

# Simvasteryl 20 mg 28 tabletek

Nasza cena: 9,56 zł

## Opis słownikowy

Dawka	0,02G
Opakowanie	*28
Postać	Tabletki
Producent	POLPHARMA S.A. STAROGARD GDAŃSKI POLSKA [PL]
Rejestracja	Lek na receptę
Substancja czynna	SIMVASTATINUM

## Opis produktu

### Opis

### Wskazania - Simvasteryl 20 mg 28 tabletek

Hipercholesterolemia. Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii, jako uzupełnienie diety, kiedy reakcja na dietę lub inne nefarmakologiczne leczenie (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie mc.) jest niewystarczająca. Leczenie rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii jako uzupełnienie diety i innego leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niewłaściwe lub niedostępne. Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zmniejszenie zachorowań i umieralności na choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z jawną miażdżycą naczyń serca lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu, jako leczenie wspomagające stosowane wraz z działaniami mającymi na celu skorygowanie innych czynników ryzyka oraz innymi sposobami terapii zapobiegającej chorobom serca.

### Dawkowanie - Simvasteryl 20 mg 28 tabletek

Zakres dawkowania to 5-80 mg podawane raz/dobę, doustnie, wieczorem. Jeśli jest to konieczne, dawkę należy korygować w odstępach co najmniej 4 tyg. do maks. 80 mg podawanych raz/dobę, wieczorem. Dawka 80 mg/dobę jest zalecana tylko pacjentom z ostrą hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego którzy nie osiągnęli celów leczenia za pomocą niższych dawek i jeśli oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Hipercholesterolemia. Pacjent powinien stosować standardową niskocholesterolową dietę, którą należy kontynuować podczas leczenia symwastatyną. Zazwyczaj, początkową dawką jest 10-20 mg/dobę, wieczorem. Pacjenci, którzy wymagają znacznego obniżenia LDL-C (powyżej 45%), mogą rozpocząć od dawki 20-40 mg raz/dobę, podawanej wieczorem. Jeśli konieczna jest korekta dawki, należy ją przeprowadzić tak, jak opisano powyżej. Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia. W oparciu o wyniki kontrolowanych badań klinicznych, zalecane dawkowanie symwastatyny to 40 mg raz/dobę, wieczorem lub 80 mg/dobę w trzech dawkach: rano i w południe po 20 mg, a wieczorem 40 mg. W tej grupie pacjentów, symwastatynę należy stosować jako lek uzupełniający inne metody leczenia zmniejszające stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niedostępne lub niewłaściwe. Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego. Zalecaną dawką symwastatyny u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń wieńcowych (choroba wieńcowa, z hiperlipidemią lub bez) jest 20-40 mg/dobę, wieczorem. Leczenie może być rozpoczęte jednocześnie ze stosowaniem diety i ćwiczeniami fizycznymi. Jeśli konieczna jest

korekta dawkowania, należy ją przeprowadzić tak, jak opisano powyżej. Jednoczesne stosowanie z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów. Symwastatyna jest skuteczna w monoterapii lub w skojarzeniu z preparatami wiążącymi kwasy żółciowe. Preparat należy podawać albo nie mniej niż 2 h przed lub nie mniej niż 4 h po podaniu preparatów wiążących kwasy żółciowe. Pacjenci przyjmujący jednocześnie z symwastatyną cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl lub inne fibraty (z wyjątkiem fenofibraru) nie mogą stosować dobowej dawki symwastatyny większej niż 10 mg/dobę. Pacjenci przyjmujący jednocześnie z symwastatyną amiodaron lub werapamil, nie mogą stosować dobowej dawki symwastatyny większej niż 20 mg/dobę. Pacjenci z niewydolnością nerek: nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. U pacjentów z ostrą niewydolnością nerek (ClCr <30 ml/min), należy bardzo starannie rozważyć podawanie dawki większej niż 10 mg/dobę i jeśli jest to niezbędne, bardzo ostrożnie rozpocząć leczenie. Pacjenci w podeszłym wieku: nie ma potrzeby dostosowania dawkowania. Dzieci i młodzież (w wieku 10-17 lat). U dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat (chłopcy wg skali Tannera faza II i powyżej oraz dziewczęta co najmniej 1 rok po wystąpieniu pierwszej miesiączki) z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią, zalecana dawka wynosi 10 mg raz/dobę wieczorem. Dzieci i młodzież: powinni stosować standardową niskocholesterolową dietę, którą należy kontynuować podczas leczenia symwastatyną. Zalecana dawka wynosi 10-40 mg/dobę; maks. zalecana dawka to 40 mg/dobę. Dawki należy dostosować indywidualnie do oczekiwanego wyniku, wg zaleceń do leczenia pediatrycznego. Zwiększenie lub zmniejszenie dawek powinno odbywać się w odstępach 4-tyg. Doświadczenia dotyczące stosowania symwastatyny u pacjentów przed okresem pokwitania są ograniczone.

