

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORIUM
2013-03-05

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simcovas, 20 mg, tabletki powlekane

Simcovas, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę powlekana Simcovas, 20 mg zawiera 20 mg symwastatyny.

Każda tabletkę powlekana zawiera 131,46 mg laktozy jednowodnej.

Jedna tabletkę powlekana Simcovas, 40 mg zawiera 40 mg symwastatyny.

Każda tabletkę powlekana zawiera 262,92 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Simcovas, 20 mg to owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane w kolorze beżowym, z linią podziału po jednej stronie.

Simcovas, 40 mg to owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane w kolorze ceglasmym, z linią podziału po jednej stronie.

Tabletki powlekane można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Leczenie hipercholesterolemii pierwotnej lub mieszanej dyslipidemii, jako produkt leczniczy uzupełniający dietę, gdy odpowiedź na leczenie dietetyczne i inne nefarmakologiczne metody leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.

Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, jako produkt leczniczy uzupełniający dietę i inne metody leczenia zmniejszające stężenie lipidów (np. LDL-afereza) lub gdy takie metody są niewłaściwe.

Zapobieganie incydentom sercowo-naczyniowym

Zmniejszenie zachorowalności i umieralności na choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z jawną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego, jako leczenie wspomagające mające na celu skorygowanie innych czynników ryzyka oraz uzupełnienie innego leczenia zapobiegającego chorobom serca i naczyń. (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zakres dawkowania wynosi od 5 mg do 80 mg, podawane raz na dobę, doustnie, wieczorem. Jeśli to konieczne, dawkę należy korygować w odstępach co najmniej 4 tygodni; maksymalna dawka wynosi

80 mg raz na dobę, wieczorem. Dawka 80 mg zalecana jest tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią oraz wysokim ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, którzy nie osiągnęli celów leczenia za pomocą mniejszych dawek i kiedy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla pacjenta (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Hipercholesterolemia

Pacjent powinien stosować właściwą dietę w celu obniżenia stężenia cholesterolu, którą należy kontynuować podczas leczenia symwastatyną. Zazwyczaj dawką początkową jest od 10 mg do 20 mg raz na dobę, wieczorem. Pacjenci, u których konieczne jest znaczne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL (powyżej 45%) mogą rozpocząć od dawki 20 mg do 40 mg raz na dobę, wieczorem. Jeśli konieczna jest zmiana dawki, należy ją przeprowadzić tak, jak opisano wyżej.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

W oparciu o wyniki kontrolowanych badań klinicznych, zaleca się początkowe dawkowanie 40 mg symwastatyny raz na dobę, wieczorem. U tych pacjentów symwastatynę należy stosować, jako produkt leczniczy uzupełniający inne metody leczenia obniżające stężenie lipidów (np. LDL-afereza) lub jeśli takie metody są niedostępne lub niewłaściwe.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

U pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń wieńcowych (choroba wieńcowa z hiperlipidemią lub bez) zalecaną dawką początkową jest zazwyczaj 20 mg do 40 mg symwastatyny raz na dobę, podawane wieczorem. Leczenie może być rozpoczęte jednocześnie ze stosowaniem diety i ćwiczeniami fizycznymi. W razie konieczności zmiany dawkowania należy postępować jak opisano powyżej.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Symwastatyna jest skuteczna w monoterapii i w skojarzeniu z produktami leczniczymi wiążącymi kwasy żółciowe. Zalecaną dawkę należy przyjmować nie mniej niż 2 godziny przed lub nie mniej niż 4 godziny po przyjęciu produktu leczniczego wiążącego kwasy żółciowe.

Pacjenci przyjmujący symwastatynę jednocześnie z fibratami (z wyjątkiem gemfibrozylu (patrz punkt 4.3) lub fenofibratu) nie mogą stosować dobowej dawki symwastatyny większej niż 10 mg na dobę. Pacjenci przyjmujący symwastatynę jednocześnie z amiodaronem, amlodypiną, werapamilem lub diltiazemem nie powinni stosować dawki symwastatyny większej niż 20 mg na dobę. (Patrz punkty 4.4 i 4.5.)

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodną i 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.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu leczniczego.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat)

U dzieci i młodzieży (chłopcy w stopniu II wg skali Tannera i powyżej, i dziewczynki, co najmniej rok po wystąpieniu pierwszej miesiączki, w wieku od 10 do 17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, zalecana dawka początkowa symwastatyny to 10 mg jeden raz na dobę

wieczorem. Przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną, dzieci i młodzież powinni stosować dietę ubogą w cholesterol; dieta taka powinna być kontynuowana podczas leczenia symwastatyną.

Zalecana dawka wynosi od 10 mg do 40 mg na dobę; maksymalna zalecana dawka to 40 mg na dobę. Dawki powinny być dostosowane indywidualnie w zależności od zalecanego celu leczenia, tak jak zalecane jest przez standardy leczenia pediatrycznego (patrz punkt 4.4 i 5.1). Dostosowanie dawkowania powinno być przeprowadzone w odstępach 4 tygodni lub dłuższych.

