

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simvagen 10, 10 mg, tabletki powlekane

Simvagen 20, 20 mg, tabletki powlekane

Simvagen 40, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera jako substancję czynną 10 mg symwastatyny.

Każda tabletka powlekana zawiera jako substancję czynną 20 mg symwastatyny.

Każda tabletka powlekana zawiera jako substancję czynną 40 mg symwastatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Laktoza jednowodna (w rdzeniu tabletki i otoczce tabletki)
72,03 mg w jednej tabletkce powlekanej

Laktoza jednowodna (w rdzeniu tabletki i otoczce tabletki)
144,06 mg w jednej tabletkce powlekanej

Laktoza jednowodna (w rdzeniu tabletki)
281,72 mg w jednej tabletkce powlekanej
Polidekstroza (tylko w otoczce tabletki)
3,84 mg w jednej tabletkce powlekanej (zawiera 4% glukozę i 2% sorbitol (E420))

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz pkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki powlekane Simvagen 10 są w kolorze ciemnobrzoskwiniowym do różowego. Są to owalne tabletki powlekane z napisem "G" po jednej stronie i napisem „SM”, linią podziału, „10” po drugiej stronie. Linia podziału służy tylko do podzielenia tabletki, aby ułatwić jej połknięcie, a nie do dzielenia na równe dawki.

Tabletki powlekane Simvagen 20 są w kolorze brązowym. Są to owalne tabletki powlekane z napisem "G" po jednej stronie i napisem „SM”, rowkiem dzielącym, „20” po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki powlekane Simvagen 40 są w kolorze różowym. Są to owalne tabletki powlekane z napisem "G" po jednej stronie i napisem „SM40” drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub dyslipidemii mieszanej w połączeniu z dietą, gdy reakcja na dietę lub inne nefarmakologiczne metody leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.

Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w połączeniu z dietą i innymi metodami leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub w przypadkach, gdy te metody leczenia nie są odpowiednie..

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

Zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych u chorych z jawną miażdżycą naczyń wieńcowych lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu, jako leczenie wspomagające, mające na celu skorygowanie innych czynników ryzyka lub uzupełnienie innej terapii zapobiegającej chorobom serca. (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zakres dawek wynosi od 5 do 80 mg na dobę. Lek podaje się doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, wieczorem. Zmiany dawkowania, jeśli są konieczne, należy przeprowadzać w odstępach czasu nie krótszych, niż co 4 tygodnie. Dawkę leku można zwiększać do maksymalnej dawki 80 mg na dobę, podawanej raz na dobę, wieczorem. Dawkę 80 mg zaleca się jedynie u chorych z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, u których nie osiągnięto celów terapeutycznych przy zastosowaniu niższych dawek i gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. (Patrz punkty 4.4 i 5.1)

Hipercholesterolemia

Pacjent powinien stosować standardową dietę niskocholesterolową. Dietę taką należy kontynuować w czasie leczenia symwastatyną. Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 10-20 mg na dobę i jest podawana raz na dobę, wieczorem. U pacjentów, u których konieczne jest znaczne obniżenie stężenia cholesterolu LDL (o ponad 45%), leczenie można rozpocząć od dawki 20-40 mg na dobę, podawanej raz na dobę, wieczorem. Zmiany dawkowania, jeśli są konieczne, należy przeprowadzać w sposób opisany powyżej.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Na podstawie wyników kontrolowanego badania klinicznego zaleca się stosowanie symwastatyny w dawce początkowej 40 mg na dobę. Symwastatynę należy stosować u tych chorych dodatkowo do innych metod leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub w przypadku, gdy inne metody takiego leczenia są niedostępne.

U pacjentów przyjmujących jednocześnie z simwastatyną lomitapid, dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 40 mg/dobę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

Zwykle dawka symwastatyny u pacjentów z wysokim ryzykiem choroby wieńcowej (z lub bez hiperlipidemii) wynosi 20 do 40 mg na dobę i jest podawana raz na dobę, wieczorem. Leczenie farmakologiczne można rozpocząć jednocześnie z dietą i ćwiczeniami fizycznymi. Zmiany dawkowania, jeśli są konieczne, należy przeprowadzać w sposób podany powyżej.

Terapia skojarzona

Symwastatyna jest skuteczna w monoterapii lub w terapii skojarzonej z lekami wiążącymi kwasy żółciowe. Symwastatynę należy podawać nie później niż 2 godziny przed albo nie wcześniej niż 4 godziny po podaniu leków wiążących kwasy żółciowe.

U pacjentów, którzy jednocześnie z symwastatyną przyjmują fibraty inne niż gemfibrozyl (patrz punkt 4.3) lub fenofibrat, dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg na dobę. U pacjentów przyjmujących jednocześnie z symwastatyną amiodaron, amlodypinę, werapamil lub diltiazem, dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Niewydolność nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) należy starannie rozważyć podawanie dawki większej niż 10 mg na dobę i jeśli jest to niezbędne bardzo ostrożnie rozpocząć leczenie.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

Dzieci i młodzież

Dla dzieci i młodzieży (chłopcy w fazie II wg. skali Tannera i dziewczynki co najmniej rok po wystąpieniu pierwszej miesiączki, w wieku 10-17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę, wieczorem. Przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną dzieci i młodzież powinny pozostawać na standardowej diecie obniżającej poziom cholesterolu; dietę należy utrzymywać przez cały okres terapii.

Zalecany zakres dawek to 10-40 mg/dobę; maksymalna zalecana dawka dobową to 40 mg. Dawki powinny być dobierane indywidualnie, zgodnie z zalecanym celem terapeutycznym określonym w wytycznych pediatrycznych (patrz punkt 4.4 i 5.1). Modyfikacji dawkowania należy dokonywać w odstępach nie krótszych niż 4 tygodnie.

Doświadczenie w stosowaniu symwastatyny u dzieci przed pokwitaniem jest ograniczone.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakiegokolwiek inny składnik produktu leczniczego wymienione w punkcie 6.1,
- Czynna choroba wątroby lub utrzymujące się, niewyjaśnione, zwiększenie aktywności transaminaz w surowicy,
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6),
- Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (zwiększających około 5-krotnie lub więcej AUC) (np. itrakonazolu, ketokonazolu, posakonazolu, worykonazolu, inhibitorów proteazy HIV (np. nelfinawiru), boceprewiru, telaprewiru, erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny, nefazodonu i produktów leczniczych zawierających kobicystat) (patrz punkty 4.4 i 4.5),
- Jednoczesne stosowanie gemfibrozylu, cyklosporyny lub danazolu (patrz punkt 4.4 i 4.5)
- U pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną jednoczesne stosowanie lomitapidu z symwastatyną w dawkach > 40 mg (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Miopatia/rabdomioliza (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych)

Symwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, wywołuje niekiedy miopatię objawiającą się bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem, z towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) do ponad 10 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (GGN).

