

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simorion, 10 mg, tabletki powlekane
Simorion, 20 mg, tabletki powlekane
Simorion, 40 mg, tabletki powlekane
Simorion, 80 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletka 10 mg:

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg symwastatyny (*Simvastatinum*).
Substancje pomocnicze: 69,97 mg laktozy jednowodnej w tablecie.

Tabletka 20 mg:

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg symwastatyny (*Simvastatinum*).
Substancje pomocnicze: 139,94 mg laktozy jednowodnej w tablecie.

Tabletka 40 mg:

Każda tabletka powlekana zawiera 40 mg symwastatyny (*Simvastatinum*).
Substancje pomocnicze: 279,88 mg laktozy jednowodnej w tablecie.

Tabletka 80 mg:

Każda tabletka powlekana zawiera 80 mg symwastatyny (*Simvastatinum*).
Substancje pomocnicze: 559,76 mg laktozy jednowodnej w tablecie.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletka 10 mg:

Jasnoczerwona, okrągła, dwuwypukła, powlekana tabletka z napisem „A” na jednej stronie i „01” na drugiej stronie.

Tabletka 20 mg:

Jasnoczerwona, okrągła, dwuwypukła, powlekana tabletka z napisem „A” na jednej stronie i „02” na drugiej stronie.

Tabletka 40 mg:

Różowa, okrągła, dwuwypukła, powlekana tabletka z napisem „A” na jednej stronie i „03” na drugiej stronie.

Tabletka 80 mg:

Różowa, w kształcie kapsułki, dwuwypukła, powlekana tabletka z napisem „A” na jednej stronie i „04” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii, jako uzupełnienie diety, kiedy reakcja na dietę lub inne nefarmakologiczne leczenie (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.

Leczenie rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii jako uzupełnienie diety i innego leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niewłaściwe.

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, 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 dla symwastatyny wynosi 5 - 80 mg na dobę podawane doustnie jako dawka pojedyncza, wieczorem. Jeśli jest to konieczne, dostosowanie dawkowania należy przeprowadzać w odstępach nie krótszych niż 4 tygodnie. Maksymalna dawka wynosi 80 mg na dobę podawane w dawce pojedynczej, wieczorem. Dawka 80 mg na dobę jest zalecana tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, u których nie nastąpiła poprawa podczas stosowania mniejszych dawek i kiedy oczekuje się, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 4.4).

Hipercholesterolemia

Pacjent powinien stosować standardową niskocholesterolową dietę, którą należy kontynuować podczas leczenia symwastatyną. Zwykła początkowa dawka wynosi 10-20 mg na dobę, podawane jako dawka pojedyncza, wieczorem. Pacjenci, u których konieczne jest znaczne obniżenie cholesterolu LDL (powyżej 45%), mogą rozpocząć od dawki 20-40 mg raz na dobę, podawanej wieczorem. Jeśli jest to konieczne, dostosowanie dawkowania należy przeprowadzić w sposób opisany powyżej.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

W oparciu o wyniki kontrolowanych badań klinicznych, zalecana dawka symwastatyny wynosi 40 mg raz na dobę, wieczorem lub 80 mg na dobę w trzech dawkach podzielonych 20 mg, 20 mg i 40 mg wieczorem. W tej grupie pacjentów, symwastatynę należy stosować jako lek uzupełniający inne leczenie zmniejszające stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niedostępne.

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

U pacjentów z wysokim ryzykiem choroby wieńcowej serca (z hiperlipidemią lub bez) zazwyczaj stosuje się 20 - 40 mg symwastatyny na dobę podawane w pojedynczej dawce, wieczorem. Leczenie może być rozpoczęte jednocześnie ze stosowaniem diety i ćwiczeniami fizycznymi. Jeśli jest to konieczne, dostosowanie dawkowania należy przeprowadzić w sposób opisany powyżej.

Leczenie skojarzone

Symwastatyna jest skuteczna w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe. Symwastatynę należy przyjmować nie mniej niż na 2 godziny przed lub nie mniej niż na 4 godziny po przyjęciu leków wiążących kwasy żółciowe.

U pacjentów przyjmujących jednocześnie z symwastatyną cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl, inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu) dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg na dobę. U pacjentów przyjmujących amiodaron lub werapamil jednocześnie z symwastatyną, dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę. Pacjenci przyjmujący jednocześnie z

symwastatyną diltiazem lub amlodypinę nie powinni stosować dobowej dawki symwastatyny większej niż 40 mg na dobę (Patrz punkt 4.4 i 4.5).

Dawkowanie w niewydolności nerek

Zazwyczaj u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) należy dokładnie rozważyć stosowanie symwastatyny w dawce dobowej większej niż 10 mg i w razie konieczności ostrożnie rozpocząć jej podawanie.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (10-17 lat)

Dla dzieci i młodzieży (chłopcy w drugiej fazie rozwoju wg. skali Tannera lub powyżej i dziewczęta co najmniej rok od czasu wystąpienia pierwszej miesiączki, w wieku 10-17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę przyjmowana wieczorem. Przed rozpoczęciem leczenia dzieci i młodzież powinni stosować standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu oraz kontynuować tą dietę podczas leczenia symwastatyną.

Zalecany zakres dawkowania wynosi od 10 mg do 40 mg symwastatyny na dobę, maksymalna zalecana dawka to 40 mg na dobę. Dawki należy dostosowywać indywidualnie zgodnie z zalecanym celem terapii według zaleceń dotyczących leczenia dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.4 i 5.1). Dawkę należy dostosowywać w odstępach 4 tygodni lub dłuższych.