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na symwastatynę lub inne składniki produktu leczniczego.
- Czynna choroba wątroby lub utrzymujące się, niewyjaśnione zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, inhibitory proteazy wirusa HIV (tj. nelfinawir), erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon) (patrz punkt 4.4 i 4.5).
- Jednoczesne podawanie gemfibrozylu, cyklosporyny lub danazolu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Miopatia/Rabdomioliza

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) ponad dziesięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. Miopatia przyjmuje czasem postać rabdomiolizy 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) rabdomiolizy zależy od przyjmowanej dawki. Według danych pochodzących z badania klinicznego z udziałem 41 413 pacjentów leczonych symwastatyną, w tym 24 747 pacjentów (około 60%) którzy brali udział w badaniach ze średnim okresem obserwacji przez co najmniej 4 lata, częstość występowania miopatii wynosiła około 0,03%, 0,08% i 0,61% przy podawaniu dawek odpowiednio: 20 mg, 40 mg i 80 mg na dobę. W tych badaniach pacjenci byli pod ścisłą kontrolą i nie otrzymywali produktów leczniczych powodujących interakcje z symwastatyną.

W badaniu klinicznym, w którym pacjenci po przebytych zawałach mięśnia sercowego byli leczeni symwastatyną w dawce 80 mg na 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 na dobę. Około połowa przypadków miopatii wystąpiła w pierwszym roku leczenia. W każdym kolejnym roku częstość występowania miopatii wyniosła w przybliżeniu 0,1% (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Ryzyko wystąpienia miopatii jest większe u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu do leczenia opartego na innych statynach z podobną skutecznością w zmniejszaniu stężenia cholesterolu LDL-C. Dlatego też symwastatynę w dawce 80 mg należy stosować wyłącznie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, u których nie osiągnięto wyznaczonego celu leczenia przy zastosowaniu mniejszych dawek i kiedy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

U pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 80 mg, którzy wymagają stosowania produktu leczniczego wchodzącego w interakcję z symwastatyną, należy rozważyć obniżenie dawki symwastatyny lub zastosowanie leczenia opartego na statynie, o mniejszym ryzyku interakcji lekowych (patrz poniżej *Środki zaradcze mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia miopatii spowodowanej interakcją produktów leczniczych* i punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej (CK)

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 pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), należy ponownie oznaczyć aktywność CK po 5-7 dniach w celu potwierdzenia otrzymanych wyników.

Przed rozpoczęciem leczenia

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 rabdomiolizy. W celu ustalenia referencyjnej wartości wyjściowej, aktywność CK powinna zostać oznaczona przed rozpoczęciem leczenia w następujących sytuacjach:

- Zaawansowany wiek (powyżej 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 z leczenia są większe od związanego z nim ryzyka i 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 pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), nie należy rozpoczynać leczenia.

W trakcie leczenia

Jeżeli podczas leczenia u pacjenta otrzymującego statyny 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 pięciokrotnie 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 pięciokrotnie górnej granicy wartości uznawanej za prawidłową. W przypadku podejrzenia miopatii z jakiegokolwiek innego powodu, produkt leczniczy 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.

Wyższy wskaźnik miopatii obserwowano u pacjentów, u których podczas leczenia zwiększano stopniowo dawkę symwastatyny do 80 mg (patrz punkt 5.1). Zalecane są okresowe pomiary CK, ponieważ mogą one być przydatne do identyfikacji subklinicznych przypadków miopatii. Jednak nie ma pewności, że takie postępowanie zapobiegnie 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.

Środki zaradcze mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia miopatii spowodowanej interakcją produktów leczniczych (patrz także punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie symwastatyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV (tj. nelfinawir), nefazodon, a także z gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy (patrz punkt 4.2). Stosowanie tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy zwiększa się także przy jednoczesnym stosowaniu amiodaronu, amlodypiny, werapamilu lub diltiazemu z pewnymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5). Ryzyko wystąpienia miopatii, łącznie z rabdomiolizą, może zwiększać się podczas jednoczesnego stosowania kwasu fusydowego i statyn (patrz punkt 4.5.).

W przypadku inhibitorów CYP3A4, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (tj. nelfinawir), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem (patrz punkty 4.3 i 4.5). W razie konieczności zastosowania itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny lub telitromycyny, należy odstawić symwastatynę na czas leczenia wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Ponadto należy zachować ostrożność przy jednoczesnym przyjmowaniu z symwastatyną innych, słabszych inhibitorów CYP3A4: flukonazolu, werapamilu, diltiazemu (patrz punkty 4.2 i 4.5). Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia symwastatyną.

Stosowanie symwastatyny jednocześnie z gemfibrozylem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Z powodu zwiększonego ryzyka miopatii i rabdomiolizy, nie należy zwiększać dawki symwastatyny powyżej 10 mg na dobę u pacjentów przyjmujących symwastatynę jednocześnie z fibratami, oprócz fenofibratu (patrz punkt 4.2 i 4.5).