Miopatia czasem przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrą niewydolnością nerek wtórną do mioglobinurii. Odnotowano bardzo rzadko przypadki zgonów. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii.

Jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy zależne jest od dawki. Według danych pochodzących z badania klinicznego, w którym 41 413 pacjentów było leczonych symwastatyną, w tym 24 747 pacjentów (około 60%) włączonych do badania leczonych było średnio przez co najmniej 4 lata, częstość występowania miopatii wynosiła około 0,03%, 0,08% i 0,61% przy dawce wynoszącej odpowiednio 20, 40 i 80 mg na dobę. W badaniach tych pacjenci byli pod ścisłą kontrolą oraz nie otrzymywali niektórych produktów leczniczych powodujących interakcje.

W badaniu klinicznym, w którym pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie leczono symwastatyną w dawce 80 mg/dobę (średni okres leczenia 6,7 lat), częstość miopatii wynosiła około 1% w porównaniu do częstości 0,02% u pacjentów stosujących dawkę 20 mg/dobę. Około połowa tych przypadków miopatii wystąpiła w pierwszym roku leczenia. Częstość występowania miopatii w każdym kolejnym roku leczenia wynosiła około 0,1%. (Patrz punkty 4.8 i 5.1).

U pacjentów stosujących symwastatynę w dawce 80 mg ryzyko miopatii jest większe w porównaniu z innymi terapiami opartymi na statynach o podobnej skuteczności obniżania frakcji LDL-C. Dlatego symwastatynę w dawce 80 mg należy stosować jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, u których przy stosowaniu niższych dawek nie osiągnięto celów terapeutycznych oraz gdy spodziewane korzyści terapii przewyższają ryzyko. U pacjentów stosujących symwastatynę w dawce 80 mg, u których niezbędny jest czynnik oddziałujący, należy stosować niższe dawki symwastatyny lub terapię opartą na innych statynach o mniejszym potencjale interakcji lekowych (patrz poniżej: *Środki zaradcze zmniejszające ryzyko wystąpienia miopatii spowodowanej interakcją produktów leczniczych* i punkty 4.2, 4.3 oraz 4.5).

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z wysokim ryzykiem chorób układu krążenia leczonych symwastatyną w dawce 40 mg/dobę (mediana obserwacji 3,9 roku), częstość występowania miopatii wynosiła około 0,05% dla pacjentów nie-chińskich (n = 7367) w porównaniu z 0,24% dla pacjentów chińskich (n = 5468). Chociaż jedyną ocenianą populacją azjatycką w tym badaniu klinicznym była populacja chińska, należy jednak zachować ostrożność podczas przepisywania symwastatyny pacjentom azjatyckim i należy zastosować najmniejszą niezbędną dawkę.

Zahamowanie czynności białek transportowych

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

U pacjentów będących nosicielami allelu genu SLCO1B1 (c.521T>C), kodującego mniej aktywne białko OATP1B1, występuje zwiększona ogólnoustrojowa ekspozycja na symwastatynę i zwiększone

ryzyko miopatii. Ogólnie ryzyko (określone bez przeprowadzenia testów genetycznych) wystąpienia miopatii związanej ze stosowaniem symwastatyny w dużej dawce (80 mg) wynosi około 1%. Wyniki badania SEARCH wskazują, że u będących homozygotami nosicieli allelu C (tzw. CC), którzy są leczeni symwastatyną w dawce 80 mg ryzyko miopatii w ciągu roku wynosi 15%, natomiast w przypadku heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) wynosi ono 1,5%. U osób z najczęściej występującym genotypem (TT) ryzyko to wynosi 0,3% (patrz punkt 5.2). Jeśli jest to możliwe, przed zastosowaniem dawki 80 mg symwastatyny, należy rozważyć przeprowadzenie badania na obecność allelu C jako elementu oceny stosunku korzyści do ryzyka i unikać stosowania wysokich dawek u nosicieli genotypu CC. Jednak stwierdzenie nieobecności tego genu w badaniu genotypu nadal nie wyklucza możliwości wystąpienia miopatii.

Obserwowano bardzo rzadkie przypadki martwiczej miopatii autoimmunologicznej (IMNM – ang. immune-mediated necrotizing myopathy) w trakcie lub po leczeniu niektórymi statynami. IMNM klinicznie charakteryzuje się utzymującym się osłabieniem mięśni bliższych oraz wzrostem aktywności kinazy kreatynowej, które utrzymują się pomimo zaprzestania stosowania statyn (patrz punkt 4.8).

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Kinaza kreatynowa (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku lub jeśli istnieją jakiegokolwiek inne, przyczyny powodujące zwiększenie aktywności CK, ponieważ może to spowodować trudności w interpretacji oznaczanej wartości. Jeżeli aktywność CK jest znacznie większa od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (ponad pięciokrotnie powyżej (GGN)), należy w celu potwierdzenia wyników powtórzyć badanie w ciągu 5 do 7 dni.

Przed rozpoczęciem leczenia

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

Ostrożnie należy stosować u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rhabdomyolizy. Aby ustalić referencyjną wartość wyjściową, aktywność CK należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia w następujących przypadkach:

- osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat),
- płeć żeńska,
- osoby z zaburzoną czynnością nerek,
- osoby z oporną na leczenie lub nieleczoną niedoczynnością tarczycy,
- osoby z indywidualnym lub rodzinnym wywiadem świadczącym o dziedzicznych zaburzeniach ze strony układu mięśniowego,
- pacjenci, u których w przeszłości wystąpiło toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie,
- pacjenci uzależnieni od alkoholu.

W powyższych przypadkach należy rozważyć spodziewane korzyści leczenia i związane z tym ryzyko. Zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił szkodliwy wpływ statyn lub fibratów na mięśnie, leczenie należy rozpocząć bardzo ostrożnie. Jeśli aktywność CK jest znacznie powyżej górnej granicy GGN (pięciokrotnie powyżej GGN), nie należy rozpoczynać leczenia symwastatyną.