Doświadczenia dotyczące stosowania u dzieci przed okresem dojrzewania są ograniczone.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na symwastatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Czynna choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne przyjmowanie silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 (np. itrakonazolu, ketokonazolu, flukonazolu, pozakonazolu, inhibitorów proteazy HIV (np. nelfinawiru), erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny i nefazodonu) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Miopatia/rabdomioliza

Symwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, czasami powoduje miopatię, objawiającą się bólem, wrażliwością lub osłabieniem mięśni i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) ponad dziesięć razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. Miopatia czasami przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek spowodowanej mioglobinurią, w bardzo rzadkich przypadkach ze skutkiem śmiertelnym. Ryzyko miopatii jest zwiększone przy wysokiej aktywności inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy jest zależne od dawki. W bazie danych badań klinicznych, w których 41 413 pacjentów leczono symwastatyną, spośród których 24 747 pacjentów (około 60%) uczestniczyło w badaniach ze średnim czasem obserwacji przez co najmniej 4 lata, częstość występowania miopatii wynosiła około 0,03%, 0,08% i 0,61% przy dawkach odpowiednio 20, 40, 80 mg na dobę. W tych

badaniach pacjenci byli pod ścisłą kontrolą i nie otrzymywali niektórych leków powodujących interakcje.

W próbach klinicznych przeprowadzanych u pacjentów po przebytych zawale serca leczonych symwastatyną w dawce 80 mg na dobę (średni czas obserwacji 6,7 lat) incydenty miopatii opisano u 1,0% badanych w porównaniu do 0,02% u pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 20 mg na dobę. Około połowa przypadków miopatii wystąpiła w ciągu pierwszego roku leczenia. Ryzyko wystąpienia miopatii wynosiło około 0,1% w każdym kolejnym roku terapii (patrz punkty 4.8).

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Kinaza kreatynowa (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku lub gdy istnieje inna prawdopodobna przyczyna zwiększenia aktywności CK, ponieważ może to spowodować trudności w interpretacji oznaczanej wartości. Jeśli aktywność CK jest znacznie większa od górnej granicy wartości uznanej za prawidłową (>5 x górna granica uznana za prawidłową), pomiar należy powtórzyć po 5 do 7 dniach dla potwierdzenia wyników.

Przed rozpoczęciem leczenia

Wszystkich pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie symwastatyną lub którzy są w trakcie zwiększania dawki symwastatyny należy poinformować o możliwości wystąpienia miopatii i konieczności niezwłocznego zgłaszania lekarzowi niewyjaśnionego bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rhabdomyolizy. W celu ustalenia referencyjnej wartości wyjściowej aktywności CK należy oznaczyć aktywność CK przed rozpoczęciem leczenia w następujących sytuacjach:

- osoby w podeszłym wieku (> 65 lat),
- pacjenci płci żeńskiej,
- zaburzenia czynności nerek,
- niekontrolowana niedoczynność tarczycy,
- indywidualne lub rodzinne dziedziczne zaburzenia ze strony układu mięśniowego stwierdzone podczas wywiadu,
- toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie stwierdzone podczas wywiadu,
- uzależnienie od alkoholu.

W takich przypadkach należy wziąć pod uwagę ocenę stosunku ryzyka terapii do możliwych korzyści oraz zaleca się nadzór kliniczny pacjentów. Jeśli u pacjenta wystąpiły wcześniej zaburzenia mięśni spowodowane stosowaniem fibratu lub statyny, leczenie innym lekiem z tych grup należy rozpoczynać ostrożnie. Leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli aktywność CK jest znacznie podwyższona (> 5 razy przekracza górną granicę wartości uznanych za prawidłowe).

Podczas leczenia

Jeśli podczas leczenia statynami wystąpi ból, osłabienie lub skurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli aktywność ta jest znacznie zwiększona (> 5-krotna górna granica wartości uznanych za prawidłowe) przy braku męczącego wysiłku u pacjenta, leczenie należy przerwać. Przerwanie leczenia należy rozważyć, jeśli objawy mięśniowe są ciężkie i powodują codzienny dyskomfort, nawet gdy aktywność CK jest < 5-krotna górna granica wartości uznanych za prawidłowe. W razie podejrzenia miopatii z jakiegokolwiek innej przyczyny, leczenie należy przerwać.

Jeśli objawy ustąpią i aktywność CK powróci do normy, można rozważyć wznowienie leczenia statyną lub rozpoczęcie leczenia inną statyną z zastosowaniem najmniejszej dawki i pod ścisłą kontrolą.

U pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 80 mg na dobę obserwowano wyższy odsetek występowania miopatii (patrz punkt 5.1). Zaleca się okresowe badanie poziomu CK, ponieważ może

okazać się ono przydatne w rozpoznawaniu subklinicznej postaci miopatii. Jednakże nie ma pewności, czy monitorowanie zapobiegnie występowaniu miopatii.

Leczenie symwastatyną należy czasowo przerwać na kilka dni przed planowanym dużym zabiegiem chirurgicznym lub w przypadku wystąpienia poważnych chorób wymagających leczenia internistycznego lub chirurgicznego.

Postępowanie zmierzające do zmniejszenia ryzyka miopatii spowodowanej przez interakcje produktów leczniczych (patrz również punkt 4.5)

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się istotnie w przypadku skojarzonego leczenia symwastatyną i silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir, nefazodon), a także gemfibrozylem, danazolem i cyklosporyną (patrz punkt 4.2).