Należy zachować szczególną ostrożność przy zalecaniu leczenia fenofibratem jednocześnie z symwastatyną, ponieważ każda z tych substancji czynnych może spowodować miopatię.

Należy unikać stosowania dawek symwastatyny większych niż 20 mg na dobę w skojarzeniu z amiodaronem, amlodypiną, werapamilem lub diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.5).

U pacjentów przyjmujących jednocześnie z symwastatyną inne produkty lecznicze określone jako umiarkowanie hamujące CYP3A4, zwłaszcza w przypadku wyższych dawek symwastatyny, może zwiększyć się ryzyko miopatii.

Rzadkie przypadki miopatii/rabdomiolizy były związane z jednoczesnym podawaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę), z których każdy podawany w monoterapii może powodować miopatię.

Lekarze, rozważając leczenie skojarzone symwastatyną i niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę) lub innymi produktami zawierającymi niacynę, powinni ocenić potencjalne korzyści i ryzyko a także dokładnie monitorować pacjentów pod kątem wszelkich objawów bólu mięśni, tkliwości lub osłabienia, szczególnie w pierwszych miesiącach leczenia lub w przypadku zwiększenia dawki jednego z produktów leczniczych.

W ciągle trwającym badaniu klinicznym, na podstawie wyników analizy tymczasowej przeprowadzonej przez niezależną komisję monitorującą bezpieczeństwo ujawniono, większą niż oczekiwano częstość występowania miopatii wśród pacjentów narodowości chińskiej leczonych symwastatyną w dawce 40 mg i przyjmujących jednocześnie skojarzenie kwasu nikotynowego z laropirantem w dawkach wynoszących 2 000 mg/40 mg. Dlatego też należy zachować ostrożność w przypadku stosowania symwastatyny u pacjentów z Chin (zwłaszcza w dawce wynoszącej 40 mg lub wyższej) jednocześnie z niacyną (kwasem nikotynowym) lub produktami zawierającymi niacynę w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę). Ponieważ ryzyko rozwoju miopatii spowodowanej przez statyny zależy od wysokości dawki, nie zaleca się stosowania symwastatyny w dawce 80 mg jednocześnie z niacyną (kwasem nikotynowym) lub produktami zawierającymi niacynę w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę) u pacjentów z Chin. Nie wiadomo, czy u innych pacjentów z Azji ryzyko

rozwoju miopatii jest zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania symwastatyny i niacyny (kwas nikotynowy) lub produktów zawierających niacynę w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę).

Jeśli jednoczesne stosowanie kwasu fusydowego i symwastatyny jest konieczne, wówczas pacjenci powinni być pod ścisłą kontrolą (patrz punkt 4.5.). Należy rozważyć czasowe zaprzestanie leczenia symwastatyną.

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, 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/m², ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym krwi) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

Wpływ na czynność wątroby

Podczas badań klinicznych, u kilku dorosłych pacjentów otrzymujących symwastatynę odnotowano utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (ponad trzykrotnie 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 miesiące po zwiększeniu dawki do 80 mg, a następnie, co pewien czas (np. co pół roku) przez pierwszy 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 AlAT może pochodzić od mięśni, dlatego jeśli AlAT rośnie z CK to może to wskazywać na miopatię (patrz powyżej: *Miopatia/Rabdomioliza*).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u osób spożywających znaczne ilości alkoholu.

Tak jak w przypadku innych substancji czynnych zmniejszających stężenie lipidów w surowicy, odnotowano umiarkowane (nieprzekraczające 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.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat)

Bezpieczeństwo i skuteczność symwastatyny u pacjentów w wieku od 10 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oceniano w kontrolowanych badaniach klinicznych u młodych chłopców ze stopniem II i powyżej w skali Tannera i u dziewczynek, u których pierwsza miesiączka wystąpiła, co najmniej rok wcześniej. Pacjenci przyjmujący symwastatynę mieli ogólnie podobny profil działań niepożądanych do pacjentów otrzymujących placebo. W tej populacji pacjentów nie badano dawek wyższych niż 40 mg. W tym ograniczonym, kontrolowanym badaniu nie wykazano klinicznie znaczącego wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe u młodych chłopców i dziewczynek ani żadnego wpływu na długość cyklu miesięczkowego u dziewczynek (patrz punkt 4.2, 4.8 i 5.1).

Młode kobiety podczas leczenia symwastatyną powinny zasięgnąć porady lekarskiej dotyczącej odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.6). U pacjentów w wieku poniżej 18 lat, skuteczność i bezpieczeństwo nie były badane dla okresu dłuższego niż 48 miesięcy i długoterminowy wpływ na rozwój fizyczny, intelektualny i dojrzewanie płciowe nie jest znany. Nie badano wpływu leczenia symwastatyną na pacjentów młodszych niż w wieku 10 lat ani u dzieci niedojrzałych płciowo, ani też dziewczynek przed wystąpieniem pierwszej miesiączki.

