas).

Przeciwwskazane jest stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy HIV (np. nelfinawirem), boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem oraz produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat, jak również gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem (patrz punkt 4.3). Jeśli leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (substancji powodujących w przybliżeniu co najmniej pięciokrotne zwiększenie wartości AUC) jest konieczne , należy podczas tego leczenia przerwać stosowanie symwastatyny (i roważyć podanie innego rodzaju statyny). Ponadto zaleca się ostrożność w przypadku skojarzonego leczenia symwastatyną i innymi słabszymi inhibitorami CYP3A4: flukonazolem, werapamilem, diltiazemem (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4).

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

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

Cyklosporyna
Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy jest zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny z symwastatyną, dlatego stosowanie z cyklosporyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 oraz punkt 4.4). 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 (lub) OATP1B1.

Danazol
Jednoczesne stosowanie danazolu i symwastatyny zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy, dlatego stosowanie z danazolem jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Gemfibrozyl
Gemfibrozyl zwiększa 1,9-krotnie wartość AUC kwasu symwastatyny, prawdopodobnie w wyniku zahamowania szlaku glukuronidowego i (lub) OATP1B1 (patrz punkt. 4.3 oraz punkt 4.4). Jednoczesne stosowanie z gemfibrozylem jest przeciwwskazane.

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.

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.

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.

Amlodypina
U pacjentów leczonych amlodypiną jednoczesne podanie symwastatyny w dawce zwiększa ryzyko 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.

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

Umiarkowane inhibitory CYP3A4
U pacjentów stosujących jednocześnie symwastatynę, zwłaszcza w wyższych dawkach, z innymi lekami uznanymi za mające umiarkowany wpływ na układ enzymatyczny CYP3A4, ryzyko wystąpienia miopatii może być większe (patrz punkt 4.4).

Inhibitory białka transportowego OATP1B1
Kwas symwastatyny jest substratem dla białka transportowego OATP1B1. Jednoczesne podawanie produktów leczniczych będących inhibitorami białka transportowego OATP1B1 może prowadzić do podwyższonego stężenia kwasu symwastatyny w osoczu oraz podwyższonego ryzyka wystąpienia miopatii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Inhibitory białka warunkującego oporność w raku piersi (BCRP)
Jednoczesne podawanie produktów leczniczych będących inhibitorami BCRP, w tym produktów leczniczych zawierających elbaswir lub grazoprewir, może prowadzić do zwiększenia stężeń symwastatyny w osoczu oraz do zwiększenia ryzyka miopatii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Niacyna (kwas nikotynowy)
Rzadkie przypadki miopatii i (lub) rabdomiolizy były związane z jednoczesnym podawaniem symwastatyny i niacyny (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 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 w tym rabdomiolizy może się nasilić po jednoczesnym podaniu ogólnoustrojowym kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm leżący u podłoża tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny, czy farmakokinetyczny, czy zarówno farmakodynamiczny, jak i farmakokinetyczny) jest jeszcze nieznany. Raportowano o przypadkach rabdomiolizy (także śmiertelnych) wśród pacjentów leczonych takim skojarzeniem. W wyniku zastosowania takiego skojarzenia może dojść do wzrostu stężenia obu leków w osoczu.

U pacjentów, u których podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie symwastatyną należy przerwać podczas leczenia kwasem fusydowym. **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 zaburzeniami czynności nerek. Pacjentów leczonych jednocześnie kolchicyną i symwastatyną należy dokładnie monitorować.

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

Ryfampicyna
Ponieważ ryfampicyna jest silnym induktorem 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 punkty 4.3 i 5.3).

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).

Płodność
Nie ma dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących wpływu symwastatyny na płodność u człowieka. W badaniach na szczurach nie stwierdzono wpływu symwastatyny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Symwastatyna nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Jednak należy pamiętać o rzadkich przypadkach wystąpienia zawrotów głowy, które zgłaszano po wprowadzeniu symwastatyny do obrotu.

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 (patrz punkt 5.1). W badaniu HPS odnotowano tylko ciężkie działania niepożądane oraz mialgię 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 (patrz punkt 5.1) 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 powtórnym 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 (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 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 układu immunologicznego

Bardzo rzadko: anafilaksja.

Zaburzenia psychiczne
Bardzo rzadko: bezsenność.
Nieznana: depresja.

Zaburzenia układu nerwowego
Rzadko: ból głowy, parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa.
Bardzo rzadko: zaburzenia pamięci.
Częstość nieznana: miastenia

Zaburzenia widzenia:
Rzadko: niewyraźne widzenie; zaburzenia widzenia.
Częstość nieznana: miastenia oczna

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Nieznana: śródmiąższowa choroba płuc (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit
Rzadko: zaparcia, ból brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Rzadko: zapalenie wątroby/ żółtaczka.
Bardzo rzadko: niewydolność wątroby bez skutku śmiertelnego i zakończona zgonem.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Rzadko: wysypka, świąd, łysienie
Bardzo rzadko: polekowe zmiany liszajowate.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Rzadko: miopatia* (w tym zapalenie mięśni), rabdomioliza (z lub bez ostrej niewydolności nerek) (patrz punkt 4.4), ból mięśniowy, skurcze mięśni.
Bardzo rzadko: zerwanie mięśni
Nieznana: tendinopatia, czasem powikłana zerwaniem ścięgna, immunozależna miopatia martwicza** (patrz punkt 4.4).