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy jest również zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania innych fibratów lub w przypadku jednoczesnego stosowania amiodaronu lub werapamilu z większymi dawkami symwastatyny (patrz punkt 4.2 i 4.5). Ryzyko miopatii wzrasta również podczas jednoczesnego stosowania diltiazemu lub amlodypiny z symwastatyną w dawce 80 mg (patrz punkty 4.2 i 4.5). Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy, może zwiększyć się podczas jednoczesnego podawania kwasu fusydowego ze statynami (patrz punkt 4.5).

Zatem, odnośnie inhibitorów CYP 3A4, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, flukonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy HIV (np. nelfinawirem) erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jeśli leczenie itrakonazolem, ketokonazolem, flukonazolem, pozakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną jest konieczne, należy w tym czasie przerwać leczenie symwastatyną. Należy ponadto zachować ostrożność podczas stosowania symwastatyny z pewnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4 o słabszym działaniu: cyklosporyną, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.5). Należy unikać jednoczesnego przyjmowania symwastatyny i soku grejpfrutowego.

Nie należy przekraczać dawki 10 mg symwastatyny na dobę u pacjentów otrzymujących jednocześnie cyklosporynę, danazol lub gemfibrozyl. Należy unikać skojarzonego stosowania symwastatyny z gemfibrozylem, chyba że spodziewane korzyści przeważają nad ryzykiem jednoczesnego stosowania tych leków. Korzyści ze skojarzonego leczenia symwastatyną w dawce dobowej 10 mg z innymi fibratami (oprócz fenofibratu), niacyną, cyklosporyną lub danazolem należy dokładnie rozważyć wobec potencjalnego ryzyka zastosowania takiego połączenia (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy zachować ostrożność przepisując jednocześnie fenofibrat lub niacynę (≥ 1 g / dobę) z symwastatyną ponieważ każdy z tych preparatów podawany w monoterapii może spowodować miopatię.

Należy unikać skojarzonego stosowania symwastatyny w dawkach większych niż 20 mg na dobę i amiodaronu lub werapamilu, chyba że spodziewane kliniczne korzyści przeważają nad zwiększonym ryzykiem wystąpienia miopatii (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy unikać skojarzonego podawania symwastatyny w dawce większej niż 40 mg na dobę wraz z diltiazemem lub amlodypiną – za wyjątkiem sytuacji, w których spodziewane korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia miopatii (patrz punkt 4.2 i 4.5).

Rzadkie przypadki miopatii i (lub) rabdomiolizy były związane z jednoczesnym podawaniem inhibitorów reduktazy HMG Co-A i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawce modyfikującej stężenie lipidów (tj. ≥ 1 g na dobę); każdy z tych leków może wywoływać miopatię gdy jest podawany w monoterapii.

Lekarze rozważający leczenie skojarzone symwastatyną i niacyną (kwasem nikotynowym) w dawce modyfikującej stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę) lub z produktami leczniczymi zawierającymi niacynę powinni uważnie ocenić korzyści oraz ryzyko takiej terapii oraz powinni uważnie monitorować stan pacjentów zwracając uwagę na objawy takie jak bóle mięśni, ich tkliwość lub osłabienie (szczególnie w czasie pierwszych miesięcy terapii oraz po zwiększeniu dawki któregośkolwiek z powyższych leków).

W okresowej analizie trwającego aktualnie badania klinicznego niezależny komitet monitorujący bezpieczeństwo zidentyfikował wyższe niż zakładane ryzyko miopatii u pacjentów pochodzenia chińskiego przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg na dobę lub wyższej jednocześnie z kwasem nikotynowym/laropiprantem w dawce 2000 mg/40 mg. Dlatego szczególną uwagę należy objąć pacjentów pochodzenia chińskiego, którzy przyjmują symwastatynę (zwłaszcza w dawkach 40 mg na dobę i wyższych) w skojarzeniu z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawce modyfikującej stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę) lub innymi produktami leczniczymi zawierającymi niacynę. Ponieważ ryzyko miopatii podczas przyjmowania statyn jest zależne od dawki, nie zaleca się podawania takim pacjentom symwastatyny w dawce 80 mg w skojarzeniu z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawce modyfikującej stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę) lub innymi środkami zawierającymi niacynę. Nie wiadomo, czy podwyższone ryzyko wystąpienia miopatii podczas stosowania symwastatyny jednocześnie z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawce modyfikującej stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę) lub innymi produktami leczniczymi zawierającymi niacynę dotyczy również innych pacjentów ras azjatyckich.

Jeżeli leczenie skojarzone jest konieczne, należy dokładnie monitorować pacjentów leczonych kwasem fusydowym i symwastatyną (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania symwastatyny.

Cukrzyca

Istnieją pewne dane, które sugerują, że produkty z grupy statyn zwiększają poziom glukozy we krwi u niektórych pacjentów, z dużym ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, u których mogą zwiększać poziom hiperglikemii, wymagającej wprowadzenia formalnego leczenia cukrzycy. Jednakże, ryzyko to równoważy się poprzez obniżenie ryzyka naczyniowego po zastosowaniu statyn i dlatego nie powinno być to powodem zaprzestania leczenia. Pacjentów z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie) należy monitorować pod względem klinicznym i biochemicznym, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Działanie na wątrobę

W badaniach klinicznych wystąpiło utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz (ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe) w surowicy kilku dorosłych pacjentów otrzymujących symwastatynę. Po odstawieniu symwastatyny aktywność aminotransferaz zwykle powracała 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. Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. U tych pacjentów należy niezwłocznie powtórzyć badania, a następnie przeprowadzać je częściej. Jeśli następuje dalsze zwiększanie aktywności aminotransferaz, zwłaszcza do wartości trzykrotnie większych od górnej granicy normy i utrzymuje się, symwastatynę należy odstawić.