Śródmiąższowa choroba płuc

Obserwowano występowanie śródmiąższowej choroby płuc podczas stosowania niektórych statyn, w tym symwastatyny, zwłaszcza w leczeniu długotrwałym, (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeżeli podejrzewa się, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Substancje pomocnicze

Ten 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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji wykonano jedynie u osób dorosłych.

Interakcje farmakodynamiczne

Interakcje z produktami leczniczymi obniżającymi stężenie lipidów, które stosowane w monoterapii mogą spowodować miopatię.

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, jest zwiększone podczas jednoczesnego podawania fibratów. Farmakokinetyczna interakcja z gemfibrozylem powoduje zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu (patrz niżej Interakcje farmakokinetyczne i punkty 4.3 i 4.4). 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. Rzadkie przypadki miopatii/rabdomiolizy związane były z jednoczesnym podawaniem symwastatyny z dawkami niacyny (≥ 1 g na dobę) modyfikującymi stężenie lipidów (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

W poniższej tabeli przedstawiono zalecenia dotyczące stosowania substancji czynnych wchodzących w interakcje (więcej szczegółów w tekście; patrz także punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Interakcje między produktami leczniczymi związane ze zwiększonym ryzykiem występowania miopatii i (lub) rabdomiolizy

Substancje czynne powodujące interakcje	Zalecenia dotyczące stosowania
Itrakonazol Ketokonazol Pozakonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy HIV (tj. nelfinawir) Nefazodon Cyklosporyna Danazol Gemfibrozyl	Jednoczesne podawanie z symwastatyną przeciwwskazane

Inne fibraty (oprócz fenofibratu)	Nie przekraczać dawki 10 mg symwastatyny na dobę
Amiodaron Amlodypina Werapamil Diltiazem	Nie przekraczać dawki 20 mg symwastatyny na dobę
Kwas fusydowy	Pacjenci powinni być pod ścisłą obserwacją. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie leczenia symwastatyną
Sok grejpfrutowy	Nie należy spożywać soku grejpfrutowego podczas leczenia symwastatyną

Wpływ innych produktów leczniczych na symwastatynę

Interakcje z udziałem inhibitorów CYP3A4

Symwastatyna jest substratem cytochromu P450 3A4. Silne inhibitory cytochromu P450 3A4 zwiększają ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy poprzez zwiększenie stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu podczas leczenia symwastatyną. Do takich inhibitorów należą: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV (tj. nelfinawir) i nefazodon. Jednoczesne podawanie itrakonazolu powoduje ponad dziesięciokrotne zwiększenie narażenia na aktywny metabolit symwastatyny (beta-hydroksykwas). Telitromycyna powoduje 11-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny.

Stosowanie w skojarzeniu z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (tj. nelfinawir), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem jest przeciwwskazane, podobnie jak z gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem (patrz punkt 4.3). W razie konieczności zastosowania itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny lub telitromycyny, należy odstawić symwastatynę na czas leczenia wyżej wymienionymi lekami. Należy zachować ostrożność podczas podawania symwastatyny z innymi, słabszymi inhibitorami CYP3A4: flukonazolem, werapamilem lub diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Flukonazol

Donoszono o rzadkich przypadkach rabdomiolizy związanych z jednoczesnym przyjmowaniem symwastatyny i flukonazolu (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna

Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy jest zwiększone przy jednoczesnym podawaniu cyklosporyny z symwastatyną, dlatego stosowanie z cyklosporyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.4). Mimo niepełnego zrozumienia mechanizmu reakcji wykazano, że cyklosporyna zwiększa AUC inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie AUC kwasu symwastatyny jest prawdopodobnie częściowo spowodowane hamowaniem CYP3A4.

Danazol

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone przy jednoczesnym podawaniu danazolu z symwastatyną, dlatego stosowanie z danazolem jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Gemfibrozyl

Gemfibrozyl zwiększa 1,9-krotnie AUC kwasu symwastatyny przez zahamowanie szlaku glukuronidowego (patrz punkty 4.3 i 4.4). Jednoczesne stosowanie z gemfibrozylem jest przeciwwskazane.

Amiodaron

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy wzrasta przy jednoczesnym podawaniu amiodaronu z symwastatyną (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych zanotowano wystąpienie miopatii u 6% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron. Dlatego też dawka symwastatyny u pacjentów przyjmujących jednocześnie leczenie amiodaronem nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.

Blokery kanałów wapniowych

Werapamil

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się w przypadku jednoczesnego podawania werapamilu z symwastatyną w dawce 40 mg lub 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetyki jednoczesne stosowanie symwastatyny w werapamilem powoduje 2,3-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny, prawdopodobnie spowodowany hamowaniem CYP3A4. Dlatego też dawka symwastatyny u pacjentów przyjmujących jednocześnie leczenie werapamilem nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.

Diltiazem

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się w przypadku jednoczesnego podawania diltiazemu z symwastatyną w dawce 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetyki jednoczesne stosowanie symwastatyny z diltiazemem powoduje 2,7-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny, prawdopodobnie spowodowany hamowaniem CYP3A4. Dlatego też dawka symwastatyny u pacjentów przyjmujących jednocześnie leczenie diltiazemem nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.