Podczas leczenia

Jeśli podczas leczenia u pacjenta otrzymującego statyny wystąpią bóle mięśni, osłabienie lub kurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Podawanie symwastatyny należy przerwać, jeśli aktywność CK

badana u pacjenta, który nie był po forsownym wysiłku fizycznym, jest znacznie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej GGN).

Należy rozważyć odstawienie symwastatyny, nawet jeśli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie GGN, ale niepożądane objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort. Jeśli z jakichkolwiek powodów podejrzewana jest miopatia, lek należy odstawić.

Jeśli objawy ze strony mięśni ustąpiły i wartość CK powróciła do normy, można rozważyć powtórne podanie statyny w najmniejszej skutecznej dawce przy ścisłej kontroli stanu zdrowia pacjenta.

Wyższy wskaźnik miopatii był obserwowany u pacjentów, u których stosowano dawkę 80 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Zalecane jest okresowe badanie aktywności CK, jako pomocnego w wykrywaniu subklinicznych postaci miopatii, jednakże nie gwarantuje to zapobiegania rozwojowi miopatii.

Leczenie symwastatyną należy przerwać na kilka dni przed planowanym dużym zabiegiem chirurgicznym i jeśli konieczne jest podjęcie leczenia internistycznego lub chirurgicznego.

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

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy znacznie wzrasta podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny z innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak: itraconazol, ketokonazol, posakonazol, worykonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), boceprewir, telaprewir, nefazodon, produkty lecznicze zawierające kobicystat), jak również gemfibrozyl, cyklosporyna i danazol. Stosowanie tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy wzrasta również podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu, amlodypiny, werapamilu lub diltiazemu z niektórymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5). U pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną ryzyko może być zwiększone poprzez jednoczesne stosowanie lomitapidu z symwastatyną.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z inhibitorami CYP3A4: itraconazolem, ketokonazolem, posakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonom i produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jeśli leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (zwiększającymi około 5-krotnie lub więcej AUC) jest konieczne, należy w tym czasie przerwać stosowanie symwastatyny (lub jakiegokolwiek alternatywnej statyny). Należy ponadto zachować ostrożność podczas podawania symwastatyny z inhibitorami CYP3A4 o słabszym działaniu: flukonazolem, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.5). Należy unikać jednoczesnego przyjmowania symwastatyny i soku grejpfrutowego.

Stosowania symwastatyny z gemfibrozylem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy, dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg na dobę u pacjentów przyjmujących symwastatynę z innymi fibratami, z wyjątkiem fenofibratu. (patrz punkty 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.

Nie wolno stosować symwastatyny jednocześnie z kwasem fusydowym w postaci do stosowania ogólnoustrojowego lub w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest uważane za niezbędne, należy przerwać stosowanie statyn na czas leczenia kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym również przypadkach śmiertelnych) u pacjentów otrzymujących taką kombinację (patrz punkt 4.5). Pacjentów należy poinformować, o konieczności niezwłocznego zasięgnięcia porady lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy osłabienia mięśni, ból lub tkliwość.

Leczenie statynami może być ponownie wprowadzone siedem dni po podaniu ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych okolicznościach, w których konieczne jest długotrwałe ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego stosowania symwastatyny i kwas fusydowego należy rozważać wyłącznie w indywidualnych przypadkach i pod ścisłym nadzorem lekarza.

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

Rzadkie przypadki miopatii / rabdomiolizy wiązały się z jednoczesnym stosowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach wpływających na poziom lipidów (≥ 1 g na dobę), z których każdy, stosowany pojedynczo, może powodować miopatię.

W badaniu klinicznym (mediana obserwacji 3,9 roku), u pacjentów z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych oraz z dobrze kontrolowanymi stężeniami LDL-C przy użyciu symwastatyny w dawce 40 mg/dobę, z lub bez ezetymibu w dawce 10 mg, nie obserwowano zwiększenia korzyści dla układu sercowo-naczyniowego przy dodatkowym zastosowaniu niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach wpływających na poziom lipidów (≥ 1 g/dobę). Dlatego rozważając terapię skojarzoną symwastatyną i niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach wpływających na poziom lipidów (≥ 1 g na dobę) lub produktami zawierającymi niacynę, należy uważnie rozważyć potencjalne korzyści i ryzyko, oraz należy uważnie obserwować pacjentów pod kątem pojawienia się jakichkolwiek objawów bólu mięśni, tkliwości lub osłabienia, szczególnie w pierwszych miesiącach leczenia, oraz w czasie zwiększania dawki któregośkolwiek z leków.

Ponadto, w badaniu tym częstość występowania miopatii wynosiła około 0,24% dla pacjentów chińskich stosujących symwastatynę w dawce 40 mg albo ezetymib z symwastatyną w dawce 10/40 mg, w porównaniu z 1,24% u pacjentów chińskich stosujących symwastatynę w dawce 40 mg lub ezetymibu w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 10/40 mg stosowanymi z prepatem o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierającym kwas nikotynowy/laropiprant w dawce 2000 mg/ 40 mg. Ponieważ jedyną populacją azjatycką ocenianą w tym badaniu klinicznym była populacja chińska, ponieważ częstość występowania miopatii jest wyższa u pacjentów chińskich niż u niechińskich, dlatego jednoczesne podawanie symwastatyny z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach wpływających na poziom lipidów (≥ 1 g/dobę) nie jest zaleca się u pacjentów azjatyckich.

Acypimoks ma budowę zbliżoną do niacyny. Chociaż nie badano acypimoksu, ryzyko efektów toksycznych na mięśnie może być podobne do niacyny.

Wpływ na wątrobę

Podczas badań klinicznych, u kilku dorosłych pacjentów leczonych symwastatyną doszło do utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (ponad trzykrotnie powyżej

górną granicy wartości uznanej za prawidłową). Po odstawieniu symwastatyny, aktywność aminotransferaz u tych pacjentów zwykle wracała powoli do wartości sprzed leczenia.

