

2010-10-06

Charakterystyka produktu leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Egilipid 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 10 mg symwastatyny (*Simvastatinum*).

Substancje pomocnicze:

Każda tabletkę zawiera 74,5 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Białe lub białawe, owalne, dwuwypukłe tabletkę powlekane z rowkiem dzielącym po jednej stronie oraz napisem "SVT" po stronie bez rowka i napisem „10” po stronie z rowkiem.

Tabletkę można podzielić na dwie równe połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

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

Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej w połączeniu z dietą i innymi metodami leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub w przypadkach, gdy inne metody leczenia nie mogą być stosowane.

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

Zmniejszenie zachorowalności i umieralności na choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z jawną miażdżycą naczyń wieńcowych lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu, w połączeniu z korygowaniem innych czynników ryzyka i z innymi metodami leczenia kardioprotekcyjnego (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zakres dawek wynosi od 5 do 80 mg na dobę. Lek podaje się doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, wieczorem. Zmiany dawkowania, jeśli są konieczne, należy przeprowadzać w odstępach czasu nie krótszych, niż co 4 tygodnie. Dawkę leku można zwiększać do maksymalnej dawki 80 mg podawanej raz na dobę, wieczorem.

Dawka 80 mg jest zalecana wyłacznie u pacjentow z cięzką hipercholesterolemią i duzym ryzykiem powiklan sercowo-naczyniowych, którzy nie osiagnęli wyznaczonych celow leczenia z zastosowaniem mniejszych dawek i u których spodziewane korzyści przewazają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Hipercholesterolemia

Pacjent powinien stosowac standardową dietę niskocholesterolową. Dietę taką należy kontynuowac w czasie leczenia symwastatyną. Typowa dawka poczatkowa wynosi 10-20 mg podawanych raz na dobe, wieczorem. U chorych, którzy wymagają duzego obnizenia stężenia cholesterolu LDL (o ponad 45%), leczenie można rozpoczac od dawki 20-40 mg podawanej raz na dobe, wieczorem. Zmiany dawkowania, jeśli są konieczne, należy przeprowadzac w sposób opisany powyzej.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Na podstawie wynikow kontrolowanego badania klinicznego zaleca się stosowanie symwastatyny albo w dawce 40 mg na dobe wieczorem albo w dawce 80 mg na dobe w 3 dawkach podzielonych: 20 mg, 20 mg i wieczorem 40 mg. Symwastatynę należy stosowac u tych chorych dodatkowo oprócz innych metod leczenia obnizajacego stężenie lipidow (np. afereza LDL) lub w przypadku, gdy inne metody takiego leczenia są niedostepne.

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

Typowa dawka symwastatyny wynosi 20 do 40 mg na dobe i jest podawana w pojedynczej dawce dobowej, wieczorem, u pacjentow zagrozonych wysokim ryzykiem choroby wieńcowej (z lub bez hiperlipidemii). Leczenie farmakologiczne można rozpoczac jednoczesnie z dietą i wysiłkiem fizycznym. Zmiany dawkowania, jeśli są konieczne, należy przeprowadzac w sposób podany powyzej.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami zmniejszajacymi stężenie lipidow

Symwastatyna jest skuteczna w monoterapii lub w terapii skojarzonej z lekami wiązacymi kwasy żółciowe. Symwastatynę należy podawac albo >2 godziny przed albo >4 godziny po podaniu lekow wiązacych kwasy żółciowe.

U pacjentow, którzy jednoczesnie z symwastatyną przyjmują cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl lub inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu), dawka symwastatyny nie powinna przekraczac 10 mg na dobe. U pacjentow przyjmujacych jednoczesnie z symwastatyną amiodaron lub werapamil, dawka symwastatyny nie powinna przekraczac 20 mg na dobe. U pacjentow przyjmujacych diltiazem lub amlodypinę jednoczesnie z symwastatyną dawka symwastatyny nie powinna przekraczac 40 mg/dobe (Patrz punkty 4.4 i 4.5.)

Dawkowanie w niewydolności nerek

Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek. U chorych z cięzką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) należy starannie rozwazyc konieczność stosowania dawek przekraczajacych 10 mg na dobe. Jeśli takie dawki okażą się konieczne, należy je stosowac z dużą ostrożnością.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania.

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

Dla dzieci i młodzieży (chłopcy od II fazy wg. Tannera i dziewczynki co najmniej rok po pierwszej miesiaczce, w wieku 10-17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinna zalecana dawka poczatkowa wynosi 10 mg raz na dobe, wieczorem. Przed rozpoczeciem leczenia symwastatyną dzieci i młodzież powinny pozostawac na standardowej diecie obnizajacej poziom cholesterolu; dietę należy utrzymywac przez cały okres terapii.