Amlodypina

U pacjentów przyjmujących jednocześnie amlodypinę z symwastatyną obserwowano zwiększone ryzyko miopatii. W badaniach farmakokinetyki, jednoczesne podawanie amlodypiny powodowało 1,6-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny. Dlatego też dawka symwastatyny u pacjentów przyjmujących jednocześnie leczenie amlodypiną nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.

Umiarkowane inhibitory CYP3A4

U pacjentów przyjmujących jednocześnie z symwastatyną inne produkty lecznicze określone, jako umiarkowanie hamujące CYP3A4, zwłaszcza w przypadku wyższych dawek symwastatyny, może zwiększyć się ryzyko miopatii.

Niacyna (kwas nikotynowy)

Rzadkie przypadki miopatii/rabdomiolizy związane były z symwastatyną podawaną jednocześnie z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę). W badaniach farmakokinetycznych, jednoczesne stosowanie pojedynczej dawki 2 g kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu z symwastatyną w dawce 20 mg powodowało nieznaczne zwiększenie AUC symwastatyny i kwasu symwastatyny oraz C_{max} kwasu symwastatyny w osoczu.

Kwas fusydowy

Ryzyko wystąpienia miopatii może zwiększyć się w wyniku jednoczesnego stosowania kwasu fusydowego i statyn, w tym symwastatyny. Obserwowano pojedyncze przypadki rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania kwasu fusydowego i symwastatyny. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie leczenia symwastatyną. Jeśli okaże się to konieczne, pacjenci stosujący kwas fusydowy i symwastatynę powinni być pod ścisłą obserwacją (patrz punkt 4.4).

Sok grejpfrutowy

Sok grejpfrutowy hamuje cytochrom P450 3A4. Spożywanie soku grejpfrutowego w dużych ilościach (ponad 1 litr dziennie) w trakcie leczenia symwastatyną skutkowało siedmiokrotnym 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.

Kolchicyna

Podczas jednoczesnego stosowania kolchicyny i symwastatyny donoszono o przypadkach miopatii i rabdomiolizy u pacjentów z niewydolnością nerek. Zaleca się ścisłą kontrolę pacjentów przyjmujących leczenie skojarzone.

Ryfampicyna

Ponieważ ryfampicyna jest silnym induktorem P450 3A4, u pacjentów stosujących długoterminowe leczenie ryfampicyną (np. w leczeniu gruźlicy) może wystąpić zmniejszona skuteczność

symwastatyny. W badaniach farmakokinetyki zdrowych ochotników, pole pod krzywą stężenia w osoczu (AUC) dla kwasu symwastatyny było zmniejszone o 93% w przypadku jednoczesnego stosowania ryfampicyny.

Wpływ symwastatyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Symwastatyna nie wpływa hamująco na cytochrom P450 3A4. Dlatego też nie przypuszcza się, aby symwastatyna wpływała na stężenie w cytoplazmie substancji metabolizowanych z udziałem cytochromu P450 3A4.

Doustne antykoagulanty

W dwóch badaniach klinicznych, jednym przeprowadzonym w grupie zdrowych ochotników, a drugim u pacjentów z hipercholesterolemią, dawka od 20 mg do 40 mg symwastatyny na dobę nieznacznie nasilała działanie leków przeciwzakrzepowych (pochodnych kumaryny): czas protrombinowy, wyrażony jako wskaźnik INR (International Normalized Ratio), wzrósł od wartości wyjściowej 1,7 do 1,8 u ochotników, do wartości od 2,6 do 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 nieprzyjmujących antykoagulantów.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

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

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 pierwszym 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 wykluczyć 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. Miażdżycy 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 należy stosować symwastatyny u kobiet ciężarnych, planujących 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 (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

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 (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Symwastatyna nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże w

razie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę rzadkie przypadki występowania zawrotów głowy, odnotowane po wprowadzeniu leku do obrotu.

4.8 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 (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 niżej wymienione działania niepożądane. W przypadku gdy współczynnik zapadalności w grupie przyjmującej symwastatinę był mniejszy lub podobny do notowanych w grupie przyjmującej placebo oraz jeśli spontanicznie zgłaszane działania niepożądane były przypuszczalnie przyczynowo związane ze stosowaniem preparatu, wówczas te działania niepożądane sklasyfikowane były jako "rzadkie".

W badaniu HPS (patrz punkt 5.1) 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 symwastatinę 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 symwastatiną i 5,1% u pacjentów przyjmujących placebo). Miopatia wystąpiła u <0,1% pacjentów leczonych symwastatiną w dawce 40 mg. Zwiększona aktywność aminotransferaz (więcej niż trzykrotnie 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.

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowana jest na podstawie następującej klasyfikacji: bardzo często (>1/10), często ($\geq 1/100$, <1/10), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, <1/100), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Rzadko: niedokrwistość

Zaburzenia psychiczne:

Bardzo rzadko: bezsenność

Nieznana: depresja

Zaburzenia układu nerwowego:

Rzadko: bóle głowy, parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, polineuropatia obwodowa

Niezbyt często: zaburzenia snu w tym bezsenność i koszmary senne, depresja, utrata pamięci.