Zaleca się wykonywanie testów określających czynność wątroby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem stosowania leku a następnie, gdy będzie to wskazane klinicznie. U pacjentów, u których wymagane jest stosowanie symwastatyny w dawce 80 mg należy wykonać dodatkowy test przed zmianą dawkowania, 3 miesiące po zmianie dawkowania na 80 mg, a następnie co pewien czas (np. co pół roku) w pierwszym roku leczenia. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz. U tych pacjentów należy niezwłocznie powtórzyć badania, a następnie przeprowadzać je częściej.

Jeśli następuje dalsze zwiększanie aktywności aminotransferaz, zwłaszcza do wartości 3 x GGN i utrzymuje się, lek należy odstawić. Należy pamiętać, że ALAT może pochodzić z mięśni, dlatego jednoczesny wzrost aktywności ALAT i CK może wskazywać na miopatię (*patrz wyżej Miopatia/Rabdomioliza*).

U pacjentów stosujących statyny, w tym symwastatynę, opisywano rzadkie przypadki niewydolności wątroby, zakończone zgonem lub nie. W przypadku wystąpienia, w trakcie terapii symwastatyną, poważnego uszkodzenia wątroby z towarzyszącymi objawami klinicznymi i/lub hiperbilirubinemią lub żółtaczką, terapię należy natychmiast przerwać. W przypadku, gdy nie zostanie stwierdzona inna przyczyna, nie należy wznowiać stosowania symwastatyny.

Lek należy stosować ostrożnie u osób pijących znaczne ilości alkoholu.

Po zastosowaniu symwastatyny, podobnie jak i po zastosowaniu innych leków zmniejszających stężenie lipidów, obserwowano umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (< 3 x GGN). Zwiększenie to występowało wkrótce po rozpoczęciu leczenia symwastatyną, często było przemijające i nie towarzyszyły mu żadne dodatkowe objawy. Odstawienie leku nie było konieczne.

Diabetes mellitus – cukrzyca

Istnieją dowody na to, że statyny jako klasa leków podnoszą poziom glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów, należących do grupy wysokiego ryzyka rozwoju cukrzycy w przyszłości, mogą doprowadzić do tak jawnej hiperglikemii, że odpowiednim postępowaniem będzie leczenie przeciwcukrzycowe. Ryzyko to jest jednak więcej niż zrównoważone przez wpływ tych leków na obniżenie ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Z tego względu hiperglikemia nie powinna być powodem przerwania leczenia statynami. Pacjenci z grup ryzyka (poziom glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², podwyższony poziom trójglicerydów, nadciśnienie) powinni być szczegółowo monitorowani zgodnie z krajowymi wytycznymi, zarówno klinicznie jak i pod względem wyników badań laboratoryjnych.

Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas stosowania niektórych statyn, w tym symwastatyny, szczególnie podczas terapii długotrwałej, opisywano przypadki wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc (patrz punkt 4.8). Do jej objawów mogą należeć: duszność, suchy kaszel i pogorszenie stanu ogólnego (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). W przypadku podejrzenia, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, leczenie statyną należy przerwać.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo podawania symwastatyny u pacjentów w wieku 10-17 lat, z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną były oceniane w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem chłopców w fazie II lub powyżej wg. skali Tannera i dziewczynek miesiączkujących co najmniej od roku. Profil działań niepożądanych u pacjentów leczonych symwastatyną był generalnie zbliżony do obserwowanego w grupie otrzymującej placebo. **W tej populacji chorych nie badano efektu dawek wyższych niż 40 mg/dobę.** W tym ograniczonym, kontrolowanym badaniu nie wykazano mierzalnego wpływu na wzrost ani dojrzewanie płciowe nastoletnich chłopców i dziewcząt, ani jakiegokolwiek wpływu na długość cyklu miesięczkowego u dziewcząt. (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1.). Nastoletnie dziewczęta powinny zostać poinformowane o konieczności stosowania odpowiedniej antykoncepcji w trakcie leczenia symwastatyną (patrz punkty 4.3 i 4.6). U chorych poniżej 18 lat skuteczność i bezpieczeństwo leku nie były badane w okresie dłuższym niż 48 tygodni, nieznany jest zatem długofalowy wpływ leczenia na dojrzewanie fizyczne, intelektualne i płciowe. Symwastatyna nie była badana u pacjentów w wieku poniżej 10 lat, dzieci przed okresem dojrzewania, ani u dziewcząt przed pierwszą miesiączką.

Substancja pomocnicza:

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

Tabletka powlekana 40 mg zawiera niewielkie ilości glukozy i sorbitolu (E420) w otoczce tabletki. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

Interakcje farmakodynamiczne

Interakcje z preparatami obniżającymi stężenie lipidów, które podawane w monoterapii mogą spowodować miopatię.

Ryzyko wystąpienia miopatii w tym rhabdomyolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania fibratów. Ponadto, interakcja farmakokinetyczna z gemfibrozylem powoduje zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu (patrz poniżej *Interakcje farmakokinetyczne* oraz punkty 4.3 i 4.4). Nie ma dowodów, że ryzyko wystąpienia miopatii podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny i fenofibratu jest większe niż łączne ryzyko stosowania każdego z tych produktów osobno. Nie ma dostępnych danych z zakresu farmakokinetyki i monitorowania bezpieczeństwa stosowania dotyczących innych fibratów.

Rzadkie przypadki miopatii / rhabdomyolizy miały związek z jednoczesnym stosowaniem symwastatyny z niacyną stosowaną w dawkach wpływających na poziom lipidów (≥ 1 g na dobę). (Patrz punkt 4.4)

Interakcje farmakokinetyczne

Zalecenia odnośnie przepisywania leków wchodzących w interakcje zostały zebrane w tabeli poniżej (dalsze szczegóły zawarte są w tekście, patrz również punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Interakcje lekowe związane z podwyższonym ryzykiem miopatii/rhabdomyolizy

substancje wchodzące w interakcje	zalecenia odnośnie przepisywania
<i>silne inhibitory CYP3A4:</i>	przeciwwskazane w połączeniu z symwastatyną

Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir) Boceprewir Telaprewir Nefazodon Kobicystat Cyklosporyna Danazol Gemfibrozyl	
Inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu)	Nie przekraczać dawki symwastatyny 10 mg na dobę
Kwas fusydowy	Nie zaleca się jednoczesnego z symwastatyną
Niacyna (kwas nikotynowy) (≥ 1 g/dobę)	Nie zaleca się stosowania z symwastatyną u pacjentów populacji azjatyckich
Amiodaron Amlodypina Werapamil Diltiazem	Nie stosować dawki większej niż 20 symwastatyny na dobę.
Lomitapid	U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną nie stosować większej dawki symwastatyny niż 40 mg na dobę.
Sok grejpfrutowy	Podczas przyjmowania symwastatyny unikać picia soku grejpfrutowego

