

JM 2008-10-27

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SimvaHEXAL 5	5 mg, tabletki powlekane
SimvaHEXAL 10	10 mg, tabletki powlekane
SimvaHEXAL 20	20 mg, tabletki powlekane
SimvaHEXAL 30	30 mg, tabletki powlekane
SimvaHEXAL 40	40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, lub 40 mg symwastatyny (*Simvastatinum*).

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna

SimvaHEXAL 5:	47,6 mg laktozy jednowodnej
SimvaHEXAL 10:	95,2 mg laktozy jednowodnej
SimvaHEXAL 20:	190 mg laktozy jednowodnej
SimvaHEXAL 30:	286 mg laktozy jednowodnej
SimvaHEXAL 40:	381 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

<i>SimvaHEXAL 5:</i>	żółta, owalna, wypukła tabletkę powlekana z nacięciem, oznakowana SIM 5 na jednej stronie.
<i>SimvaHEXAL 10:</i>	bladoróżowa, owalna, wypukła tabletkę powlekana z nacięciem, oznakowana SIM 10 na jednej stronie.
<i>SimvaHEXAL 20:</i>	pomarańczowa, owalna, wypukła tabletkę powlekana z nacięciem, oznakowana SIM 20 na jednej stronie.
<i>SimvaHEXAL 30:</i>	biała, owalna, wypukła tabletkę powlekana z nacięciem, oznakowana SIM 30 na jednej stronie.
<i>SimvaHEXAL 40:</i>	różowa, owalna, wypukła tabletkę powlekana z nacięciem, oznakowana SIM 40 na jednej stronie.

Każdą tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**4.1 Wskazania do stosowania****Hipercholesterolemia**

Leczenie hipercholesterolemii pierwotnej lub złożonej dyslipidemii, jako uzupełnienie diety, gdy dieta i inne metody postępowania nefarmakologicznego (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) są niewystarczające.

Leczenie rodzinnej hipercholesterolemii homozygotycznej, jako uzupełnienie diety i innego leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. aferezy LDL) lub gdy metody te są niewłaściwe.

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

Zmniejszenie umieralności i zachorowalności na choroby serca i naczyń u pacjentów z objawową miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycą, z prawidłowym lub zwiększonym stężeniem cholesterolu, jako leczenie wspomagające, mające na celu skorygowanie innych czynników ryzyka i uzupełnienie innej terapii zapobiegającej chorobom serca (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zakres dawkowania doustnego wynosi od 5 do 80 mg na dobę jednorazowo, wieczorem.

W razie konieczności dawkę należy korygować w odstępach co najmniej 4 tygodni do maksymalnej pojedynczej dawki dobowej 80 mg przyjmowanej wieczorem.

Dawkę 60 mg i 80 mg zaleca się tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych.

Hipercholesterolemia:

Pacjent powinien stosować standardową dietę niskocholesterolową i kontynuować ją w okresie leczenia symwastatyną. Dawka początkowa wynosi zazwyczaj od 10 do 20 mg na dobę, przyjmowana jednorazowo wieczorem. U pacjentów, u których konieczne jest znaczne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL (powyżej 45%), dawka początkowa może wynosić od 20 do 40 mg na dobę w dawce jednorazowej przyjmowanej wieczorem. W razie potrzeby dawkę należy zwiększać według zasad opisanych powyżej.

Rodzinna hipercholesterolemia homozygotyczna

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych, zalecana dawka symwastatyny wynosi 40 mg na dobę w jednorazowej dawce wieczorem lub 80 mg na dobę w trzech dawkach podzielonych: 20 mg rano, 20 mg w porze obiadowej i 40 mg wieczorem. W tej grupie pacjentów symwastatynę należy stosować jako leczenie uzupełniające jednocześnie z innymi metodami zmniejszającymi stężenie lipidów (np. aferezą LDL) lub wtedy, gdy metody te są niedostępne.

Zapobieganie chorobom serca i naczyń

U pacjentów z dużym ryzykiem choroby wieńcowej serca (ang. CHD) z hiperlipidemią lub bez hiperlipidemii zazwyczaj stosuje się od 20 do 40 mg symwastatyny na dobę w pojedynczej dawce przyjmowanej wieczorem. Leczenie farmakologiczne można rozpocząć jednocześnie z dietą i ćwiczeniami fizycznymi. Jeśli konieczna jest korekta dawkowania, należy postępować według zasad opisanych powyżej.