Ten produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu.

Podobnie, jak w przypadku innych preparatów zmniejszających stężenie lipidów, po rozpoczęciu leczenia symwastatyną miało miejsce umiarkowane (mniej niż 3-krotnie przekraczające górną granicę wartości uznanych za prawidłowe) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te

pojawiały się wkrótce po rozpoczęciu leczenia symwastatyną, były często przemijające, bezobjawowe i przerwanie leczenia nie było wymagane.

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłoszono sporadyczne przypadki wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.8). Początkowe objawy mogą obejmować duszności, kaszel bez odkrztuszania i ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenie statynami.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (10-17 lat)

Badania skuteczności i bezpieczeństwa oceniano w grupie pacjentów w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem chłopców w drugiej fazie rozwoju lub powyżej wg. skali Tannera i dziewcząt co najmniej rok od czasu wystąpienia pierwszej miesiączki. Profil działań niepożądanych u pacjentów leczonych symwastatyną oraz tych leczonych placebo był na ogół podobny. **Nie przeprowadzano badań z zastosowaniem dawki większej niż 40 mg w tej populacji.** W tym ograniczonym kontrolowanym badaniu nie stwierdzono zauważalnego wpływu na wzrost lub dojrzewanie płciowe nastoletnich chłopców i dziewcząt oraz na długość cyklu miesiączkowego u dziewcząt (patrz punkt 4.2, 4.8. i 5.1). Powinno się udzielić porady w sprawie odpowiednich metod zapobiegania ciąży nastolatkom w trakcie leczenia symwastatyną (patrz punkt 4.3 i 4.6). Nie prowadzono badań skuteczności i bezpieczeństwa w okresie leczenia dłuższym niż 48 tygodni u pacjentów poniżej 18 lat, stąd długotrwały wpływ na dojrzewanie fizyczne, psychiczne i płciowe nie jest znany. Nie przeprowadzano badań dotyczących stosowania symwastatyny u pacjentów poniżej 10 lat, u dzieci przed okresem dojrzewania oraz u dziewczynek przed pierwszą miesiączką.

Substancja pomocnicza

Tabletki Simorion zawierają laktozę jednowodną (około 70 mg w tabletkce 10 mg, około 140 mg w tabletkce 20 mg, około 280 mg w tabletkce 40 mg, około 560 mg w tabletkce 80 mg). Pacjenci z rzadkimi zaburzeniami dziedzicznymi, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie u osób dorosłych.

Interakcje farmakodynamiczne

Interakcje z lekami zmniejszającymi stężenie lipidów, które stosowane w monoterapii mogą spowodować wystąpienie miopatii

Ryzyko miopatii, łącznie z rabdomiolizą jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny z fibratami i niacyną (kwasem nikotynowym) (≥ 1 g na dobę). Dodatkowo występuje interakcja farmakokinetyczna z gemfibrozylem, prowadząca do zwiększenia stężenia symwastatyny w osoczu (patrz poniżej Interakcje farmakokinetyczne i punkty 4.2 i 4.4). Brak jest dowodów że ryzyko wystąpienia miopatii podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny i fenofibratu jest większe niż łączne ryzyko dla każdego z preparatów stosowanych w monoterapii. Brak jest odpowiednich danych z zakresu bezpieczeństwa stosowania i farmakokinetyki dotyczących innych fibratów.

Interakcje farmakokinetyczne

Zalecenia dotyczące przepisywania preparatów wchodzących w interakcje są streszczone w poniższej tabeli (dodatkowe szczegóły są przedstawione w tekście, patrz również punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Interakcje lekowe związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia miopatii/rabdomiolizy:

Preparaty wchodzące w interakcje	Zalecenia dotyczące przepisywania
<u>Silne inhibitory CYP 3A4:</u> Itrakonazol Ketokonazol Flukonazol Pozakonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir) Nefazodon	Przeciwwskazane z symwastatyną
Gemfibrozyl	Unikać, ale jeśli konieczne, nie przekraczać 10 mg symwastatyny na dobę
Cyklosporyna Danazol Gemfibrozyl Inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu)	Nie przekraczać 10 mg symwastatyny na dobę
Amiodaron Werapamil	Nie przekraczać 20 mg symwastatyny na dobę
Diltiazem Amlodypina	Nie przekraczać 40 mg symwastatyny na dobę
Kwas fusydowy	Należy dokładnie monitorować pacjentów. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania symwastatyny.
Sok grejpfrutowy	Unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas stosowania symwastatyny

Wpływ innych produktów leczniczych na symwastatynę

Interakcje z udziałem inhibitorów CYP 3A4

Symwastatyna jest substratem cytochromu P450 3A4. Silne inhibitory cytochromu P 450 3A4 zwiększają ryzyko miopatii i rabdomiolizy przez zwiększenie aktywności inhibitora reduktazy HMG-CoA w osoczu w trakcie leczenia symwastatyną. Do takich inhibitorów należą itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir) i nefazodon. Jednoczesne stosowanie itrakonazolu powodowało ponad 10-krotne zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny (aktywny metabolit - beta-hydroksykwas). Telitromycyna powodowała 11-krotne zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny.