## Działanie

Po podaniu doustnym symwastatyna, która jest nieaktywnym laktone, jest hydrolizowana w wątrobie do odpowiedniego aktywnego  $\beta$ -hydroksykwasu będącego silnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA (reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A). Enzym ten katalizuje konwersję HMG-CoA do miewalonianu, czyli wczesną reakcję i zarazem etap kontrolny biosyntezy 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 przez symwastatynę 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.

## Skład

1 tabletkę powlekana zawiera 10 mg, 20 mg lub 40 mg symwastatyny.

## Przeciwwskazania - Simvasteryl 20 mg 28 tabletek

Nadwrażliwość na symwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynna choroba wątroby lub utrzymujące się, niewyjaśnione zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Ciąża i okres karmienia piersią. Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itraconazol, ketokonazol, pozakonazol, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon). Jednoczesne podawanie gemfibrozylu, cyklosporyny lub danazolu.

## Ostrzeżenia specjalne/Środki ostrożności

Symwastatyna, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może sporadycznie wywoływać miopatię objawiającą się bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem z towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) do ponad 10x powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. Miopatia przyjmuje czasem postać rhabdomyolizy bez lub z ostrą niewydolnością nerek spowodowaną mioglobinurią. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki zgonów z tego powodu. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii i/lub rhabdomyolizy zależy od przyjmowanej dawki. Według danych pochodzących z badania klinicznego z udziałem 41 413 pacjentów leczonych symwastatyną, w tym 24 747 pacjentów (około 60%) leczonych przez co najmniej 4 lata, częstość występowania miopatii wynosiła około 0,03%, 0,08% i 0,61% przy podawaniu dawek odpowiednio: 20, 40 i 80 mg na dobę. W tych badaniach pacjenci byli pod ścisłą kontrolą i nie otrzymywali leków powodujących interakcje z symwastatyną. W badaniu klinicznym, w którym pacjenci po przebytej zawale mięśnia sercowego byli leczeni symwastatyną w dawce 80 mg/dobę (średni okres obserwacji 6,7 roku), częstość występowania miopatii wyniosła około 1,0%, w porównaniu z 0,02% w grupie pacjentów, u których stosowano dawkę 20 mg/dobę. Ok. połowa przypadków miopatii wystąpiła w 1-szym roku leczenia. W każdym kolejnym roku częstość występowania miopatii wyniosła w przybliżeniu 0,1%. Ryzyko miopatii jest większe u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z innymi sposobami leczenia opartymi na statynach o podobnej skuteczności obniżania cholesterolu LDL. Dlatego symwastatyna w dawce 80 mg może być stosowana tylko u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, u