Wpływ innych preparatów na symwastatynę

Interakcje dotyczące inhibitorów CYP3A4

Symwastatyna jest substratem cytochromu P450 3A4. Jednoczesne leczenie symwastatyną i silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4 zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy, na skutek zwiększenia stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu. Do takich inhibitorów cytochromu P450 3A4 należą: itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, worykonazol, boceprewir, telaprewir, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), nefazodon oraz produkty lecznicze zawierające kobicystat. Jednoczesne podanie itrakonazolu spowodowało ponad 10-krotne zwiększenie narażenia na kwas powstający z symwastatyny (aktywnym metabolitem jest beta-hydroksykwas). Telitromycyna spowodowała 11-krotnie większe narażenie na kwas powstający z symwastatyny.

Przeciwwskazane jest stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, posakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), boceprewirem, telaprewirem, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonom oraz produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat, a także z gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem (patrz punkt 4.3). Jeśli leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (zwiększającymi około 5-krotnie lub więcej AUC) jest konieczne, należy podczas tego leczenia przerwać stosowanie symwastatyny (lub jakiegokolwiek alternatywnej statyny). Ostrożnie należy stosować symwastatynę jednocześnie z innymi słabszymi inhibitorami CYP3A4: flukonazolem, werapamilem lub diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4)

- *Flukonazol*

Zaobserwowano rzadkie przypadki rabdomiolizy, które miały związek z jednoczesnym stosowaniem symwastatyny z flukonazolem (patrz punkt 4.4)

- *Cyklosporyna*

Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rhabdomyolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z symwastatyną w większych dawkach, dlatego stosowanie cyklosporyny jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). Mimo, że mechanizm tej interakcji nie jest w pełni wyjaśniony wykazano, że cyklosporyna zwiększa AUC inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie AUC kwasu symwastatyny występowało przypuszczalnie częściowo na skutek hamowania CYP3A4 i/lub OATP1B1.

- *Danazol*

Jednoczesne stosowanie danazolu i symwastatyny zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy; dlatego stosowanie danazolu 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 punkty 4.3 i 4.4). Jednoczesne stosowanie symwastatyny z gemfibrozylem jest przeciwwskazane.

- *Kwas fusydowy*

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rhabdomyolizy, może być zwiększone przy jednoczesnym ogólnoustrojowym stosowaniu kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm tej interakcji (czy ma charakter farmakodynamiczny czy farmakokinetyczny, lub też oba) nie jest jeszcze znany. Istnieją doniesienia o przypadkach rhabdomyolizy (w tym również przypadkach śmiertelnych) u pacjentów otrzymujących taką kombinację. Jeśli leczenie kwasem fusydowym jest konieczne, należy przerwać stosowanie symwastatyny na cały czas trwania leczenia kwasem fusydowym. (patrz punkt 4.4).

- *Amiodaron*

Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rhabdomyolizy wzrasta podczas stosowania amiodaronu jednocześnie z symwastatyną (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych wystąpienie miopatii zaobserwowano u 6 % pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron. Dlatego też u pacjentów otrzymujących jednocześnie symwastatynę i amiodaron dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg na dobę.

Blokery kanału wapniowego

- *Werapamil*

Ryzyko wystąpienia miopatii albo rhabdomyolizy wzrasta podczas stosowania werapamilu jednocześnie z symwastatyną w dawkach 40 lub 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z werapamilem powodowało 2,3-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny, przypuszczalnie na skutek hamowania CYP3A4. Dlatego też u pacjentów otrzymujących jednocześnie symwastatynę i werapamil dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg na dobę.

- *Diltiazem*

Ryzyko wystąpienia miopatii albo rhabdomyolizy wzrasta podczas stosowania diltiazemu jednocześnie z symwastatyną w dawce 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z diltiazemem powodowało 2,7-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny, przypuszczalnie na skutek hamowania CYP3A4. Dlatego dawka symwastatyny u pacjentów otrzymujących jednocześnie diltiazem nie powinna być większa niż 20 mg na dobę.

- *Amlodypina*

U pacjentów leczonych amlodypiną jednocześnie z symwastatyną występuje zwiększone ryzyko miopatii. W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z amlodypiną powodowało 1,6-

krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny. Dlatego dawka symwastatyny u pacjentów otrzymujących jednocześnie amlodypinę nie powinna być większa niż 20 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 przyjmujących inne leki, oznaczone jako mające umiarkowany hamujący wpływ na CYP3A4 jednocześnie z symwastatyną stosowaną szczególnie w wyższych dawkach, może występować zwiększone ryzyko miopatii.

- *Inhibitory białka transportowego OATP1B1*

Kwas symwastatyny jest substratem dla białka transportowego OATP1B1. Jednoczesne stosowanie z lekami, które są inhibitorami białka transportowego OATP1B1 może prowadzić do zwiększenia stężenia kwasu symwastatyny i zwiększonego ryzyka miopatii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

- *Niacyna (kwas nikotynowy)*

Rzadkie przypadki miopatii / rabdomiolizy miały związek z jednoczesnym stosowaniem symwastatyny z niacyną stosowaną w dawkach wpływających na poziom lipidów (≥ 1 g na dobę). W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podanie pojedynczej dawki kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 g z symwastatyną w dawce 20 mg powodowało umiarkowany wzrost pola pod krzywą (AUC) dla symwastatyny i kwasu symwastatyny oraz wartości C_{max} stężenia osoczkowego symwastatyny.

- *Sok grejpfrutowy*

Sok grejpfrutowy hamuje cytochrom P450 3A4. Jednoczesne stosowanie symwastatyny i picie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1 litr dziennie) powoduje 7-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny. Wypicie 240 ml soku grejpfrutowego rano i przyjęcie wieczorem symwastatyny powoduje 1,9-krotne zwiększenie narażenia. Należy unikać picia soku grejpfrutowego podczas leczenia symwastatyną.

- *Kolchicyna*

Zaobserwowano pojedyncze przypadki miopatii i rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania kolchicyny i symwastatyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zalecana jest uważna obserwacja pacjentów stosujących takie jednoczesne leczenie.