Bardzo rzadko: zaburzenia pamięci

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/żółtaczk

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko: wysypka, świąd, łysienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

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

* W badaniach klinicznych miopatia występowała częściej u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg na dobę niż u pacjentów leczonych dawką 20 mg na dobę (odpowiednio 1% i 0,02%) (patrz punkty 4.4 i 4.5)

Nieznana: zapalenie ścięgna, tendinopatia czasami powikłana zerwaniem ścięgna, zerwanie ścięgna.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: zaburzenia seksualne

Nieznana: 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) (patrz punkt 4.4 Wpływ leczenia na czynność wątroby), podwyższone stężenie zasadowej fosfatazy; wzrost aktywności CK w surowicy (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane charakterystyczne dla 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/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze krwi w wywiadzie).

Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat)

W 48-tygodniowych badaniach obejmujących dzieci i młodzież (chłopcy, II stopień i powyżej w skali Tannera i dziewczynki, u których pierwsza miesiączka wystąpiła co najmniej rok wcześniej) w wieku od 10 do 17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n=175), bezpieczeństwo i profil tolerancji w grupie leczonej symwastatyną był ogólnie podobny do tego w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Długoterminowy wpływ na rozwój fizyczny, intelektualny i dojrzewanie płciowe nie jest znany. Brak danych dotyczących leczenia dłuższego niż 1 rok. (Patrz punkt 4.2, 4.4 i 5.1).

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas odnotowano kilka przypadków przedawkowania; maksymalna 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.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor reduktazy HMG-CoA
Kod ATC: C10A A01

Po podaniu doustnym symwastatyna, która jest nieaktywnym laktonem, 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 mewalonianu (jest to wczesny, ograniczający szybkość reakcji etap biosyntezy cholesterolu).

Wykazano, że symwastatyna zmniejsza zarówno prawidłowe, jak i zwiększone stężenie cholesterolu LDL. LDL są wytwarzane z lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i są przeważnie katabolizowane za pomocą receptora LDL o wysokim powinowactwie. Mechanizm zmniejszania stężenia cholesterolu LDL przez symwastatynę może być wynikiem zarówno zmniejszenia stężenia cholesterolu VLDL (VLDL-C), jak i indukcji receptora LDL, co prowadzi do zmniejszenia produkcji zwiększonego katabolizmu LDL-C. Stężenie apolipoproteiny B również znacząco obniża się podczas leczenia symwastatyną. Ponadto, symwastatyna umiarkowanie zwiększa stężenie HDL-C i zmniejsza stężenie TG w osoczu. W wyniku tych zmian stosunek stężenia cholesterolu całkowitego do stężenia cholesterolu HDL oraz stężenia LDL-C do stężenia HDL-C zmniejsza się.

Wysokie ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (ChNS) lub istniejąca choroba niedokrwienności serca

W badaniu, które dotyczyło ochronnego wpływu na serce (*Heart Protection Study (HPS)*), oceniono efekty leczenia symwastatyną u 20 536 pacjentów (w wieku od 40 lat do 80 lat), z hiperlipidemią lub bez oraz z chorobą niedokrwiennością serca, innymi chorobami tętnic zmniejszającymi przepływ krwi lub cukrzycą. W tym badaniu 10 269 pacjentów leczonych było symwastatyną w dawce 40 mg na dobę, a 10 267 pacjentów przyjmowało placebo przez okres badania wynoszący średnio 5 lat.

Na początku badania u 6 793 pacjentów (33%) stężenie HDL-C wynosiło poniżej 116 mg/dl; u 5 063 pacjentów (25%) było pomiędzy 116 mg/dl a 135 mg/dl; a u 8 680 pacjentów (42%) stężenie HDL-C wynosiło powyżej 135 mg/dl.

Leczenie symwastatyną w dawce 40 mg na dobę w porównaniu do placebo znacząco zmniejszało ryzyko zgonu z powodu wszystkich przyczyn (1328 [12,9%] u pacjentów leczonych symwastatyną w porównaniu do 1507 [14,7%] u pacjentów przyjmujących placebo; $p = 0,0003$); powodowało zmniejszenie ryzyka zgonów z przyczyn wieńcowych (587 [5,7%] w porównaniu do 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 1,2%). Zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn innych niż dotyczące naczyń nie osiągnęło poziomu istotnego statystycznie. Symwastatyna zmniejszała także ryzyko poważnych incydentów wieńcowych (złożony punkt końcowy obejmujący zawał serca niezakończony zgonem lub zgon spowodowany chorobą wieńcową) o 27% ($p < 0,0001$).