których nie osiągnięto wymaganego zmniejszenia stężenia cholesterolu przy zastosowaniu niższych dawek oraz gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. U pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg, u których konieczne jest jednocześnie podawanie leku wchodzącego w interakcje, zaleca się stosowanie symwastatyny w mniejszej dawce lub zastosowania alternatywnego leczenia opartego na statynach z mniejszym ryzykiem wystąpienia interakcji. Kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym lub w przypadku obecności innych czynników mających prawdopodobny wpływ na wzrost aktywności CK, ponieważ utrudnia to interpretację otrzymanych wyników. Jeśli aktywność CK jest znacznie zwiększona (ponad 5-krotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), należy ponownie oznaczyć aktywność CK po 5-7 dniach w celu potwierdzenia otrzymanych wyników. Wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie symwastatyną, a także ci, którym zwiększono dawkę symwastatyny, powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia miopatii z zaleceniem szybkiego zgłoszenia się do lekarza w razie odczuwania trudnych do wyjaśnienia bólów mięśni, ich nadmiernej wrażliwości na dotyk lub osłabienia. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują czynniki predysponujące do wystąpienia rhabdomyolizy. W celu ustalenia referencyjnej wartości wyjściowej, aktywność CK powinna zostać oznaczona przed rozpoczęciem leczenia w następujących sytuacjach: podeszły wiek ( $\geq 65$  lat); płeć żeńska; zaburzenia czynności nerek; oporna na leczenie lub nieleczona niedoczynność tarczycy; indywidualny lub rodzinny wywiad świadczący o dziedzicznych zaburzeniach ze strony układu mięśniowego; wystąpienie w przeszłości toksycznego działania statyn lub fibratów na mięśnie; nadużywanie alkoholu. W powyższych przypadkach należy rozważyć, czy przewidywane korzyści leczenia są większe od związanego z nim ryzyka. Zaleca się monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Jeżeli w przeszłości u pacjenta wystąpiło szkodliwe działanie statyn lub fibratów na mięśnie leczenie należy rozpoczynać bardzo ostrożnie. Jeżeli wyjściowa aktywność CK jest znacznie zwiększona (ponad 5-krotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową) nie należy rozpoczynać leczenia. Jeżeli podczas leczenia u pacjenta otrzymującego statynę wystąpią bóle mięśni, tkliwość lub skurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Podawanie symwastatyny należy przerwać, jeśli aktywność CK badana u pacjenta, który nie był po forsownym wysiłku jest znacznie podwyższona (ponad 5-krotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia jeżeli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort, nawet jeśli aktywność CK nie przekracza 5-krotnie górnej granicy wartości uznawanej za prawidłową. W przypadku podejrzenia miopatii z jakiegokolwiek innego powodu, lek należy odstawić. Jeśli objawy ze strony mięśni ustąpiły i wartość CK powróciła do normy, można rozważyć ponowne podanie statyny w najmniejszej skutecznej dawce przy ścisłej kontroli stanu zdrowia pacjenta. Częstość występowania miopatii była większa w przypadku pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg na dobę. Zaleca się okresowe badanie aktywności CK, w celu zdiagnozowania przedklinicznej postaci miopatii. Niemniej jednak, takie monitorowanie nie zapobiega wystąpieniu miopatii. Leczenie symwastatyną należy przerwać na kilka dni przed planowanym dużym zabiegiem chirurgicznym lub w przypadku wystąpienia choroby o ciężkim przebiegu wymagającej leczenia internistycznego lub chirurgicznego. Jednoczesne stosowanie symwastatyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV np. nelfinawir, nefazodon), a także z gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy. Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane. Ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy zwiększa się także przy jednoczesnym stosowaniu amiodaronu, amlodypiny, werapamilu lub diltiazemu z niektórymi dawkami symwastatyny. Ryzyko wystąpienia miopatii, włącznie z rhabdomyolizą, zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania kwasu fusydowego i statyn. W przypadku inhibitorów CYP3A4, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem. W razie konieczności zastosowania itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny lub telitromycyny, należy odstawić symwastatynę na czas leczenia wyżej wymienionymi lekami. Ponadto należy zachować ostrożność przy jednoczesnym przyjmowaniu z symwastatyną innych, słabszych inhibitorów CYP3A4: flukonazolu, cyklosporyny, werapamilu, diltiazemu. Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia symwastatyną. Stosowanie symwastatyny z gemfibrozylem jest przeciwwskazane. Ze względu na zwiększone ryzyko miopatii i rhabdomyolizy, u pacjentów przyjmujących inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu) nie należy zwiększać dawki symwastatyny powyżej 10 mg/dobę). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania fenofibratu z symwastatyną, ponieważ każdy z tych preparatów podawany w monoterapii może spowodować miopatię. Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach większych niż 20 mg/dobę z amiodaronem, amlodypiną, werapamilem lub diltiazemem. U pacjentów przyjmujących z symwastatyną (szczególnie w dużych dawkach) inne leki o umiarkowanym działaniu hamującym na cytochrom CYP3A4, może zwiększać się ryzyko miopatii. Zgłaszano rzadkie przypadki miopatii/rhabdomyolizy związane z jednoczesnym stosowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA i niacyny (kwas nikotynowy) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę), które podawane samodzielnie również mogą spowodować miopatię. Lekarze, którzy rozważają skojarzoną terapię symwastatyną oraz niacyną w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (1 g/dobę) lub produktami zawierającymi niacynę, powinni dokładnie ocenić stosunek potencjalnych korzyści do zagrożenia oraz ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych bólu mięśni, tkliwości lub osłabienia, szczególnie w 1-szych m-cach leczenia i podczas zwiększania dawki obu leków. Podczas analizy wyników przeprowadzanych badań klinicznych, niezależny komitet monitorujący bezpieczeństwo stwierdził wyższą niż oczekiwana częstość występowania miopatii u Chińczyków otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg oraz kwas nikotynowy/laropirant w dawce 2000 mg/40 mg. Dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z Chin symwastatyną (szczególnie w dawce 40 mg lub większej) oraz niacyną w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę) lub produktami zawierającymi niacynę. Ponieważ ryzyko wystąpienia miopatii podczas leczenia statynami jest zależne od dawki, u Chińczyków nie zaleca się stosowania symwastatyny w dawce 80 mg w połączeniu z niacyną w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 49$ g/dobę) lub produktami zawierającymi niacynę. Nie wiadomo, czy istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii u innych pacjentów z Azji leczonych symwastatyną w skojarzeniu z niacyną w dawkach modyfikujących stężenie lipidów ( $\geq 1$  g/dobę) lub