Dlatego też, skojarzenie z itrakonazolem, ketokonazolem, flukonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy HIV (np. nelfinawirem), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem jest przeciwwskazane. Jeśli leczenie itrakonazolem, ketokonazolem, flukonazolem, pozakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną jest konieczne, należy podczas tego leczenia przerwać stosowanie symwastatyny. Należy ostrożnie stosować symwastatynę jednocześnie z pewnymi innymi słabszymi inhibitorami CYP3A4: cyklosporyną, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Cyklosporyna

Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny, szczególnie z większymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dlatego też, u pacjentów otrzymujących jednocześnie cyklosporynę, dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg na dobę. Chociaż mechanizm tej interakcji nie jest w pełni zrozumiany, cyklosporyna zwiększa AUC inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie AUC kwasu symwastatyny przypuszczalnie następuje częściowo na skutek hamowania CYP3A4.

Danazol

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest większe w przypadku jednoczesnego stosowania danazolu z większymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Gemfibrozyl

Gemfibrozyl zwiększa 1,9-krotnie AUC kwasu symwastatyny, prawdopodobnie w wyniku hamowania szlaku glukuronidacji (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Amiodaron i werapamil

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest większe w przypadku jednoczesnego stosowania amiodaronu lub werapamilu z większymi dawkami symwastatyny (patrz punkt 4.4). W badaniu klinicznym miopatię zgłoszono u 6% pacjentów otrzymujących 80 mg symwastatyny i amiodaron.

Analiza dostępnych badań klinicznych wskazuje na około 1 % przypadków miopatii u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg lub 80 mg i werapamil. W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z werapamilem powodowało 2,3-krotne zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny, przypuszczalnie po części na skutek hamowania CYP3A4. Dlatego też, u pacjentów otrzymujących jednocześnie amiodaron lub werapamil dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę, chyba że przewidywana korzyść kliniczna przeważa nad zwiększonym ryzykiem miopatii i rabdomiolizy.

Diltiazem

Analiza dostępnych badań klinicznych wskazuje na około 1 % przypadków miopatii i rabdomiolizy u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i diltiazem. Ryzyko wystąpienia miopatii u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg nie zwiększyło się na skutek jednoczesnego stosowania diltiazemu (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podawanie diltiazemu powodowało 2,7-krotne zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny, przypuszczalnie na skutek hamowania CYP3A4. Dlatego też, u pacjentów przyjmujących jednocześnie diltiazem dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 40 mg na dobę, chyba że przewidywana korzyść kliniczna przeważa nad zwiększonym ryzykiem miopatii i rabdomiolizy.

Amlodypina

U pacjentów leczonych jednocześnie amlodypiną i symwastatyną w dawce 80 mg na dobę występuje podwyższone ryzyko miopatii. U pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg na dobę w skojarzeniu z amlodypiną nie powodowało podwyższonego ryzyka miopatii. W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podawanie amlodypiny powodowało 1,6-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekroczyć 40 mg na dobę u pacjentów leczonych jednocześnie amlodypiną – z wyjątkiem sytuacji, w których korzyści takiej terapii będą przewyższać potencjalne ryzyko miopatii lub rabdomiolizy.

Niacyna (kwas nikotynowy)

Rzadkie przypadki miopatii i (lub) rabdomiolizy były związane z jednoczesnym podawaniem symwastatyny i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawce modyfikującej stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę). W badaniu farmakokinetycznym łączne podanie pojedynczej dawki 2 g kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu i 20 mg symwastatyny powodowało niewielkie zwiększenie wartości AUC (pola pod krzywą) symwastatyny i kwasu symwastatyny oraz C_{\max} (stężenia maksymalnego) kwasu symwastatyny w osoczu.

Kwas fusydowy

Ryzyko miopatii może zwiększyć się podczas jednoczesnego podawania kwasu fusydowego ze statynami, w tym z symwastatyną. Notowano pojedyncze przypadki rabdomiolizy podczas stosowania z symwastatyną. Należy rozważyć okresowe przerwanie leczenia symwastatyną. Jeżeli jest to konieczne, pacjentów leczonych kwasem fusydowym i symwastatyną, należy starannie obserwować (patrz punkt 4.4).

Sok grejfrutowy

Sok grejpfrutowy hamuje cytochrom P450 3A4. Jednoczesne picie dużych ilości soku grejpfrutowego (powyżej 1 litra dziennie) i przyjmowanie symwastatyny powodowało 7-krotne zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny. Wypicie rano 240 ml soku grejpfrutowego i przyjęcie symwastatyny wieczorem również powodowało 1,9-krotne zwiększenie ekspozycji. Należy więc unikać picia soku grejpfrutowego w czasie leczenia symwastatyną.

Kolchicyna

Zgłaszano wystąpienie miopatii i rabdomiolizy przy jednoczesnym podawaniu kolchicyny i symwastatyny u pacjentów z niewydolnością nerek. Zaleca się uważne obserwowanie takich pacjentów przyjmujących jednoczesne kolchicynę i symwastatynę.