- *Ryfampicyna*

Ponieważ ryfampicyna jest silnym inhibitorem CYP3A4, u pacjentów stosujących długotrwałą terapię ryfampicyną (np. leczenie gruźlicy) może nastąpić utrata skuteczności działania symwastatyny. W badaniu farmakokinetycznym u zdrowych ochotników pole pod krzywą (AUC) stężenia w osoczu symwastatyny uległo zmniejszeniu o 93% podczas jednoczesnego stosowania z ryfampicyną

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 leki przeciwzakrzepowe*

W dwóch badaniach klinicznych: jednym - obejmującym zdrowych ochotników, drugim - pacjentów z hipercholesterolemią, symwastatyna w dawce 20 mg–40 mg na dobę umiarkowanie nasilała działanie leków przeciwzakrzepowych, pochodnych kumaryny: czas protrombinowy (podawany jako International Normalized Ratio, INR) zwiększył się z wartości sprzed podania leku wynoszącej 1,7 do wartości 1,8 oraz z 2,6 do 3,4 odpowiednio u zdrowych ochotników i osób chorych. Informowano o bardzo rzadkich przypadkach podwyższenia wartości INR. U pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny, czas protrombinowy należy ocenić zarówno przed rozpoczęciem terapii symwastatyną, jak i odpowiednio często w początkowym okresie trwania terapii, aby upewnić się, czy nie występują istotne zmiany w czasie protrombinowym. Po stwierdzeniu stabilności czasu protrombinowego należy go oceniać z częstością zalecaną podczas terapii pochodnymi kumaryny. Powyższą procedurę należy powtórzyć w przypadku zmiany dawki symwastatyny lub przerwania stosowania tego leku. U pacjentów nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych, jednoczesne przyjmowanie symwastatyny nie było związane z występowaniem krwawień lub zmian czasu protrombinowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Symwastatyna jest przeciwwskazana w czasie ciąży (patrz punkt 4.3).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych u kobiet ciężarnych. Obserwowano rzadkie przypadki występowania wad wrodzonych u dzieci, których matki w okresie ciąży leczone były inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Jednak, w analizie danych dotyczących około 200 ciężarnych, które były prospektywnie obserwowane w pierwszym trymestrze ciąży, a przyjmowały symwastatynę lub inny inhibitor reduktazy HMG-CoA o podobnej strukturze chemicznej, częstość występowania wad wrodzonych nie była większa od tej jaka występuje w ogólnej populacji. Liczba odnotowanych przypadków ciąży u kobiet przyjmujących symwastatynę była statystycznie wystarczająca, aby wykluczyć 2,5-krotny lub większy wzrost występowania wad rozwojowych płodów wobec ogólnej częstości występowania.

Chociaż nie ma dowodów świadczących, że przypadki wad wrodzonych u potomstwa pacjentów przyjmujących symwastatynę lub inny pokrewny inhibitor reduktazy HMG-CoA są różne od tych obserwowanych ogólnie w populacji, leczenie w okresie ciąży symwastatyną może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu.

Miażdżycy jest chorobą przewlekłą i przerwanie leczenia zmniejszającego stężenie lipidów podczas ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii. Z tego względu, symwastatyna nie może być stosowana u kobiet w ciąży, u kobiet planujących ciążę w najbliższym czasie lub tych, u których podejrzewana jest ciąża. Leczenie symwastatyną musi być przerwane w okresie trwania ciąży lub do czasu ustalenia czy pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy symwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiet. Ponieważ jednak wiele leków jest wydzielanych z mlekiem matki, kobiety przyjmujące symwastatynę nie mogą karmić piersią ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka (patrz punkt 4.3).

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Symwastatyna nie wywiera wpływu lub ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże podczas prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że po zastosowaniu symwastatyny mogą wystąpić zawroty głowy, o czym donoszono po wprowadzeniu preparatu na rynek.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, o których informowano w czasie trwania badań klinicznych i po wprowadzeniu preparatu do obrotu, uszeregowano w oparciu o częstość ich występowania, w szeroko zakrojonych, długoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w tym HPS (ang. Heart Protection Study) i 4S (ang. Scandinavian Simvastatin Survival Study) z udziałem odpowiednio 20 536 i 4444 pacjentów (patrz punkt 5.1). W badaniu HPS, odnotowano poważne działania niepożądane jak również bóle mięśni, zwiększenie aktywności aminotransferaz i CK w surowicy. W badaniu 4S odnotowano wszystkie poniżej wymienione działania niepożądane. Jeśli częstość występowania działań niepożądanych po symwastatynie była mniejsza lub podobna do tej, jaka występuje w badaniach po podaniu placebo oraz jeśli spontanicznie zgłaszane działania niepożądane były przypuszczalnie przyczynowo związane ze stosowaniem preparatu, takie działania niepożądane klasyfikowano jako „rzadko” występujące.

W badaniu HPS (patrz punkt 5.1), w którym uczestniczyło 20 536 pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg na dobę (n = 10 269) lub placebo (n = 10 267), parametry bezpieczeństwa były porównywalne wśród pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg lub placebo, przez okres wynoszący średnio 5 lat obserwacji. Wskaźniki przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych były w tych grupach porównywalne (4,8% w grupie pacjentów leczonych symwastatyną, w porównaniu z 5,1% w grupie placebo). Częstość występowania miopatii była poniżej 0,1% (<0,1%) u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz (więcej niż trzykrotnie powyżej górnej granicy uznanej za prawidłową, potwierdzone powtórным badaniem) wystąpiło u 0,21% pacjentów (n = 21) leczonych symwastatyną w dawce 40 mg, w porównaniu do 0,09% pacjentów (n = 9) otrzymujących placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano zgodnie z następującą klasyfikacją: Bardzo często ($>1/10$), często ($\geq 1/100$, $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: niedokrwistość.

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: bezsenność

Nieznana: depresja.

Zaburzenia układu nerwowego

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

Bardzo rzadko: zaburzenia pamięci.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Nieznana: choroba śródmiąższowa płuc (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: zaparcia, bóle brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczk.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby zakończona zgonem lub nie.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka, świąd, łysienie.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Rzadko: miopatia* (w tym zapalenie mięśni), rhabdomyoliza (z lub bez ostrej niewydolności nerek) (patrz punkt 4.4), bóle mięśniowe, kurcze mięśni.