produktami zawierającymi niacynę. Jeżeli leczenie skojarzone jest konieczne, należy dokładnie monitorować pacjentów leczonych kwasem fusydowym i symwastatyną. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania symwastatyny. Niektóre dane sugerują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Wpływ leczenia na czynność wątroby. Podczas badań klinicznych, u kilku dorosłych pacjentów otrzymujących symwastatynę odnotowano utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Po przerwaniu lub zakończeniu podawania symwastatyny u tych pacjentów, aktywność aminotransferaz powracała zazwyczaj powoli do wartości wyjściowych. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w razie wystąpienia wskazań klinicznych zaleca się przeprowadzenie badań oceniających czynność wątroby. Pacjenci, u których zwiększono dawkę symwastatyny do 80 mg, powinni zostać poddani dodatkowym badaniom czynności wątroby przed rozpoczęciem przyjmowania zwiększonej dawki, 3 m-ce po zwiększeniu dawki do 80 mg, a następnie co pewien czas (np. co 6 m-cy) przez 1-szy rok leczenia. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których dochodzi do zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy. W takim przypadku należy bezzwłocznie powtórzyć oznaczenia, a następnie wykonywać je częściej. Należy przerwać leczenie symwastatyną, jeżeli utrzymuje się stałe zwiększenie aktywności aminotransferaz, a zwłaszcza gdy osiągnie ono trzykrotność górnej granicy wartości uznanej za prawidłową i będzie się utrzymywać. Należy pamiętać, że enzym ALAT może być pochodzenia mięśniowego, dlatego zwiększenie aktywności ALAT jednocześnie z CK może wskazywać na miopatię. Należy zachować ostrożność podczas stosowania preparatu u osób spożywających znaczne ilości alkoholu. Tak, jak w przypadku innych substancji czynnych zmniejszających stężenie lipidów w surowicy, odnotowano umiarkowane (nie przekraczające trzykrotności górnej granicy wartości uznawanej za prawidłową) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy u pacjentów leczonych symwastatyną. Zmiany te pojawiły się wkrótce po rozpoczęciu leczenia symwastatyną, często były przemijające, nie towarzyszyły im żadne inne objawy i nie było konieczne przerwanie leczenia. W pojedynczych przypadkach u pacjentów leczonych niektórymi statynami (szczególnie podczas długotrwałego leczenia) występowała śródmiąższowa choroba płuc. Objawami mogą być duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie mc. i gorączka). Jeśli u pacjenta istnieje podejrzenie wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc, leczenie statynami należy przerwać. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania symwastatyny u pacjentów w wieku 10-17 lat z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią zostało ocenione w kontrolowanych badaniach klinicznych u młodzieży: chłopców wg skali Tannera faza II i powyżej oraz dziewcząt co najmniej 1 rok po wystąpieniu 1-szej miesiączki. Zasadniczo, u pacjentów leczonych symwastatyną profil występowania działań niepożądanych był podobny do otrzymujących placebo. Dawki większe niż 40 mg nie były w tej populacji badane. W tym kontrolowanym badaniu, nie występowało mierzalne działanie na wzrost lub dojrzewanie płciowe u dorastających chłopców i dziewcząt ani też nie odnotowano żadnego wpływu na długość cyklu miesięczkowego u dziewcząt. Dziewczętom należy doradzić odpowiednie metody antykoncepcji podczas stosowania symwastatyny. U pacjentów w wieku <18 lat, bezpieczeństwo i skuteczność leczenia przez okres >48 tyg. nie było badane i efekty długotrwałego działania na dojrzewanie fizyczne, intelektualne oraz płciowe są nieznanne. Symwastatyna nie była badana u pacjentów poniżej 10 r.ż. ani u pacjentów niedojrzałych płciowo i dziewcząt przed wystąpieniem pierwszej miesiączki. Produkt zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją laktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku. Produkt leczniczy nie wpływa lub wywiera nieistotny 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 produktu leczniczego do obrotu.