Leczenie skojarzone:

Symwastatyna jest skuteczna w monoterapii i w leczeniu skojarzonym z lekami wiążącymi kwasy żółciowe. Symwastatynę należy przyjmować na dwie godziny przed przyjęciem leku wiążącego kwasy żółciowe lub po upływie co najmniej czterech godzin po jego podaniu.

U pacjentów otrzymujących cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl, inne fibraty (poza fenofibratem) lub niacynę w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę), dawka jednocześnie podawanej symwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg na dobę.

U pacjentów przyjmujących amiodaron lub werapamil jednocześnie z symwastatyną, dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.5).

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek:

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) należy starannie rozważyć stosowanie dawki dobowej większej niż 10 mg i w razie konieczności stosować ją ostrożnie.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

Dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat)

Ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności preparatu u dzieci, nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na symwastatynę lub na 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 stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 (np. itrakonazolu, ketokonazolu, inhibitorów proteazy HIV, erytromycyny, klaritromycyny, 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 mięśni, tkliwością uciskową lub osłabieniem mięśni oraz zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK), 10-krotnie przekraczającej górną granicę wartości uznanych za prawidłowe. Miopatia czasami przybiera postać rabdomiolizy z ostrą niewydolnością nerek spowodowaną mioglobinurią lub bez niej, w bardzo rzadkich przypadkach ze skutkiem śmiertelnym. Ryzyko miopatii zwiększa się przy dużej aktywności inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy jest zależne od dawki. W badaniach klinicznych, w których pacjentów ściśle monitorowano i wykluczono pewne leki mogące wchodzić w interakcje z symwastatyną, częstość występowania wynosiła w przybliżeniu 0,03% przy dawce 20 mg, 0,08% przy dawce 40 mg i 0,4% przy dawce 80 mg.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej (CK)

Aktywności kinazy kreatynowej nie należy oznaczać po forsownym wysiłku lub gdy istnieje inna prawdopodobna przyczyna zwiększonej aktywności enzymu, gdyż utrudnia to interpretację wyniku. W przypadku, gdy aktywność CK znacząco przewyższa wartości uznane za prawidłowe (ponad 5 razy), pomiar należy powtórzyć po upływie 5 do 7 dni dla potwierdzenia wyniku.

Przed rozpoczęciem leczenia

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy. W celu wyznaczenia referencyjnej aktywności wyjściowej, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć aktywność CK u następujących pacjentów:

- w podeszłym wieku (powyżej 70 lat),
- z zaburzoną czynnością nerek,
- z niewyównaną niedoczynnością tarczycy,
- z dziedzicznymi chorobami mięśni w wywiadzie (również rodzinnym),
- u których podanie statyn lub fibratów spowodowało wystąpienie działań niepożądanych ze strony mięśni,
- nadużywających alkoholu.

W takich przypadkach należy rozważyć stosunek ryzyka terapii do możliwych korzyści. Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów. Jeśli u pacjenta wystąpiły wcześniej zaburzenia mięśni spowodowane stosowaniem fibratu lub statyny, leczenie innym preparatem z tych grup należy rozpoczynać ostrożnie. Leczenia nie należy rozpoczynać w przypadku, gdy wyjściowa aktywność CK ponad 5 razy przekracza górną granicę wartości uznanych za prawidłowe.

Podczas leczenia

Jeśli u pacjenta leczonego statynami wystąpi ból, osłabienie lub skurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Leczenie należy przerwać, jeśli aktywność enzymu (przy braku intensywnego wysiłku) jest znacznie zwiększona (ponad 5 razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe). Przerwanie leczenia należy również rozważyć w przypadku, gdy objawy mięśniowe są ciężkie i stają się przyczyną codziennego dyskomfortu, nawet jeśli aktywność CK jest mniejsza niż 5-krotna górna wartość z zakresu uznanego za prawidłowy. W razie podejrzenia miopatii z jakiegokolwiek innej przyczyny, leczenie należy przerwać.

Jeśli objawy ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć wznowienie leczenia symwastatyną lub rozpoczęcie leczenia inną statyną. Zaleca się wtedy zastosowanie najmniejszej dawki preparatu i staranne kontrolowanie stanu zdrowia pacjenta.

Leczenie symwastatyną należy czasowo przerwać na kilka dni przed planowanym dużym zabiegiem chirurgicznym lub w przypadku nagłych zdarzeń wymagających podjęcia internistycznego lub chirurgicznego.