* W badaniu klinicznym miopatię stwierdzano często u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg na dobę, w porównaniu z pacjentami leczonymi symwastatyną w dawce 20 mg na dobę (odpowiednio 1% i 0,02%) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Nieznana: uszkodzenia ścięgien, niekiedy powikłane ich zerwaniem, autoimmunologiczna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)**.

** Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (IMNM) – miopatii autoimmunologicznej, związanej ze stosowaniem statyn. Immunozależna miopatia martwicza (IMNM) charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych oraz zwiększoną aktywnością kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymującą się mimo przerywania leczenia statynami; biopsja mięśni wykazuje martwiczą miopatię bez istotnego zapalenia; poprawa następuje w wyniku stosowania leków immunosupresyjnych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Nieznana: zaburzenia erekcji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Rzadko: astenia

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

Badania laboratoryjne

Rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginowa, gamma-glutamylotranseptydaza (patrz punkt 4.4), podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności CK w surowicy (patrz punkt 4.4 *Wpływ na wątrobę*).

Obserwowano wzrost poziomu HbA1c oraz glukozy na czczo, podczas stosowania statyn, w tym symwastatyny.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, były obserwowane bardzo rzadkie przypadki zaburzeń poznawczych związane ze stosowaniem statyn, w tym symastatyny (np. dezorientację, utratę pamięci, zapominanie, amnezję, zaburzenia pamięci). Nie były to zwykle poważne przypadki i objawy ustępowały po odstawieniu statyny, w zmiennym czasie od ich pojawienia się (od 1 dnia do lat) i do ich ustąpienia (średnio 3 tygodnie).

W przypadku niektórych statyn opisywano następujące dodatkowe zdarzenia niepożądane:

- Zaburzenia snu, w tym koszmary senne
- Zaburzenia funkcji seksualnych

- cukrzyca: częstość występowania zależeć będzie od obecności bądź braku czynników ryzyka (poziom glukozy na czczo ≥ 5.6 mmol/L, BMI $>30\text{kg/m}^2$, podwyższone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Dzieci i młodzież

W trwającym 48 tygodni badaniu z udziałem dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat (chłopcy w fazie II lub powyżej wg. skali Tannera i dziewczynki co najmniej rok po pierwszej miesiączce), z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n=175), bezpieczeństwo i tolerancja leczenia w grupie otrzymującej symwastatynę były ogólnie zbliżone do obserwowanych w grupie kontrolnej, której podawano placebo. Nie są znane odległe skutki terapii na dojrzewanie fizyczne, intelektualne i płciowe. Brak wystarczających danych w okresie po roku leczenia (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Opisano kilka przypadków przedawkowania symwastatyny; przyjęta maksymalna dawka to 3,6 g. U wszystkich pacjentów nastąpiło wyzdrowienie bez powikłań. Nie ma specyficznych metod leczenia w przypadku przedawkowania. Należy zastosować leczenie objawowe i inne wspomagające środki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory reduktazy HMG-CoA, kod ATC: C10A A01

Mechanizm działania

Po podaniu doustnym, symwastatyna, będąca nieaktywnym laktonem, jest hydrolizowana w wątrobie do odpowiedniego beta-hydroksykwasu, który jest inhibitorem reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-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 (LDL-C), zarówno w przypadkach, gdy stężenie to jest podwyższone jak i prawidłowe. LDL składa się z protein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i jest katabolizowany głównie za pośrednictwem receptora LDL o bardzo wysokim powinowactwie. Mechanizm działania symwastatyny prowadzącego do zmniejszenia stężenia LDL może być wynikiem zarówno obniżenia stężenia cholesterolu VLDL (VLDL-C) jak i indukcji receptora LDL. Prowadzi to do zmniejszenia wytwarzania oraz zwiększonego katabolizmu LDL-C. W wyniku leczenia symwastatyną znacznie zmniejsza się stężenie apolipoproteiny B. Dodatkowo, symwastatyna

powoduje niewielki wzrost stężenia HDL-C oraz zmniejszenie stężenia TG w osoczu. W wyniku tych działań stosunek całkowitego cholesterolu do HDL-C oraz LDL do HDL-C jest obniżony.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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

W badaniu HPS (ang. Heart Protection Study), oceniono wpływ leczenia symwastatyną u 20 536 pacjentów (w wieku od 40 do 80 lat), z chorobą naczyń wieńcowych, inną zarostową chorobą tętnic lub cukrzycą, u których stwierdzono lub nie stwierdzono hiperlipidemii. W trakcie tego badania 10 269 pacjentów przyjmowało symwastatynę w dawce 40 mg/dobę i 10 267 pacjentów przyjmowało placebo przez okres wynoszący średnio 5 lat. Na początku badania stężenia LDL-C u 6 793 pacjentów (33%) były poniżej 116 mg/dl, u 5 063 pacjentów (25%) pomiędzy 116 mg/dl a 135 mg/dl, natomiast u 8 680 pacjentów (42%) powyżej 135 mg/dl.

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

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

W badaniu SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine), którym wzięło udział 12,064 pacjentów z zawałem serca w wywiadzie, oceniano wpływ leczenia symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z dawką 20 mg (średni czas leczenia 6,7 lat) na główne zdarzenia naczyniowe (MVE – major vascular events; definiowane jako: choroba naczyń wieńcowych zakończona zgonem, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, procedura rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, udar zakończony lub niezakończony zgonem lub obwodowa procedura rewaskularyzacyjna). Nie stwierdzono znaczącej różnicy w występowaniu MVE pomiędzy obiema grupami; symwastatyną 20 mg (n = 1553; 25,7%) a symwastatyną 80 mg (n = 1447; 24,5%); RR Ryzyko względne) 0,94, 95% CI: 0,88 do 1,01. W trakcie badania całkowita różnica LDL-C pomiędzy obiema grupami wyniosła $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Profile bezpieczeństwa pomiędzy obiema grupami były podobne, z wyjątkiem częstości występowania miopatii, która wynosiła około 1% w grupie stosującej symwastatynę w dawce 80 mg, w porównaniu z 0,02% w grupie stosującej symwastatynę w dawce 20 mg. Około połowa tych przypadków miopatii wystąpiła podczas pierwszego roku leczenia. Częstość występowania miopatii w kolejnych latach leczenia wynosiła 0,1% rocznie.