Symwastatyna zmniejszała konieczność wykonywania zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (w tym pomostowania aortalno-wieńcowego lub przezskórnej angioplastyki wieńcowej), rewaskularyzacji tętnic obwodowych oraz naczyń innych niż wieńcowe o odpowiednio 30% ($p < 0,0001$) i 16% ($p = 0,006$). Symwastatyna zmniejszała ryzyko udaru o 25% ($p < 0,0001$), a o 30% zmniejszała ryzyko udaru niedokrwienności ($p < 0,0001$). Dodatkowo w obrębie podgrupy pacjentów z cukrzycą symwastatyna redukowała ryzyko wystąpienia powikłań ze strony dużych naczyń, konieczność rewaskularyzacji tętnic obwodowych (chirurgia i angioplastyka), konieczność amputacji kończyn dolnych lub owrzodzenia nóg o 21% ($p = 0,0293$). Proporcjonalne zmniejszenie częstości zdarzeń było podobne w każdej podgrupie badanych pacjentów, włączając w to osoby bez choroby niedokrwiennej serca, ale z miażdżycą naczyń mózgowych lub tętnic obwodowych, kobiety i mężczyźni, chorych włączonych do badania w wieku poniżej i powyżej 70 lat, z nadciśnieniem tętniczym krwi lub bez, a szczególnie osoby ze stężeniem cholesterolu LDL poniżej 3,0 mmol/l w momencie włączenia do badania.

W badaniu 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*) wpływ leczenia symwastatyną na całkowitą liczbę zgonów oceniano u 4 444 pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych i wyjściowym stężeniem cholesterolu całkowitego między 212 mg/dl a 309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). W tym wielośrodkowym badaniu z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z

kontrolą placebo u pacjentów z dławicą piersiową lub przebyłym zawałem serca stosowano leczenie dietą, standardowe leki oraz symwastatynę w dawce od 20 mg do 40 mg na dobę (n = 2 221) lub placebo (n = 2 223) przez średnio 5,4 roku. Symwastatyna zmniejszała ryzyko zgonu o 30% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło 3,3%). Ryzyko zgonu z przyczyn wieńcowych zmalało o 42% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło 3,5%). Symwastatyna zmniejszała także ryzyko poważnych incydentów wieńcowych (zgon z powodu choroby wieńcowej oraz potwierdzony w trakcie hospitalizacji lub bezobjawowy zawał serca niezakończony zgonem) o 34%. Ponadto symwastatyna znacząco (o 28%) zmniejszała ryzyko śmiertelnych oraz niezakończonych zgonem zdarzeń mózgowo-naczyniowych (udar i przemijające ataki niedokrwienne). Nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy w śmiertelności z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe w obu grupach.

W badaniu skuteczności dodatkowego zmniejszenia stężenia cholesterolu i homocysteiny (ang. The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine; SEARCH) oceniano wpływ leczenia symwastatyną 80 mg w porównaniu do 20 mg (mediana 6,7 lat) na duże zdarzenia naczyniowe (MVEs; definiuje się jako choroba wieńcowa prowadząca do śmierci, niezakończony zgonem zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa, niezakończony zgonem lub śmiertelny udar, procedura obwodowej rewaskularyzacji) u 12 064 pacjentów z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie. Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania MVEs między 2 grupami; symwastatyna 20 mg (n = 1553; 25,7%) versus symwastatyna 80 mg (n = 1477; 24,5%), RR 0,94, 95% CI: 0,88 do 1,01. Bezwzględna różnica w stężeniu cholesterolu LDL w obu grupach w trakcie badania wynosiła $0,35 \pm 0,01$ mmol/L. Profile bezpieczeństwa były podobne w obu grupach z wyjątkiem przypadków miopatii, która wynosiła około 1,0% w grupie symwastatyny 80 mg w porównaniu z 0,02% u pacjentów leczonych dawką 20 mg. Około połowa z tych przypadków miopatii pojawiła się w pierwszym roku leczenia. Częstość występowania miopatii podczas każdego kolejnego roku leczenia wynosiła około 0,1%.

Hipercholesterolemia pierwotna i hiperlipidemia mieszana

W badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo symwastatyny w dobowej dawce 10 mg, 20 mg, 40 mg i 80 mg u pacjentów z hipercholesterolemią, średnie obniżenie stężenia LDL-C wynosiło odpowiednio 30, 38, 41 i 47%. W badaniach z udziałem pacjentów z mieszaną hiperlipidemią, którzy przyjmowali symwastatynę w dawce 40 mg i 80 mg, mediana zmniejszenia stężenia triglicerydów wynosiła odpowiednio 28 i 33% (placebo: 2%), a średni wzrost stężenia HDL-C odpowiednio 13 i 16% (placebo: 3%).

Badania kliniczne u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat)

W badaniach kontrolowanych placebo z podwójnie ślepą próbą u 175 pacjentów (99 chłopców, stopień II i powyżej w skali Tannera i 76 dziewczynek, u których pierwsza miesiączka wystąpiła co najmniej rok wcześniej) w wieku od 10 do 17 lat (średnia wieku 14,1 roku) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (heFH) przydzielono do grupy symwastatyny lub grupy placebo przez 24 tygodnie (badanie podstawowe). Włączenie do badania wymagało stężenia wyjściowego LDL-C od 160 mg/dl-400 mg/dl i co najmniej u jednego z rodziców LDL-C > 189 mg/dl. Dawkowanie symwastatyny (raz na dobę wieczorem) wynosiło 10 mg przez pierwsze 8 tygodni, 20 mg przez kolejne 8 tygodni i potem 40 mg.