## Interakcje

Badania dotyczące interakcji wykonano jedynie u osób dorosłych. Interakcje z produktami leczniczymi obniżającymi stężenie lipidów, które stosowane w monoterapii mogą spowodować miopatię. Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rądomiolizy, jest zwiększone podczas jednoczesnego podawania fibratów i niacyny (kwas nikotynowy) (w dawce  $\geq 1$  g/dobę). Farmakokinetyczna interakcja z gemfibrozylem powoduje zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu. Nie ma dowodów na to, że jednoczesne podawanie symwastatyny z fenofibratem zwiększało ryzyko wystąpienia miopatii w stopniu większym, niż łączne ryzyko dla każdej substancji czynnej z osobna. Odpowiednie dane z monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii oraz dane farmakokinetyczne dla innych fibratów nie są dostępne. Symwastatyna jest substratem cytochromu P-450 3A4. Silne inhibitory cytochromu P-450 3A4 zwiększają ryzyko wystąpienia miopatii i rądomiolizy poprzez zwiększenie stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu podczas leczenia symwastatyną. Do takich inhibitorów należą: itrakonazol, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV i nefazodon. Jednoczesne podawanie itrakonazolu powoduje ponad 10-krotne zwiększenie narażenia na aktywny metabolit symwastatyny (beta-hydroksykwas). Telitromycyna powoduje 11-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny. Z tego powodu stosowanie w skojarzeniu z itrakonazolem, ketokonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem jest przeciwwskazane. W razie konieczności zastosowania itrakonazolu, ketokonazolu, erytromycyny, klarytromycyny lub telitromycyny, należy odstawić symwastatynę na czas leczenia wyżej wymienionymi lekami. Należy zachować ostrożność podczas podawania symwastatyny z innymi, słabszymi inhibitorami CYP3A4: cyklosporyna, werapamilem, diltiazemem. Ryzyko wystąpienia miopatii i/lub rądomiolizy jest zwiększone przy jednoczesnym podawaniu cyklosporyny, zwłaszcza z