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

Doświadczenie w stosowaniu symwastatyny u dzieci przed pokwitaniem jest ograniczone.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na symwastatynę lub jakikolwiek inny składnik preparatu
- Czynna choroba wątroby lub niewyjaśnione, trwałe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy
- Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6)
- Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itraconazolu, 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 (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych)

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

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

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko miopatii/rabdomiolizy (rozpadu mięśni) jest zależne od dawki.

Według danych z badań klinicznych, w których symwastatyną było leczonych 41413 pacjentów a >24747 (około 60%) uczestniczyło w badaniach z medianą okresu obserwacji co najmniej 4 lata, częstość występowania miopatii podczas stosowania dawek 20, 40 i 80 mg/dobę wynosiła odpowiednio około 0,03%, 0,08% i 0,61%.

W badaniach tych pacjenci byli szczegółowo monitorowani, a niektóre produkty medyczne, które mogłyby prowadzić do interakcji, były eliminowane.

W badaniu klinicznym, w którym pacjenci z zawałem serca w wywiadzie byli leczeni symwastatyną w dawce 80 mg/dobę (średni okres obserwacji 6,7 lat) częstość występowania miopatii wynosiła około 1,0% w porównaniu z 0,02% w przypadku pacjentów leczonych dawką 20 mg/dobę. Mniej więcej w połowie tych przypadków miopatia wystąpiła w pierwszym roku leczenia. Częstość występowania miopatii w każdym kolejnym roku leczenia wynosiła około 0,1% (Patrz punkty 4.8 i 5.1).

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

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

Przed rozpoczęciem leczenia

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

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

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

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

Podczas leczenia

Jeśli podczas leczenia u pacjenta otrzymującego statyny wystąpią bóle mięśni, osłabienie lub kurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Podawanie symwastatyny należy przerwać, jeśli aktywność CK badana u pacjenta, który nie był po forsownym wysiłku fizycznym, jest znacznie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową).

Należy rozważyć odstawienie symwastatyny, nawet jeśli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy wartości uznanej za prawidłową, ale niepożądane objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort. Jeśli z jakichkolwiek powodów podejrzewana jest miopatia, lek należy odstawić. Jeśli objawy ze strony mięśni ustąpiły i wartość CK powróciła do normy, można rozważyć powtórne podanie statyny w najmniejszej skutecznej dawce przy ścisłej kontroli stanu zdrowia pacjenta.

Większą częstość występowania miopatii obserwowano u pacjentów, u których dawkę symwastatyny zwiększono do 80 mg/dobę (patrz punkt 5.1). Zaleca się okresową kontrolę CPK, gdyż badanie to może być pomocne dla rozpoznania subklinicznych przypadków miopatii. Nie ma jednak pewności, że takie kontrole pozwolą zapobiec miopatii.

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

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

Ryzyko miopatii i rhabdomyolizy znacznie wzrasta podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny z innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak: itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nefinawir), nefazodon), jak również gemfibrozyl, cyklosporyna i danazol (patrz punkt 4.2).

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy wzrasta również podczas jednoczesnego stosowania innych fibratów lub podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu lub werapamilu z dużymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Ryzyko to zwiększa się, gdy jednocześnie z symwastatyną 80 mg stosowany jest diltiazem lub amlodypina (patrz punkty 4.2 i 4.5). Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy, może zwiększać się przy jednoczesnym stosowaniu kwasu fusydowego (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z inhibitorami CYP3A4: itrakonazolem, ketokonazolem, flukonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy wirusa 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 stosowanie symwastatyny. Należy ponadto zachować ostrożność podczas podawania symwastatyny z inhibitorami CYP3A4 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 na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie cyklosporynę, danazol lub gemfibrozyl. Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny z gemfibrozylem, chyba że spodziewane korzyści leczenia przewyższają ryzyko jednoczesnego podania tych leków. Należy bardzo starannie rozważyć korzyści jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawce 10 mg na dobę z innymi fibratami (z wyjątkiem fenofibratu), danazolem lub cyklosporyną wobec potencjalnego ryzyka takich połączeń (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania fenofibratu z symwastatyną, ponieważ każdy z tych preparatów podawany w monoterapii może spowodować miopatię.

Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach większych niż 20 mg na dobę z amiodaronem lub werapamilem, chyba że spodziewane korzyści kliniczne przewyższą zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach powyżej 40 mg na dobę z diltiazemem lub amlodypiną, chyba że kliniczne korzyści z takiego leczenia mogą równoważyć zwiększone ryzyko miopatii (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Obserwowano, że rzadkie przypadki miopatii/rabdomiolizy wiązały się z jednoczesnym stosowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę), przy czym każdy z tych leków stosowany w monoterapii również może powodować miopatię.