Ryfampicyna

Ponieważ ryfampicyna jest induktorem cytochromu CYP 3A4, pacjenci długotrwale leczeni ryfampicyną (np. leczeni na gruźlicę) i jednocześnie przyjmujący symwastatynę powinni mieć monitorowany poziom cholesterolu w osoczu. W celu zagwarantowania satysfakcjonującego obniżenia poziomu lipidów dawka symwastatyny może być odpowiednio korygowana. W badaniach farmakokinetyki u zdrowych ochotników pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (AUC) dla kwasu symwastatyny zmniejszyło się o 93% przy jednoczesnym stosowaniu ryfampicyny.

Wpływ symwastatyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Symwastatyna nie wpływa hamująco na cytochrom P450 3A4. Dlatego symwastatyna nie powinna wpływać na stężenia w osoczu innych substancji metabolizowanych przez cytochrom P450 3A4.

Doustne środki przeciwzakrzepowe

W dwóch badaniach klinicznych, z których jedno prowadzono u zdrowych ochotników, a drugie u pacjentów z hipercholesterolemią symwastatyna w dawce 20 mg - 40 mg na dobę umiarkowanie nasilała działanie leków przeciwzakrzepowych, pochodnych kumaryny: czas protrombinowy, podawany jako międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (INR - International Normalized Ratio) zwiększył się z wartości sprzed podania leku wynoszącej 1,7 do 1,8 oraz z 2,6 do 3,4 odpowiednio u zdrowych ochotników i osób chorych. Informowano o bardzo rzadkich przypadkach podwyższenia wartości INR. U pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny, czas protrombinowy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną oraz odpowiednio często w początkowym okresie leczenia, aby upewnić się, czy nie występują istotne zmiany w czasie protrombinowym. Po stwierdzeniu stabilności czasu protrombinowego można go monitorować w odstępach czasu zwykle zalecanych u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe będące pochodnymi kumaryny. Tę samą procedurę należy powtórzyć, jeśli dawka symwastatyny została zmieniona lub lek został odstawiony.

U pacjentów nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych, przyjmowanie symwastatyny nie było związane z występowaniem krwawień lub zmianami czasu protrombinowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie symwastatyny jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży. Istnieją rzadkie doniesienia na temat wad wrodzonych w wyniku wewnątrzmacicznego narażenia na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Jednak analiza prospektywnych badań około 200 przypadków kobiet w ciąży otrzymujących symwastatynę lub inny ściśle pokrewny inhibitor reduktazy HMG-CoA wykazała, że częstość występowania wad wrodzonych była porównywalna do obserwowanej w normalnej populacji. Ilość ocenianych przypadków była statystycznie wystarczająca do wykluczenia 2,5-krotnego lub większego wzrostu częstości występowania wad wrodzonych w stosunku do częstości wyjściowej.

Chociaż nie ma dowodu na to, że częstość występowania wad rozwojowych u potomstwa matek leczonych symwastatyną lub innym pokrewnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA różni się od obserwowanej w ogólnej populacji, leczenie kobiety w ciąży symwastatyną może zmniejszać u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżyca jest procesem przewlekłym, dlatego zazwyczaj odstawienie leków zmniejszających stężenie lipidów podczas ciąży powinno mieć niewielki wpływ na długotrwałe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią. Z tego względu symwastatyny nie wolno stosować u kobiet w ciąży, planujących ciążę lub podejrzewających ciążę.

Leczenie symwastatyną należy przerwać na czas trwania ciąży lub do czasu jej wykluczenia (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy symwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ponieważ wiele produktów leczniczych przenika do mleka kobiecego i ponieważ symwastatyna może powodować poważne działania niepożądane u niemowląt, kobietom przyjmującym symwastatynę nie wolno karmić piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Symwastatyna nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże podczas prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn należy wziąć pod uwagę fakt, że po wprowadzeniu do obrotu rzadko zgłaszano zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych, które zgłaszano podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu symwastatyny do obrotu uszeregowano w oparciu o dane z obszernych, długotrwałych, kontrolowanych placebo badań klinicznych, obejmujących badania HPS (ang. Heart Protection Study) i 4S (ang. Scandinavian Simvastatin Survival Study) z udziałem, odpowiednio, 20 536 i 4 444 pacjentów (patrz punkt 5.1). W badaniu HPS, odnotowano poważne działania niepożądane takie jak bóle mięśni, zwiększenie aktywności aminotransferaz i CK. W badaniu 4S odnotowano wszystkie niżej 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 leku, 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), profile bezpieczeństwa były porównywalne wśród pacjentów przyjmujących 40 mg symwastatyny i pacjentów przyjmujących placebo, przez średnio 5 lat trwania badania. Wskaźniki przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych były porównywalne (4,8% w grupie pacjentów leczonych preparatem symwastatyny w dawce 40 mg, w porównaniu z 5,1% w grupie pacjentów otrzymujących placebo). Częstość występowania miopatii była < 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.