symwastatyna w dużych dawkach. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg/dobę u pacjentów otrzymujących równocześnie cyklosporynę. Mimo niepełnego zrozumienia mechanizmu reakcji wykazano, że cyklosporyna zwiększa AUC inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie AUC kwasu symwastatyny jest prawdopodobnie częściowo spowodowane hamowaniem CYP3A4. Ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy jest zwiększone przy jednoczesnym podawaniu danazolu z dużymi dawkami symwastatyny. Gemfibrozyl zwiększa 1,9-krotnie AUC kwasu symwastatyny przez zahamowanie szlaku glukuronidowego. Ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy wzrasta przy jednoczesnym podawaniu amiodaronu i werapamilu z dużymi dawkami symwastatyny. W trwających badaniach klinicznych zanotowano wystąpienie miopatii u 6% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron. Analiza dostępnych badań klinicznych wykazała wystąpienie miopatii u około 1% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg lub 80 mg i werapamil. W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z werapamilem skutkowało 2,3-krotnym wzrostem ekspozycji na kwas symwastatyny, prawdopodobnie po części spowodowanym hamowaniem CYP3A4. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg/dobę u pacjentów otrzymujących jednocześnie amiodaron lub werapamil, chyba że oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy. Analiza dostępnych badań klinicznych wykazała wystąpienie miopatii u 1% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i diltiazem. Ryzyko wystąpienia miopatii u pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg nie było zwiększone przez jednoczesne stosowanie diltiazemu. W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie diltiazemu powodowało 2,7-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny, prawdopodobnie spowodowany hamowaniem CYP3A4. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 40 mg/dobę u pacjentów otrzymujących równocześnie diltiazem, chyba że oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy. Ryzyko wystąpienia miopatii może zwiększyć się w wyniku jednoczesnego zastosowania kwasu fasydowego i statyn, w tym symwastatyny. Obserwowano pojedyncze przypadki rhabdomyolizy podczas jednoczesnego stosowania kwasu fasydowego i symwastatyny. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie leczenia symwastatyną. Jeśli okaże się konieczne, pacjenci stosujący kwas fasydowy i symwastatynę powinni być pod ścisłą obserwacją. Sok grejpfrutowy hamuje cytochrom P450 3A4. Spożywanie soku grejpfrutowego w dużych ilościach (ponad 1 litr dziennie) w trakcie leczenia symwastatyną skutkowało 7-krotnym wzrostem narażenia na kwas symwastatyny. Spożywanie soku grejpfrutowego w ilości 240 ml rano i przyjmowanie symwastatyny wieczorem także skutkowało 1,9-krotnym wzrostem ekspozycji. Należy więc unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia symwastatyną. W dwóch badaniach klinicznych, jednym przeprowadzonym w grupie zdrowych ochotników, a drugim u pacjentów z hipercholesterolemią, dawka 20-40 mg symwastatyny/dobę nieznacznie nasilała działanie leków przeciwzakrzepowych (pochodnych kumaryny): czas protrombinowy, wyrażony jako wskaźnik INR wzrósł od wartości wyjściowej 1,7-1,8 u ochotników, do wartości od 2,6-3,4 u pacjentów z hipercholesterolemią. Odnotowano bardzo rzadkie wypadki podwyższonego INR. U pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe - pochodne kumaryny, należy oznaczyć czas protrombinowy przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną oraz powtarzać oznaczenia dostatecznie często w trakcie terapii, w celu uniknięcia znaczących zmian czasu protrombinowego. Po potwierdzeniu stabilności czasu protrombinowego, oznaczenia tego parametru można przeprowadzać z częstością zalecaną dla pacjentów poddawanych leczeniu pochodnymi kumaryny. W razie zmiany dawkowania lub zakończenia leczenia symwastatyną należy przeprowadzić taką samą procedurę. Leczenie symwastatyną nie powodowało wystąpienia krwawień ani zmian w czasie protrombinowym u pacjentów nie przyjmujących antykoagulantów. Symwastatyna nie wpływa hamująco na cytochrom P-450 3A4. Dlatego też nie przypuszcza się aby symwastatyna wpływała na stężenie w cytoplazmie substancji metabolizowanych z udziałem cytochromu P-450 3A4. U pacjentów nie przyjmujących leków przeciwzakrzepowych, jednoczesne przyjmowanie symwastatyny nie było związane z występowaniem krwawień lub zmian czasu protrombinowego.