Lekarze planujący terapię skojarzoną symwastatyną i niacyną (kwasem nikotynowym) lub preparatami zawierającymi niacynę w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) powinni starannie rozważyć potencjalne korzyści i ryzyko takiego leczenia i starannie obserwować pacjenta pod kątem takich objawów, jak bóle mięśni, tkliwość lub osłabienie mięśni, szczególnie w pierwszych miesiącach po włączeniu terapii lub po zwiększeniu dawki któregoś z tych leków.

W częściowej analizie wyników trwającego jeszcze badania klinicznego niezależny komitet monitorowania bezpieczeństwa stwierdził większą częstość występowania miopatii u chińskich pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg i kwas nikotynowy/laropiprant 2000 mg/40 mg. W związku z tym należy zachować ostrożność lecząc pacjentów z Chin symwastatyną (szczególnie w dawkach 40 mg lub większych) w skojarzeniu z niacyną (kwasem nikotynowym) lub preparatami zawierającymi niacynę w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę). Z uwagi na to, że ryzyko miopatii

związanej ze statynami jest zależne od dawki, nie zaleca się stosowania u pacjentów z Chin stosowania symwastatyny 80 mg w skojarzeniu z niacyną (kwasem nikotynowym) lub preparatami zawierającymi niacynę w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę). Nie wiadomo, czy zwiększone ryzyko miopatii dotyczy innych pacjentów pochodzenia azjatyckiego leczonych symwastatyną w skojarzeniu z niacyną (kwasem nikotynowym) lub preparatami zawierającymi niacynę w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę).

W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania kwasu fusydowego i symwastatyny, pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą (patrz punkt 4.5). Można rozważyć czasowe odstawienie symwastatyny.

Wpływ na wątrobę

Podczas badań klinicznych, u kilku dorosłych pacjentów leczonych symwastatyną doszło do utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (ponad trzykrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Po odstawieniu symwastatyny, aktywność aminotransferaz u tych pacjentów zwykle wracała powoli do wartości sprzed leczenia.

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

Lek należy stosować ostrożnie u osób pijących znaczne ilości alkoholu.

Po zastosowaniu symwastatyny, podobnie jak i po zastosowaniu innych leków zmniejszających stężenie lipidów, obserwowano umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (mniej niż trzykrotnie powyżej górnej granicy wartości uznawanej za prawidłową). Zwiększenie to występowało wkrótce po rozpoczęciu leczenia symwastatyną, często było przemijające i nie towarzyszyły mu żadne dodatkowe objawy. Odstawienie leku nie było konieczne.

Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie podczas terapii długotrwałej, opisywano wyjątkowe przypadki śródmiąższowej choroby płuc (patrz punkt 4.8). Do jej objawów mogą należeć: duszność, suchy kaszel i pogorszenie stanu ogólnego (zmęczenie, utrata wagi ciała i gorączka). Jeśli zajdzie podejrzenie, że u chorego rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, leczenie statyną należy przerwać.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat

Skuteczność i bezpieczeństwo podawania symwastatyny u chorych w wieku 10-17 lat, z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną były oceniane w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem chłopców od II fazy wg. Tannera i dziewczynek miesiączkujących co najmniej od roku. Profil działań niepożądanych u pacjentów leczonych symwastatyną był generalnie zbliżony do obserwowanego w grupie otrzymującej placebo. W tej populacji chorych nie badano efektu dawek wyższych niż 40 mg/dobę. W tym ograniczonym, kontrolowanym badaniu nie wykazano mierzalnego wpływu na wzrost ani dojrzewanie płciowe nastoletnich

chłopców i dziewcząt, ani jakiegokolwiek wpływu na długość cyklu miesiączkowego u dziewcząt. (patrz par. 4.2, 4.8, i 5.1.) Nastoletnie dziewczęta powinny zostać poinformowane o konieczności stosowania odpowiednich środków zapobiegania ciąży w trakcie leczenia symwastatyną (patrz par. 4.3 i 4.6). U chorych poniżej 18 lat skuteczność i bezpieczeństwo leku nie były badane w okresie dłuższym niż 48 tygodni, nieznanym jest zatem długofalowy wpływ leczenia na dojrzewanie fizyczne, intelektualne i płciowe. Symwastatyna nie była badana u pacjentów w wieku poniżej 10 lat, dzieci przed okresem dojrzewania, ani u dziewcząt przed pierwszą miesiączką.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji zostały przeprowadzone wyłącznie u dorosłych

Interakcje farmakodynamiczne

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

Ryzyko miopatii, w tym również rhabdomyolizy, jest zwiększone w czasie jednoczesnego stosowania fibratów.