W 24-tygodniowym okresie przedłużenia leczenia, 144 pacjentów zdecydowało się na kontynuację terapii i przyjmowało 40 mg symwastatyny lub placebo.

Symwastatyna znacząco zmniejszyła stężenie LDL-C, TG i Apo B. Wyniki z badań przedłużonych do 48 tygodni były podobne do tych obserwowanych w badaniach podstawowych. Po 24 tygodniach leczenia, średnie wartości LDL-C wynosiły 124,9 mg/dl (zakres 64 mg/dl-289 mg/dl) w grupie symwastatyny 40 mg w porównaniu do 207,8 mg/dl (zakres 128 mg/dl-334 mg/dl) w grupie placebo.

Po 24 tygodniach leczenia symwastatyną (ze zwiększeniem dawkowania od 10 mg, 20 mg do 40 mg na dobę w odstępach 8-tygodniowych), symwastatyna zmniejszyła średnie stężenie LDL-C o 36,8% (placebo: wzrost 1,1% w stosunku do wartości początkowej), Apo B o 32,4% (placebo 0,5%) i mediana poziomów TG o 7,9% (placebo: 3,2%) i zwiększyła średnie stężenia HDL-C o 8,3%

(placebo: 3,6%). Długoterminowy korzystny wpływ symwastatyny na zmniejszenie częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych u dzieci z heFH nie jest znany. Bezpieczeństwo i skuteczność dawek powyżej 40 mg na dobę nie były badane w grupie dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Długoterminowa skuteczność leczenia symwastatyną w dzieciństwie, na zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w wieku dorosłym, nie została ustalona.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Symwastatyna jest nieaktywnym laktonem, który *in vivo* jest łatwo hydrolizowany do odpowiedniego beta-hydroksykwasu, silnego inhibitora reduktazy HMG-CoA. Hydroliza zachodzi głównie w wątrobie; tempo hydrolizy w ludzkim osoczu jest bardzo niskie.

Właściwości farmakokinetyczne oceniano u pacjentów dorosłych, dane farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży nie są dostępne

Wchłanianie

U ludzi symwastatyna jest bardzo dobrze wchłaniana i podlega w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę. Wychwył w wątrobie zależy od przepływu krwi przez wątrobę. Wątroba jest głównym miejscem działania aktywnego metabolitu. Po doustnym podaniu symwastatyny, do krążenia ogólnego dociera mniej niż 5% beta-hydroksykwasu. Maksymalne stężenia aktywnych inhibitorów w osoczu występują w ciągu 1-2 godzin po podaniu symwastatyny. Jednoczesne przyjmowanie pokarmów nie wpływa na wchłanianie. Farmakokinetyka po jednorazowym i wielokrotnym podaniu symwastatyny wykazała brak kumulacji leku po wielokrotnym podaniu.

Dystrybucja

Symwastatyna i jej metabolity w >95% wiążą się z białkami.

Wydalanie

Symwastatyna jest substratem CYP3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5). Głównymi metabolitami symwastatyny w osoczu ludzkim są beta-hydroksykwas i inne cztery aktywne metabolity. Po doustnym podaniu człowiekowi znakowanej symwastatyny w ciągu 96 godzin 13% aktywności promieniotwórczej wykryto w moczu a 60% w kale. Ilość wykryta w kale odpowiada ilości wchłoniętych metabolitów, które zostały wydalone z żółcią oraz lekowi niewchłoniętemu. Po podaniu dożylnym metabolitu beta-hydroksykwasu, jego okres półtrwania wynosił przeciętnie 1,9 godziny. Przeciętnie tylko 0,3% dawki podanej dożylnie było wydalone z moczem w postaci inhibitorów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W oparciu o konwencjonalne badania na zwierzętach dotyczące farmakodynamiki, toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, genotoksyczności i rakotwórczości nie wykazano występowania żadnego innego zagrożenia dla ludzi niż to wynikające z działania farmakologicznego leku. Zastosowanie maksymalnej tolerowanej dawki symwastatyny u szczurów i królików nie powodowało wad rozwojowych u płodów i nie miało wpływu na płodność, funkcje rozrodcze ani rozwój noworodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Butylohydroksyanizol (E 320)
Kwas askorbowy
Kwas cytrynowy, bezwodny

Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka:
Hypromeloza (Pharmacoat 606)
Hypromeloza (Methocel E15 LV Premium)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Trietylu cytrynian
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Powidon K-30

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (blistry) PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowania zawierają po 10, 20, 28, 30, 60, 98 lub 100 tabletek powlekanych.
Uwaga: Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

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

20 mg: 14673
40 mg: 14672

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

04.06.2008

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

2013 -04- 0 4