## Ciąża i laktacja

Nie należy stosować symwastatyny w okresie ciąży. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania symwastatyny u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych z symwastatyną z udziałem kobiet w ciąży. Odnotowano rzadkie doniesienia wystąpienia wad wrodzonych u dzieci eksponowanych wewnątrzmacicznie na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Jednakże analiza prospektywna około 200 ciąż eksponowanych w I trymestrze na symwastatynę lub inne pokrewne inhibitory reduktazy HMG-CoA wykazała, że odsetek wad wrodzonych był porównywalny do występującego w ogólnej populacji. Ta ilość ciąż była wystarczająca pod względem statystycznym, aby wydłużyć 2,5-krotny lub większy wzrost częstości występowania wad wrodzonych na tle ogólnej zapadalności. Mimo iż nie udowodniono, aby zapadalność na wady wrodzone u potomstwa pacjentek przyjmujących symwastatynę lub inne pokrewne inhibitory reduktazy HMG-CoA różniła się od obserwowanej w ogólnej populacji, leczenie matki symwastatyną może zmniejszać u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycza jest procesem przewlekłym i przerwanie terapii lekami obniżającymi stężenie lipidów w okresie ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii. Dlatego nie można stosować symwastatyny u kobiet ciężarnych, planujących zajście w ciążę lub tych, u których podejrzewana jest ciąża. Należy przerwać przyjmowanie symwastatyny na czas ciąży lub dopóki nie zostanie potwierdzone, że pacjentka nie jest w ciąży. Nie wiadomo, czy symwastatyna lub metabolity są wydzielane do mleka matki. Ponieważ wiele leków jest wydzielanych do mleka matki, kobiety przyjmujące symwastatynę nie powinny karmić piersią ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka.