Ponadto, interakcja z gemfibrozylem powoduje zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu (patrz poniżej *Interakcje farmakokinetyczne* oraz punkty 4.2 i 4.4). Nie ma dowodów, że ryzyko wystąpienia miopatii podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny i fenofibratu jest większe niż łączne ryzyko stosowania każdego z tych produktów osobno. Nie ma dostępnych danych z zakresu farmakokinetyki i monitorowania bezpieczeństwa stosowania dotyczących innych fibratów.

Rzadkie przypadki miopatii/rhabdomyolizy wiązały się z jednoczesnym stosowaniem symwastatyny i niacyny w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

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

Interakcje międzylekowe związane z podwyższonym ryzykiem miopatii/rhabdomyolizy

substancje wchodzące w interakcje	zalecenia odnośnie przepisywania
<i>silne inhibitory CYP3A4:</i> Itrakonazol Ketokonazol Pozakonazol, flukonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna inhibitory proteaz HIV (np. nelfinawir) Nefazodon	przeciwwskazane w skojarzeniu z symwastatyną
Gemfibrozyl	unikać, a w razie konieczności nie przekraczać dawki symwastatyny 10 mg/dobę
Cyklosporyna Danazol inne fibraty (oprócz fenofibratu)	nie przekraczać dawki symwastatyny 10 mg/dobę

Amiodaron Werapamil	nie przekraczać dawki symwastatyny 20 mg/dobę
Diltiazem Amlodypina	nie przekraczać dawki symwastatyny 40 mg/dobę
Kwas fusydowy	Pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą. Należy rozważyć czasowe wstrzymanie podawania symwastatyny.
Sok grejpfrutowy	podczas przyjmowania symwastatyny unikać picia soku grejpfrutowego

Wpływ innych preparatów na symwastatynę

Interakcje dotyczące inhibitorów CYP3A4

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

Dlatego też, przeciwwskazane jest stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem.

Jeśli leczenie itrakonazolem, ketokonazolem, flukonazolem, pozakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną jest konieczne, należy podczas tego leczenia przerwać stosowanie symwastatyny. Ostrożnie należy stosować symwastatynę jednocześnie z 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 symwastatyną w większych dawkach (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dlatego też, u pacjentów otrzymujących jednocześnie cyklosporynę, dawki symwastatyny nie powinny być większe niż 10 mg na dobę. Mechanizm tej interakcji nie jest w pełni wyjaśniony. Wykazano że cyklosporyna zwiększa AUC inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Cyklosporyna zwiększa AUC kwasu symwastatyny przypuszczalnie częściowo na skutek hamowania CYP3A4.

Danazol

Jednoczesne stosowanie danazolu i większych dawek symwastatyny zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy (patrz punkty 4.2 i 4.4)

Gemfibrozyl

Gemfibrozyl zwiększa 1,9-krotnie wartość AUC kwasu symwastatyny prawdopodobnie w wyniku zahamowania szlaku glukuronidowego (patrz punkty 4.2 i 4.4)

Amiodaron

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się w czasie jednoczesnego stosowania amiodaronu i większych dawek symwastatyny (patrz punkt 4.4). W badaniu klinicznym miopatię

opisywano u 6% pacjentów przyjmujących symwastatynę 80 mg i amiodaron. W tym u chorych przyjmujących jednocześnie amiodaron dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę, chyba że kliniczne korzyści z tego leczenia przewyższają ryzyko miopatii i rabdomiolizy.

Blokery kanału wapniowego

- *Verapamil*

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się przy jednoczesnym stosowaniu werapamilu i symwastatyny w dawce 40 mg lub 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podawanie werapamilu doprowadziło do 2,3-krotnego wzrostu ekspozycji na kwas symwastatyny, przypuszczalnie częściowo z powodu zahamowania CYP3A4. W związku z tym u chorych przyjmujących jednocześnie werapamil dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę, chyba że kliniczne korzyści z tego leczenia przewyższają zwiększone ryzyko miopatii i rabdomiolizy.

- *Diltiazem*

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się przy jednoczesnym stosowaniu diltiazemu i symwastatyny w dawce 80 mg (patrz punkt 4.4). U pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg ryzyko miopatii nie zwiększało się pod wpływem jednoczesnego przyjmowania diltiazemu (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podawanie diltiazemu doprowadziło do 2,7-krotnego wzrostu ekspozycji na kwas symwastatyny, przypuszczalnie z powodu zahamowania CYP3A4. W związku z tym u chorych przyjmujących jednocześnie diltiazem dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 40 mg na dobę, chyba że kliniczne korzyści z tego leczenia przewyższają zwiększone ryzyko miopatii i rabdomiolizy.