Dzieci i młodzież (w wieku 10-17 lat)

W trwającym 48 tygodni badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (chłopcy w II fazie lub powyżej wg. skali Tannera oraz dziewczęta, u których pierwsza menstruacja wystąpiła przynajmniej rok wcześniej) w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n=175), bezpieczeństwo i profil tolerancji grupy leczonej symwastatyną były ogólnie podobne do tych w grupie, w której podawano placebo. Długotrwały wpływ na dojrzewanie fizyczne, intelektualne i płciowe jest nieznan. Aktualnie nie są dostępne wystarczające dane po roku stosowania leczenia. (Patrz punkt 4.2, 4.4 i 5.1)

Częstość występowania działań niepożądanych jest uszeregowana zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko: Niedokrwistość
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko: bezsenność Nie znana: depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko: Ból głowy, parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, polineuropatia obwodowa Bardzo rzadko: zaburzenia pamięci Niezbyt często: Zaburzenia snu, w tym koszmary senne, utrata pamięci
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko: Sporadycznie występujące przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie podczas długiego leczenia (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko: Zaparcia, ból brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko: Zapalenie wątroby/żółtaczką 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 mięśniowe, kurcze mięśni, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe Nie znana: zapalenie ścięgna, czasami z powikłaniem jakim jest przepuklina
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często: zaburzenia seksualne
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko: Astenia, zespół nadwrażliwości ¹⁾
Badania diagnostyczne	Rzadko: Zwiększenie aktywności aminotransferaz (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginowa, γ - glutamylotranspeptydaza) (patrz punkt 4.4/Działanie na wątrobę), podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej i zwiększenie aktywności CK w surowicy (patrz punkt 4.4)

*w badaniach klinicznych miopatia występowała częściej u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg na dobę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi 20 mg na dobę (odpowiednio 1,0% i 0,02%).

¹⁾ W rzadkich przypadkach opisywano objawy zespołu nadwrażliwości, przebiegającego z towarzyszącymi mu niektórymi z następujących objawów: obrzęk naczynioruchowy, zespół toczeniopodobny, polimialgia reumatyczna, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie naczyń, trombocytopenia, eozynofilia, przyspieszone OB, zapalenie stawów i bóle stawów, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, gorączka z zaczerwienieniem skóry, duszność i złe samopoczucie.

Dodatkowe możliwe działanie niepożądane zgłaszane w czasie stosowania niektórych statyn to:

- Cukrzyca. Częstość występowania zależy od istniejących lub nie czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo ≥ 5.6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, wysokie ciśnienie krwi stwierdzone w wywiadzie).

4.9 Przedawkowanie

Do tej pory opisano nieliczne przypadki przedawkowania. Największa przyjęta dawka wynosiła 3,6 g. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia bez istotnych następstw. Nie ma specyficznych metod leczenia w razie przedawkowania. W takim przypadku należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Po przyjęciu doustnym symwastatyna, która jest nieaktywnym laktonem, ulega w wątrobie hydrolizie do odpowiedniego aktywnego beta-hydroksykwasu, będącego silnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA (reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A). Enzym ten katalizuje przekształcenie HMG-CoA w mewalonian (wczesny, ograniczający szybkość reakcji etap biosyntezy cholesterolu).

Symwastatyna zmniejsza zarówno prawidłowe, jak i zwiększone stężenie cholesterolu LDL. LDL powstają z lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptora LDL o wysokim powinowactwie. Mechanizm działania symwastatyny prowadzącego do zmniejszenia stężenia LDL może obejmować zarówno zmniejszenie stężenia cholesterolu VLDL (VLDL-C), jak i pobudzenia receptora LDL, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania i zwiększenia katabolizmu cholesterolu LDL. W trakcie leczenia symwastatyną znacznie zmniejsza się stężenie apolipoproteiny B. Dodatkowo symwastatyna powoduje niewielki wzrost stężenia cholesterolu HDL oraz zmniejszenie stężenia triglicerydów w osoczu. W wyniku tych działań stosunek całkowitego cholesterolu do HDL-C oraz LDL- do HDL-C jest obniżony.

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 40 - 80 lat), z lub bez hiperlipidemii i z chorobą wieńcową, inną zarostową chorobą tętnic lub cukrzycą. W badaniu tym przez średnio 5 lat 10 269 pacjentom podawano symwastatynę w dobowej dawce 40 mg, a 10 267 pacjentom - placebo. Wyjściowe wartości parametrów były następujące: 6 793 pacjentów (33%) miało stężenie cholesterolu LDL poniżej 3,0 mmol/l (116 mg/dl), u 5 063 pacjentów (25%) stężenie to mieściło się w zakresie 3,0 mmol/l – 3,5 mmol/l (116-135 mg/dl), a 8 680 pacjentów (42%) miało wartości powyżej 3,5 mmol/l (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%); $p=0,0005$; absolutne zmniejszenie ryzyka 1,2%]. Zmniejszenie ilości zgonów z innych przyczyn niż dotyczące układu naczyniowego nie osiągnęło poziomu istotnego statystycznie. Symwastatyna zmniejszała także ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych (złożony punkt końcowy składający się z zawału serca nieprowadzącego 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 z powodu niedokrwienia ($p<0,0001$). 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 5,5-8,0 mmol/l (212 - 309 mg/dl). W tym badaniu wielośrodkowym, 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 lub 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% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 3,3%). Ryzyko śmierci z powodu choroby naczyń wieńcowych zostało zredukowane o 42% (bezwzględne 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 zmniejszyła ryzyko wystąpienia zakończonych śmiercią i niepowodujących śmierci zdarzeń ze strony naczyń mózgowych (udar i przemijające epizody niedokrwienia) o 28%. Pomiędzy grupami nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy częstości występowania zgonów nie spowodowanych chorobami serca i naczyń.

Pierwotna hipercholesterolemia i złożona 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 hipercholesterolemią obserwowano średnie zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL odpowiednio o 30, 38, 41 i 47%. W badaniach pacjentów ze złożoną (mieszaną) hiperlipidemią, którzy otrzymywali symwastatynę w dawkach 40 mg 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%).