## Działania niepożądane

Częstość występowania poniższych działań niepożądanych, które zostały odnotowane podczas badań klinicznych i/lub po wprowadzeniu leku do obrotu, sklasyfikowana została na podstawie oceny zapadalności na nie w szeroko zakrojonych, długoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w tym HPS (Heart Protection Study) z udziałem 20 536 pacjentów i 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) z udziałem 4 444 pacjentów. W badaniu HPS odnotowano poważne działania niepożądane oraz bóle mięśni i zwiększenie aktywności aminotransferaz i CK w surowicy. W badaniu 4S odnotowano wszystkie niżej wymienione działania niepożądane. W przypadku gdy współczynnik zapadalności w grupie przyjmującej symwastatynę był mniejszy lub podobny do notowanych w grupie przyjmującej placebo oraz jeśli spontanicznie zgłaszane działania niepożądane były przypuszczalnie przyczynowo związane ze stosowaniem symwastatyny, wówczas te działania niepożądane klasyfikowane były jako "rzadkie". W badaniu HPS obejmującym 20 536 pacjentów otrzymujących 40 mg symwastatyny na dobę (n = 10 269) lub przyjmujących placebo (n = 10 267), parametry bezpieczeństwa były porównywalne pomiędzy pacjentami przyjmującymi symwastatynę a pacjentami przyjmującymi placebo przez okres badań wynoszący średnio 5 lat. Częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach (4,8% u pacjentów leczonych symwastatyną i 5,1% u pacjentów przyjmujących placebo). Miopatia wystąpiła u <0,1% pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg. Zwiększona aktywność aminotransferaz (więcej niż 3-krotnie powyżej górnej granicy wartości uznawanej za prawidłową potwierdzone powtórным badaniem) wystąpiła u 0,21% (n = 21) pacjentów leczonych 40 mg symwastatyny w porównaniu do 0,09% (n = 9) pacjentów przyjmujących placebo. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: (rzadko) niedokrwistość. Zaburzenia psychiczne: (bardzo rzadko) bezsenność; (nieznana) depresja. Zaburzenia układu nerwowego: (rzadko) bóle głowy, parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa; (bardzo rzadko) zaburzenia pamięci; (nieznana) niedowład. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: (nieznana) śródmiąższowa choroba płuc. Zaburzenia żołądka i jelit: (rzadko) zaparcia, bóle brzucha, wzdęcia, objawy dyspeptyczne, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: (rzadko) zapalenie wątroby/żółtaczką; (bardzo rzadko) niewydolność wątroby bez skutku śmiertelnego lub zakończona zgonem. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: (rzadko) wysypka, świąd, łysienie. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: (rzadko) miopatia (w tym zapalenie mięśni), rhabdomyoliza z lub bez ostrej niewydolności nerek, bóle mięśni, kurcze mięśni. W badaniach klinicznych miopatia występowała częściej u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg/dobę w porównaniu z pacjentami którym podawano dawkę 20 mg/dobę (odpowiednio 1,0% vs. 0,02%); (nieznana) tendinopatia, czasami powikłana zerwaniem ścięgna. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: (bardzo rzadko) zaburzenia erekcji. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: (rzadko) astenia. Rzadko obserwowano objawy zespołu nadwrażliwości obejmującego następujące objawy: obrzęk naczynioruchowy, zespół toczniopodobny, bóle mięśni typu reumatoidalnego, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie naczyń, trombocytopenia, eozynofilia, przyspieszony OB, zapalenie i bóle stawów, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, gorączka, zaczerwienienie, trudności w oddychaniu i złe samopoczucie. Wyniki badań laboratoryjnych: (rzadko) wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa, gamma-glutamylotranspeptydaza), zwiększone stężenie zasadowej fosfatazy; wzrost aktywności CK w surowicy; (nieznana) zwiększone stężenie kreatyniny. W 48 tyg. badaniu u dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat (chłopcy wg skali Tannera faza II i powyżej oraz dziewczęta co najmniej 1 rok po wystąpieniu pierwszej miesiączki) z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią (n=175), profil bezpieczeństwa i tolerancji grupy leczonej symwastatyną był zasadniczo podobny do grupy otrzymującej placebo. Efekty długotrwałego działania na dojrzewanie fizyczne, intelektualne oraz płciowe nie są znane. Brak obecnie wystarczających danych po 1 roku leczenia. Działania niepożądane wspólne dla wszystkich leków z tej grupy: zaburzenia snu, w tym koszmary senne; utrata pamięci; zaburzenia seksualne; cukrzyca: częstość zależy od występowania lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie).

## Przedawkowanie

Dotychczas odnotowano kilka przypadków przedawkowania; maks. przyjęta dawka wynosiła 3,6 g. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia bez powikłań. W przypadku przedawkowania nie istnieje specyficzne leczenie. Zalecane jest wtedy leczenie objawowe i podtrzymujące.

**Powyższe dane mają charakter informacyjny i nie mogą zastąpić przeczytania ulotki leku ani wizyty u lekarza. Pełny wykaz informacji dotyczących stosowania leku znajduje się na ulotce produktu, dlatego zawsze przed użyciem zapoznaj się z treścią ulotki dołączonej do opakowania bądź skonsultuj się z lekarzem lub farmaceutą, gdyż każdy lek niewłaściwie stosowany zagraża Twojemu życiu lub zdrowiu.**