- *Amlodypina*

Pacjenci leczeni amlodypiną przyjmujący jednocześnie symwastatynę w dawce 80 mg są zagrożeni zwiększonym ryzykiem miopatii. U pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg ryzyko miopatii nie zwiększało się pod wpływem jednoczesnego przyjmowania amlodypiny. W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podawanie amlodypiny doprowadziło do 1,6-krotnego wzrostu ekspozycji na kwas symwastatyny. W związku z tym u chorych przyjmujących jednocześnie amlodypinę dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 40 mg na dobę, chyba że kliniczne korzyści z tego leczenia przewyższają zwiększone ryzyko miopatii i rabdomiolizy.

Niacyna (kwas nikotynowy)

Obserwowano, że rzadkie przypadki miopatii/rabdomiolizy wiązały się z jednoczesnym stosowaniem symwastatyny i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenia lipidów (≥ 1 g/dobę). W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podanie symwastatyny 20 mg i kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu w pojedynczej dawce 2 g spowodowało niewielki wzrost AUC symwastatyny i kwasu symwastatyny oraz maksymalnego stężenia symwastatyny w osoczu (C_{max}).

Kwas fusydowy

Jednoczesne stosowanie kwasu fusydowego i statyn (w tym symwastatyny) może zwiększać ryzyko miopatii. Przy podawaniu z symwastatyną opisywano pojedyncze przypadki rabdomiolizy. Należy rozważyć możliwość czasowego odstawienia symwastatyny. W razie potrzeby takiego połączonego leczenia (symwastatyna + kwas fusydowy), pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą (patrz punkt 4.4).

Sok grejpfrutowy

Sok grejpfrutowy hamuje cytochrom P450 3A4. Jednoczesne stosowanie symwastatyny i picie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1 liter dziennie) powoduje 7-krotne zwiększenie

narażenia na kwas symwastatyny. Wypicie 240 ml soku grejpfrutowego rano i przyjęcie wieczorem symwastatyny powoduje 1,9-krotne zwiększenie narażenia. Należy unikać picia soku grejpfrutowego podczas leczenia symwastatyną.

Kolchicina

Są doniesienia o występowaniu miopatii przy jednoczesnym leczeniu kolchiciną i symwastatyną, dane na ten temat są jednak ograniczone.

Ryfampicyna

Ze względu na fakt, że ryfampicyna jest induktorem izozymu 3A4 P450, pacjenci długotrwale nią leczeni (np. z powodu gruźlicy) powinni okresowo kontrolować stężenie cholesterolu w osoczu. Celem zapewnienia oczekiwanej redukcji poziomu lipidów konieczne może być odpowiednie dostosowanie dawek symwastatyny. W badaniu farmakokinetycznym u zdrowych ochotników, przy stosowaniu jednocześnie z ryfampiciną pole pod krzywą stężenia w osoczu (AUC) dla kwasu symwastatyny zmniejszyło się o 93%.

Wpływ symwastatyny na farmakokinetykę innych leków

Symwastatyna nie wywiera hamującego działania na cytochrom P450 3A4. Nie powinna więc powodować zmian w osoczymym stężeniu substancji metabolizowanych przez cytochrom P450 3A4

Doustne leki przeciwzakrzepowe

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

Te same zasady obowiązują w razie zmiany dawki lub odstawienia symwastatyny. U chorych, którzy nie przyjmują antykoagulantów, stosowanie symwastatyny nie wiązało się z występowaniem krwawień ani zmian czasu protrombinowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie w czasie ciąży

Nie należy stosować symwastatyny w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych u kobiet ciężarnych. Obserwowano rzadkie przypadki występowania wad wrodzonych u dzieci, których matki w okresie ciąży leczone były inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Jednak, w analizie danych dotyczących około 200 ciężarnych, które były prospektywnie obserwowane w pierwszym trymestrze ciąży, a przyjmowały symwastatynę lub inny inhibitor reduktazy HMG-CoA o podobnej strukturze chemicznej, częstość występowania wad wrodzonych nie była większa od tej jaka występuje w ogólnej populacji. Liczba odnotowanych przypadków ciąży u kobiet przyjmujących symwastatynę była statystycznie

wystarczająca, aby wykluczyć 2,5-krotny lub większy wzrost występowania wad rozwojowych płodów wobec ogólnej częstości występowania. Chociaż nie ma dowodów świadczących, że przypadki wad wrodzonych u potomstwa pacjentów przyjmujących symwastatynę lub inny pokrewny inhibitor reduktazy HMG-CoA są różne od tych obserwowanych ogólnie w populacji, leczenie w okresie ciąży symwastatyną może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżyca jest chorobą przewlekłą i przerwanie leczenia zmniejszającego stężenie lipidów podczas ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii. Z tego względu, symwastatyna nie może być stosowana u kobiet w ciąży, u kobiet planujących ciążę w najbliższym czasie lub tych, u których podejrzewana jest ciąża. Leczenie symwastatyną należy przerwać w okresie trwania ciąży lub do czasu ustalenia czy pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3 and 5.3).