Badania kliniczne u dzieci i młodzieży (10-17 lat)

W badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo 175 pacjentów (99 chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tannera oraz 76 dziewcząt, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki) w wieku 10-17 lat (średni wiek 14,1 roku) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (heFH) przydzielono losowo do grupy otrzymującej symwastatynę lub grupy otrzymującej placebo przez 24 tygodnie (badanie główne). Kryteria włączenia do badania obejmowały wartość początkową stężenia LDL-C w przedziale między 4,1-10,3 mmol/l (160-400 mg/dl) oraz wartość stężenia LDL-C u co najmniej jednego rodzica > 4,9 mmol/l (189 mg/dl). Dawka symwastatyny (raz na dobę wieczorem) wynosiła 10 mg przez pierwsze 8 tygodni, 20 mg przez kolejne 8 tygodni, a następnie 40 mg. W 24-tygodniowym przedłużeniu badania 144 pacjentów wybranych w celu kontynuowania leczenia otrzymywało symwastatynę w dawce 40 mg lub placebo.

Symwastatyna powodowała istotne zmniejszenie stężenia LDL-C, triglicerydów (TG) oraz Apo B w osoczu. Wyniki uzyskane w fazie przedłużenia badania do 48 tygodni były porównywalne z wynikami uzyskanymi w badaniu głównym. Po 24 tygodniach leczenia średnia wartość uzyskanego stężenia LDL-C wynosiła 3,2 mmol/l (124,9 mg/dl) [zakres: 1,7-7,5 mmol/l (64,0-289,0 mg/dl)] w grupie przyjmującej symwastatynę w dawce 40 mg, w porównaniu z 5,4 mmol/l (207,8 mg/dl) (zakres: 3,3-8,6 mmol/l [128,0-334,0 mg/dl]) w grupie otrzymującej placebo.

Po 24 tygodniach leczenia symwastatyną (w dawkach rosnących od 10, 20 do 40 mg na dobę w odstępach 8 tygodni) symwastatyna zmniejszała średnie stężenie LDL-C o 36,8% (placebo: 1,1% wzrost względem wartości początkowej) i Apo B o 32,4% (placebo: 0,5%), a medianę stężenia TG o 7,9% (placebo: 3,2%), natomiast powodowała zwiększenie średniego stężenia HDL-C o 8,3% (placebo: 3,6%). Długotrwałe korzyści z przyjmowania symwastatyny w odniesieniu do zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego u dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (heFH) są nieznane. Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dawek powyżej 40 mg na dobę u dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Nie ustalono długotrwałej

skuteczności leczenia symwastatyną w dzieciństwie w celu obniżenia zachorowalności 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 zostały ocenione u dorosłych. Dane farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży nie są dostępne.

Wchłanianie

U człowieka symwastatyna jest dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego i ulega znacznemu metabolizmowi pierwszego przejścia przez wątrobę. Wychwył wątrobowy zależy od przepływu krwi przez wątrobę. Wątroba jest głównym miejscem działania aktywnej formy symwastatyny. Po doustnym podaniu symwastatyny do krążenia ogólnego dostaje się mniej niż 5% beta-hydroksykwasu z podanej dawki. Aktywne inhibitory osiągają maksymalne stężenie w osoczu po około 1 - 2 godzinach po podaniu symwastatyny. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na wchłanianie produktu leczniczego.

Farmakokinetyka po jednorazowym i wielokrotnym podaniu symwastatyny nie wykazała kumulacji produktu leczniczego po podaniu wielokrotnym.

Dystrybucja

Wiązanie symwastatyny i jej aktywnego metabolitu z białkami osocza wynosi > 95%.

Wydalenie

Symwastatyna jest substratem dla CYP3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5). Głównymi metabolitami symwastatyny obecnymi w ludzkim osoczu są beta-hydroksykwasu i cztery dodatkowe aktywne metabolity. Po podaniu doustnym znakowanej symwastatyny, w ciągu 96 godzin 13% dawki jest wydalane z moczem, a 60% z kałem. Zawartość produktu leczniczego wykryta w kale odpowiadała ilości wchłoniętych metabolitów, które zostały wydalone z żółcią oraz niewchłoniętemu produktowi leczniczemu. Po dożylnym podaniu metabolitu beta-hydroksykwasu, okres półtrwania wynosił przeciętnie 1,9 godzin. Przeciętnie tylko 0,3% dawki podanej dożylnie było wydalane 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, stwierdzono, że dla ludzi nie występuje inne zagrożenie poza tym, jakie może wynikać z samego mechanizmu działania. 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

tabletki 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg:

kwas askorbowy (E300)

laktoza jednowodna

celuloza mikrokrystaliczna

skrobia żelowana, kukurydziana

magnezu stearynian
kwas cytrynowy jednowodny
butylohydroksyanizol (E 320).

Otoczka

tabletki 10 mg i 20 mg:

hydroksypropyloceluloza
hypromeloza 6cP
tytanu dwutlenek (E 171)
talk
żelaza tlenek, czerwony (E 172)
żelaza tlenek, żółty (E 172).

tabletki 40 mg i 80 mg:

hydroksypropyloceluloza
hypromeloza 6cP
tytanu dwutlenek (E 171)
talk
żelaza tlenek, czerwony (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

28 i 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg: Pozwolenie nr: 16919
20 mg: Pozwolenie nr: 16920
40 mg: Pozwolenie nr: 16921
80 mg: Pozwolenie nr: 16922

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

22.06.2010

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

19.07.2012