Pierwotna hipercholestrolemia i mieszana hiperlipidemia

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

Dzieci i młodzież

W prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu, 175 pacjentów w wieku 10-17 lat (średnia wieku 14,1 roku; 99 chłopców w fazie II i powyżej wg. skali Tanner'a i 76 dziewcząt miesiączkujących co najmniej od roku) z heterozygotyczną hipercholestrolemią rodzinną (heFH) przydzielono losowo do grupy leczącej symwastatyną bądź grupy otrzymującej placebo przez 24 tygodnie (badanie podstawowe). Kryteria włączenia do badania obejmowały: wyjściowe stężenie LDL-C w przedziale 160 - 400 mg/dl i co najmniej jedno z rodziców z poziomem LDL-C > 189 mg/dl. Dobowa dawka symwastatyny (podawana raz na dobę wieczorem) przez pierwsze 8 tygodni wynosiła 10 mg, przez kolejne 8 tygodni - 20 mg, a w kolejnych tygodniach - 40 mg. W drugiej, trwającej kolejne 24 tygodnie fazie badania, 144 pacjentów zakwalifikowanych do kontynuowania leczenia nadal otrzymywało symwastatynę lub placebo.

Symwastatyna znacząco obniżała stężenie LDL-C, TG i Apo B w osoczu. Wyniki uzyskane w fazie przedłużenia badania do 48 tygodni były porównywalne z uzyskanymi w badaniu podstawowym. Po 24 tygodniach terapii, średnie stężenie LDL-C w grupie otrzymującej 40 mg symwastatyny na dobę wynosiło 124,9 mg/dl (zakres: 64,0- 289,0 mg/dl) w porównaniu z 207,8 mg/dl (zakres: 128,0- 334,0 mg/dl) w grupie kontrolnej.

Po 24 tygodniach leczenia symwastatyną (w dawkach zwiększanych co 8 tygodni od 10 mg/dobę, przez 20 mg/dobę aż do 40 mg/dobę), lek obniżył średnie stężenie LDL-C o 36,8% (placebo: wzrost o 1,1% względem wartości początkowej), Apo B o 32,4% (placebo: 0,5%), a medianę stężenia TG - o 7,9% (placebo: 3,2 %) podwyższając przy tym średni poziom HDL-C o 8,3% (placebo: 3,6%). Długotrwałe korzyści dla układu krążenia ze stosowania symwastatyny u dzieci z heFH nie są znane. Skuteczność i bezpieczeństwo dawek wyższych niż 40 mg/d nie były badane w grupach dzieci z heterozygotyczną hipercholestrolemią rodzinną. Nie określono długookresowego wpływu leczenia symwastatyną w dzieciństwie na obniżenie w tej grupie chorobowości i śmiertelności w wieku dorosłym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Właściwości farmakokinetyczne oceniano u dorosłych. Brak danych na temat farmakokinetyki leku u dzieci i młodzieży.

Wchłanianie

Symwastatyna jest dobrze wchłaniana i znaczny jej wychwyt następuje w wątrobie (efekt pierwszego przejścia). Wychwyt w wątrobie zależy od przepływu krwi w wątrobie. Wątroba jest głównym miejscem działania formy aktywnej.

Po doustnym podaniu symwastatyny, wchłanianie beta-hydroksykwasu do krążenia ogólnego było mniejsze niż 5% dawki. Maksymalne stężenie w osoczu aktywnego inhibitora jest osiągane około 1 do 2 godzin po podaniu symwastatyny. Przyjęcie symwastatyny z posiłkiem nie wpływa na wchłanianie symwastatyny.

Farmakokinetyka po jednorazowym i wielokrotnym podaniu symwastatyny wskazuje na brak kumulacji produktu po wielokrotnym podaniu.

Dystrybucja

Symwastatyna i jej aktywne metabolity są w znacznym stopniu > 95% wiązane z białkami.

Metabolizm i eliminacja

Symwastatyna jest substratem dla CYP3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5). Głównymi metabolitami symwastatyny obecnymi w ludzkim osoczu jest beta hydroksykwas i inne cztery aktywne metabolity.

Po podaniu doustnym znakowanej symwastatyny, w ciągu 96 godzin 13% dawki jest wydalone z moczem, a 60% z kałem. Zawartość leku wykryta w kale odpowiadała ilości wchłoniętych metabolitów, które zostały wydalone z żółcią oraz lekowi niewchłoniętemu.

Po dożylnym podaniu metabolitu beta-hydroksykwasu, okres półtrwania wynosił przeciętnie 1,9 godzin. Przeciętnie tylko 0,3% z dawki podawanej dożylnie było wydalone w moczu w postaci metabolitów.

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

Szczególne grupy pacjentów

Polimorfizm SLOC1B1

U nosicieli allelu c.521T>C genu SLCO1B1 aktywność nośnika OATP1B1 jest mniejsza. Średnia ekspozycja (AUC) na najważniejszy aktywny metabolit, kwas symwastatyny wynosi 120% u heterozygotycznych nosicieli (CT) allelu C i 221% u nosicieli homozygotycznych (CC) w stosunku do wartości występujących u pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT). Częstość występowania allelu C w populacji europejskiej wynosi 18%. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 istnieje ryzyko zwiększonej ekspozycji na symwastatynę, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka występowania rhabdmiolizy (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kwas askorbowy
Butylohydroksyanizol (E320)
Kwas cytrynowy jednowodny
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana, żelowana
Talk

Otoczka tabletki

Laktoza jednowodna
Hypromeloza 15cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Hypromeloza 3cP

Otoczka tabletki

Laktoza jednowodna
Hypromeloza 15cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Otoczka tabletki

Tytanu dwutlenek (E171)
Polidekstroza
Hypromeloza 3cP
Hypromeloza 6cP
Triacetyna
Hypromeloza 50cP
Makrogol
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemniki z polipropylenu z zamknięciem polietylenowym (opcjonalnie z polietylenowym wypełniaczem)

Blistry Al/PVC/PVdC

Blistry Al/PVC/PVAC

Wielkości opakowań dla wszystkich rodzajów opakowań: 10, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 i 1000.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w sprzedaży.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Generics [UK] Ltd
Station Close, Potters Bar,
Hertfordshire EN6 1TL
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12693

12694

12695

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 luty 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 czerwiec 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2016