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Nie wiadomo, czy symwastatyna przenika do mleka kobiet. Ponieważ jednak wiele leków jest wydzielanych z mlekiem 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

Brak jest informacji dotyczących negatywnego wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Jednakże podczas prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn mechanicznych należy wziąć pod uwagę, że po zastosowaniu symwastatyny mogą wystąpić zawroty głowy, o czym donoszono po wprowadzeniu preparatu na rynek.

4.8 Działania niepożądane

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

W badaniu HPS (patrz punkt 5.1), w którym uczestniczyło 20 536 pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg na dobę (n = 10 269) lub placebo (n = 10 267), parametry bezpieczeństwa były porównywalne wśród pacjentów przyjmujących symwastatynę lub placebo, przez okres wynoszący średnio 5 lat obserwacji. Wskaźniki przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych były w tych grupach porównywalne (4,8% w grupie pacjentów leczonych symwastatyną, w porównaniu z 5,1% w grupie placebo). Częstość występowania miopatii była poniżej 0,1% (<0,1%) u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg. Zwiększenie aktywności aminotransferaz (więcej niż trzykrotnie powyżej górnej granicy uznanej za prawidłową, potwierdzone powtórным badaniem) wystąpiło u 0,21% pacjentów (n = 21) leczonych symwastatyną w dawce 40 mg, w porównaniu do 0,09% pacjentów (n = 9) otrzymujących placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano zgodnie z następującą klasyfikacją:

Bardzo często (>1/10), często (\geq 1/100, <1/10), niezbyt często (\geq 1/1000, < 1/100),

rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (nie można ustalić częstości na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: niedokrwistość.

Zaburzenia psychiczne:

Bardzo rzadko: bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

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

Bardzo rzadko: pogorszenie pamięci

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczk.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby

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.

*W badaniu klinicznym u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg/dobę miopatia występowała często w porównaniu z pacjentami leczonymi dawką 20 mg/dobę (odpowiednio 1,0% w porównaniu z 0,02%).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Rzadko: astenia

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

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

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

Podczas stosowania niektórych statyn opisywano następujące zdarzenia niepożądane:

- zaburzenia snu, między innymi bezsenność i koszmary senne
- zaburzenia seksualne
- depresja
- wyjątkowe przypadki choroby śródmiąższowej płuc, szczególnie podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież w wieku 10-17 lat

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

4.9 Przedawkowanie

Opisano kilka przypadków przedawkowania symwastatyny; przyjęta maksymalna dawka to 3,6 g.

U wszystkich pacjentów nastąpiło wyzdrowienie bez powikłań. Nie ma specyficznych metod leczenia w przypadku przedawkowania. Należy zastosować leczenie objawowe i inne wspomagające środki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A
Kod ATC: C10A A01

Po podaniu doustnym, symwastatyna, będąca nieaktywnym laktonem, jest hydrolizowana w wątrobie do odpowiedniego beta-hydroksykwasu, który jest inhibitorem reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Enzym ten katalizuje przemianę HMG-CoA w mewanonian. Jest to wczesny etap przemian prowadzących do powstawania cholesterolu. Ograniczenie tego procesu ma wpływ na szybkość syntezy cholesterolu.

Symwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia LDL-cholesterolu (LDL-C), zarówno w przypadkach gdy stężenie to jest podwyższone jak i prawidłowe. LDL składa się z protein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i jest katabolizowany głównie za pośrednictwem receptora LDL o bardzo wysokim powinowactwie. Mechanizm działania symwastatyny prowadzącego do zmniejszenia stężenia LDL może być wynikiem zarówno obniżenia stężenia cholesterolu VLDL (VLDL-C) jak i indukcji receptora LDL. Prowadzi to do zmniejszenia wytwarzania oraz zwiększonego katabolizmu LDL-C. W wyniku leczenia symwastatyną znacznie zmniejsza się stężenie apolipoproteiny B. Dodatkowo, symwastatyna powoduje niewielki wzrost stężenia HDL-C oraz zmniejszenie stężenia TG w osoczu. W wyniku tych działań stosunek całkowitego cholesterolu do HDL-C oraz LDL do HDL-C jest obniżony.