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

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Bardzo rzadko: ginekomastia
Nieznana: zaburzenia 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, γ-GT γ-glutarylotranspeptydazy) (patrz punkt 4.4 *Działanie na wątrobę*), zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej CK (patrz punkt 4.4).

U pacjentów przyjmujących statyny, w tym produkt leczniczy Apo-Simva, zgłaszano przypadki wzrostu stężenia HbA1c i glukozy w surowicy na czczo.

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

Zgłaszano następujące działania niepożądane podczas stosowania niektórych statyn:
- zaburzenia snu, w tym koszmary senne
- utrata pamięci
- zaburzenia seksualne
- cukrzyca: częstość występowania zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (glikemia na czczo ≥5,6 mmol/L, BMI>30 kg/m^2, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Dzieci i młodzież
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, 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu w Polsce.

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

Mechanizm działania
Po przyjęciu doustnym symwastatyna, która jest nieaktywnym laktonem, ulega w wątrobie hydrolizie do odpowiedniego aktywnego beta-hydroksykwasu, będącego silnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA (reduktazy 3-hydroksy-3-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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Wysokie ryzyko wystąpienia 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 wieloośrodkowym, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu,

pacjenci z dławicą piersiową lub po przebytym zawale 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 niedokrwiennych). Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy między grupami w zakresie zgonów nie związanych z układem krążenia.

W badaniu dotyczącym skuteczności dodatkowego zmniejszenia stężenia cholesterolu i homocysteiny (ang. Study of Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine, SEARCH) oceniano wpływ leczenia symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z leczeniem dawką 20 mg (mediana czasu obserwacji kontrolnej – 6,7 roku) na występowanie poważnych zdarzeń naczyniowych (MVE, zdefiniowanych jako choroba wieńcowa zakończona zgonem, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego, procedura rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, udar mózgu ze skutkiem śmiertelnym lub bez lub procedura rewaskularyzacji naczyń obwodowych) u 12 064 pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego. Nie stwierdzono istotnej różnicy częstości występowania MVE między 2 grupami leczonymi; symwastatyną w dawce 20 mg (n = 1553; 25,7%) w porównaniu z symwastatyną w dawce 80 mg (n = 1477; 24,5%); RR 0,94, 95% CI: 0,88 do 1,01. Bezwzględna różnica stężenia frakcji LDL-C odnotowana między dwiema grupami leczonymi w przebiegu badania wyniosła 0,35 ± 0,01 mmol/l. Profil bezpieczeństwa był zbliżony w obu grupach, poza częstością występowania miopatii wynoszącą około 1,0% w grupie leczonej symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z 0,02% w grupie leczonej symwastatyną w dawce 20 mg. Około połowę z tych przypadków miopatii stwierdzono w pierwszym roku leczenia. Częstość występowania miopatii w każdym kolejnym roku leczenia wyniosła około 0,1%.

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 wynosiło, odpowiednio, 13% i 16% (placebo: 3%).

Dzieci i młodzież
Wykonano kontrolowane badanie kliniczne z podwójnie ślepą 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 (HeFH), 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 zmniejszała 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 zmniejszało 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 nieznane. Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dawek powyżej 40 mg na dobę u dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Nie ustalono długotrwałej skuteczności leczenia symwastatyną w dzieciństwie 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. Wychwyt 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 wydalane 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 wydalane jest w moczu w postaci inhibitorów reduktazy HMG-CoA.
Kwas symwastatyny jest czynnie wychwytywana przez hepatocyty przy udziale białka transportującego OATP1B1.

Szczególne populacje pacjentów
Polimorfizm genu SLCO1B1
U pacjentów nosicieli allelu genu SLCO1B1 (c.521T>C), aktywność białka OATP1B1 jest zmniejszona. Średnia ekspozycja (AUC) na główny czynny metabolit, symwastatynę w postaci kwasu wynosi 120% u nosicieli heterozygotycznego allelu C (CT) i 221% u nosicieli genotypu homozygotycznego (CC) w porównaniu do pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT). Częstość występowania allelu C w populacji europejskiej wynosi 18%. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 występuje ryzyko zwiększonej ekspozycji na kwas symwastaty, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia rabdomiolizy (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W oparciu o konwencjonalne badania na zwierzętach, dotyczące farmakodynamiki, toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, genotoksyczności i rakotwórczości, 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

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 (E1201).

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 25ºC.

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

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

8. NUMERY POZWOLEŃ 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 I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 sierpień 2006.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 lipiec 2011.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25.03.2026