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

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

W porównaniu z placebo leczenie symwastatyną w dawce 40 mg/dobę w znacznym stopniu powodowało istotne zmniejszenie ryzyka śmierci z powodu wszystkich przyczyn (1 328 [12,9%] u pacjentów leczonych symwastatyną, w porównaniu z 1 507 [14,7%] u pacjentów otrzymujących placebo; p = 0,0003); powodowało zmniejszenie ryzyka zgonów wieńcowych o 18% (587 [5,7%] w porównaniu do 707 [6,9%]);

$p = 0,0005$; absolutne zmniejszenie ryzyka 1,2%). Zmniejszenie liczby zgonow z innych przyczyn niz dotyczace ukkladu naczyniowego nie osiagnelo poziomu istotnego statystycznie. Przyjmowanie symwastatyny zmniejszalo takze ryzyko wystapienia powaznych zdarzen wieńcowych (zlozony punkt koncowy skladajacy sie z zawału serca nie prowadzacego do zgonu lub zgonu z przyczyn wieńcowych) o 27% ($p < 0,0001$). Symwastatyna zmniejszala potrzebe wykonania procedury rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (w tym pomosty aortalno-wieńcowe lub przezskórna angioplastyka balonowa) i rewaskularyzacje naczyń obwodowych oraz naczyń innych niz wieńcowych, odpowiednio o 30% ($p < 0,0001$) i 16% ($p = 0,006$). Symwastatyna zmniejszala o 25% ($p < 0,0001$) ryzyko wystapienia udaru, a do 30% zmniejszala ryzyko udaru z powodu niedokrwienia ($p < 0,0001$). Dodatkowo, w podgrupie pacjentow z cukrzyca, symwastatyna zmniejszala ryzyko rozwoju powiklan ze strony duzych naczyń krwionośnych, koniecznosc wykonania rewaskularyzacji naczyń obwodowych (zabiegi chirurgiczne lub angioplastyka), koniecznosc wykonania amputacji konczyn lub czestość wystapienia owrzodzeń nog o 21% ($p = 0,0293$). Proporcjonalne zmniejszenie czestości zdarzeń bylo podobne w kazdej podgrupie badanych pacjentow, w tym rowniez u pacjentow, u ktorzych nie stwierdzono choroby wieńcowej, ale u ktorzych stwierdzono schorzenia naczyń mózgowych lub tetnic obwodowych, w grupie kobiet i mężczyzn majacych w momencie włączenia do badania mniej lub ponad 70 lat, z nadciśnieniem tetniczym lub bez oraz szczegolnie u pacjentow, u ktorzych w momencie włączenia do badania stężenie cholesterolu LDL bylo nizsze niz 3,0 mmol/l.

W badaniu 4S (ang. Scandinavian Simvastatin Survival Study), oceniono wplyw leczenia symwastatyna na śmiertelnosc całkowita u 4 444 pacjentow z chorobą naczyń wieńcowych, u ktorzych stężenie całkowitego cholesterolu w momencie rozpoczęcia badania zawieralo sie w przedziale 212 – 309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). W tym badaniu wieloosrodkowym, z randomizacją, prowadzonym na zasadzie podwojnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, pacjenci z dławicą piersiową lub, u ktorzych wcześniej wystapil zawał serca, otrzymywali leczenie zlozone z diety, standardowych lekow i podawano im symwastatynę w dawce 20 – 40 mg/dobę ($n = 2 221$) albo placebo ($n = 2 223$) przez okres wynoszący srednio 5,4 lat. Symwastatyna zmniejszyla ryzyko zgonu o 30% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 3,3%). Ryzyko śmierci z powodu choroby naczyń wieńcowych zostalo zredukowane o 42% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 3,5%). Symwastatyna zmniejszyla takze ryzyko wystapienia powaznych zdarzeń wieńcowych (zgon z powodu choroby wieńcowej wraz ze zweryfikowanym w trakcie hospitalizacji zawałem serca nie powodujacym śmierci) o 34%. Ponadto, symwastatyna w znaczącym stopniu (o 28%) zmniejszyla ryzyko wystapienia zakończonych śmiercią i nie powodujacych śmierci zdarzeń ze strony naczyń mózgowych (udar i przemijajace epizody niedokrwienia). Pomiedzy grupami nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy czestości występowania zgonow nie spowodowanych chorobami serca i naczyń.

W badaniu Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) oceniano wplyw leczenia symwastatyna w dawce 80 mg w porownaniu z leczeniem symwastatyna w dawce 20 mg (mediana okresu obserwacji 6,7 lat) na występowanie powaznych zdarzeń naczyniowych (zdefiniowanych jako zakończona zgonem choroba niedokrwienna serca, niezakończony zgonem zawał serca, zabieg rewaskularyzacji wieńcowej, niezakończony zgonem lub zakończony zgonem udar mózgu, lub zabieg rewaskularyzacji naczyń obwodowych) u 12064 pacjentow z zawałem serca w wywiadzie. Miedzy 2 ocenianymi grupami nie stwierdzono istotnej różnicy w czestości występowania powaznych zdarzeń naczyniowych; symwastatyna w dawce 20 mg ($n = 1533$; 25,7%) w porownaniu z symwastatyna w dawce 80 mg ($n = 1477$; 24,5%); RR (relative risk; ryzyko względne) 0,94, 95% CI (confidence interval; przedział ufności): 0,88 do 1,01. Bezwzględna różnica w zakresie LDL-C miedzy 2 ocenianymi grupami podczas badania wyniosla $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Profile bezpieczenstwa leku byly podobne w obu ocenianych grupach z wyjątkiem czestości występowania miopatii, która siegala 1,0% w grupie pacjentow leczonych symwastatyna w dawce 80 mg w porownaniu z 0,02% w grupie pacjentow leczonych dawką 20 mg. W okolo polowie tych przypadkow miopatia występowala w

pierwszym roku leczenia. Częstość występowania miopatii w każdym kolejnym roku leczenia wynosiła około 0,1%.

Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana hiperlipidemia

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

Badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat

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

Symwastatyna znacząco obniżała stężenie LDL-C, TG i Apo B w osoczu. Po 48 tygodniach wyniki były porównywalne z obserwowanymi po pierwszej fazie badania.

Po 24 tygodniach terapii, średnie stężenie LDL-C w grupie otrzymującej 40 mg symwastatyny na dobę wynosiło 124,9 mg/dl (zakres: 64,0- 289,0 mg/dl) w porównaniu z 207,8 mg/dl (zakres: 128,0-334,0 mg/dl) w grupie kontrolnej.

Po 24 tygodniach leczenia symwastatyną (w dawkach zwiększanych co 8 tygodni od 10 mg/dobę, przez 20 mg/dobę aż do 40 mg/dobę), lek obniżył średnie stężenie LDL-C o 36,8% (placebo: wzrost o 1,1% w porównaniu z poziomem wyjściowym), Apo B o 32,4% (placebo: 0,5%), a medianę stężenia TG - o 7,9% (placebo: 3,2 %) podwyższając przy tym średni poziom HDL-C o 8,3% (placebo: 3,6%). Odległe korzyści dla układu krążenia ze stosowania symwastatyny u dzieci z heFH nie są znane.

Skuteczność i bezpieczeństwo dawek wyższych niż 40 mg/dobę nie były badane w grupach dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Nie określono długookresowego wpływu leczenia symwastatyną dzieci na obniżenie w tej grupie chorobowości i śmiertelności w wieku dorosłym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Wchłanianie

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

Po doustnym podaniu symwastatyny, wchłanianie beta-hydroksykwasu do krążenia ogólnego było mniejsze niż 5% dawki. Maksymalne stężenie w osoczu aktywnego inhibitora jest

osiągane około 1 do 2 godzin po podaniu symwastatyny. Przyjęcie symwastatyny z posiłkiem nie wpływa na wchłanianie symwastatyny.

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

Dystrybucja

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

Wydalanie

Symwastatyna jest substratem dla CYP3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5). Głównymi metabolitami symwastatyny obecnymi w ludzkim osoczu są beta hydroksykwasy i inne cztery aktywne metabolity. Po podaniu doustnym znakowanej symwastatyny, w ciągu 96 godzin 13% dawki jest wydalone z moczem, a 60% z kałem. Zawartość leku wykryta w kale odpowiadała ilości wchłoniętych metabolitów, które zostały wydalone z żółcią oraz lekowi niewchłoniętemu. Po dożylnym podaniu metabolitu beta-hydroksykwasu, okres półtrwania wynosił przeciętnie 1,9 godzin. Przeciętnie tylko 0,3% dawki podanej dożylnie było wydalone w moczu 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 farmakologicznego działania symwastatyny.

Po podaniu maksymalnej tolerowanej dawki symwastatyny, zarówno u szczurów jak i królików, nie stwierdzono zniekształceń płodów, wpływu na płodność, funkcje rozrodcze lub rozwój noworodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana kukurydziana
Butylohydroksyanizol
Magnezu stearynian
Talk

Otoczka tabletki:

Hydroksypropyloceluloza
Hypromeloza
Dwutlenek tytanu (E171)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

- 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**
Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.
- 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56 lub 100 tabletek (blister PVC/PE/PVDC/Al)
50 tabletek (perforowany blister z pojedynczymi dawkami leku do użytku szpitalnego - blister PVC/PE/PVDC/Al)
100, 250, 300 lub 500 tabletek pakowanych w pojemniki z HDPE z zamknięciem polipropylenowym posiadającym zabezpieczenie przed otwarciem przez dziecko
Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w sprzedaży.
- 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**
Nie ma żadnych specjalnych wymagań.
- 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
EGIS PHARMACEUTICALS PLC
Keresztúri út 30-38,
H-1106 Budapeszt
WĘGRY
- 8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
- 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**
17.07.2010