Postępowanie zmierzające do zmniejszenia ryzyka miopatii wywołanego interakcjami z lekami (patrz również punkt 4.5)

Ryzyko miopatii i rhabdomyolizy zwiększa się istotnie w przypadku jednoczesnego stosowania symwastatyny i silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 (takich, jak itraconazol, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV, nefazodon), a także gemfibrozylu, cyklosporyny i danazolu (patrz punkt 4.2).

Ryzyko miopatii i rhabdomyolizy jest również zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania dużych dawek symwastatyny i innych fibratów, niacyny w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę), amiodaronu lub werapamilu (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.5). Nieznacznie zwiększone ryzyko wiąże się ze skojarzonym stosowaniem diltiazemu i symwastatyny w dawce 80 mg. Brak danych dotyczących dawki 60 mg.

Z tego względu jednoczesne stosowanie symwastatyny z itraconazolem, ketokonazolem, inhibitorami proteazy HIV, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, i nefazodonom jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i punkt 4.5). Jeśli leczenie itraconazolem, ketokonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną jest konieczne, stosowanie symwastatyny należy na ten czas przerwać. Ponadto zaleca się ostrożność w przypadku skojarzonego leczenia symwastatyną i słabszymi inhibitorami CYP3A4: cyklosporyną, werapamilem, diltiazemem (patrz punkt 4.2 i punkt 4.5). Podczas leczenia symwastatyną należy unikać picia soku grejpfrutowego.

Nie należy stosować symwastatyny w dawce większej niż 10 mg na dobę u pacjentów otrzymujących jednocześnie cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl lub niacynę w dawce zmniejszającej stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę). Należy unikać skojarzonego stosowania symwastatyny i gemfibrozylu, jeśli korzyść takiego połączenia nie przeważa nad zagrożeniami. Należy starannie rozważyć korzyść ze skojarzonego leczenia symwastatyną w dawce 10 mg na dobę z innymi fibratami (poza fenofibratem), niacyną, cyklosporyną lub danazolem, w stosunku do ryzyka wynikającego z takiego skojarzenia (patrz punkt 4.2 i punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność zalecając jednoczesne stosowanie fenofibratu i symwastatyny, gdyż każdy z tych preparatów stosowany w monoterapii może powodować miopatię. Należy unikać skojarzonego stosowania symwastatyny w dawkach większych niż 20 mg na dobę i amiodaronu lub werapamilu, chyba że kliniczne korzyści przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii (patrz punkt 4.2 i punkt 4.5)

Działanie na wątrobę

W badaniach klinicznych u kilku dorosłych pacjentów leczonych symwastatyną stwierdzono utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (przekraczające ponad 3 razy górną granicę wartości uznanych za prawidłowe). Po przerwaniu lub zaprzestaniu leczenia aktywność aminotransferaz zazwyczaj powracała powoli do wartości sprzed leczenia.

Zaleca się wykonanie badań czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem stosowania symwastatyny, a następnie gdy będzie to wskazane klinicznie. U pacjentów, u których dawkę zwiększa się do 60 mg lub 80 mg należy wykonać dodatkowe badanie przed zwiększeniem dawki leku, po trzech miesiącach od zwiększenia dawki do 60 mg lub 80 mg, a następnie okresowo (np. co pół roku) przez pierwszy rok leczenia. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Należy u nich niezwłocznie powtórzyć badania, a następnie przeprowadzać je częściej. Jeżeli aktywność aminotransferaz wykazuje tendencję do wzrostu,

zwłaszcza jeśli osiągnie wartość 3-krotnie przekraczającą górną granicę wartości uznanych za prawidłowe i będzie się utrzymywać, symwastatynę należy odstawić.

Preparat należy stosować ostrożnie u pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu.

Podobnie jak w przypadku innych preparatów zmniejszających stężenie lipidów, leczenie symwastatyną powodowało umiarkowane (mniej niż 3-krotne) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te pojawiały się wkrótce po rozpoczęciu leczenia symwastatyną, były przemijające, bezobjawowe i nie wymagały odstawienia preparatu.

Substancja pomocnicza

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 lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Interakcje z lekami zmniejszającymi stężenie lipidów, które stosowane w monoterapii mogą powodować miopatię

Ryzyko miopatii, łącznie z rabdomiolizą, zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny z fibratami i niacyną (kwasem nikotynowym) w dawce dobowej co najmniej 1 g. Ponadto stężenie symwastatyny w osoczu zwiększa się na skutek interakcji farmakokinetycznej z gemfibrozylem (patrz niżej *Interakcje farmakokinetyczne* oraz punkt 4.2 i punkt 4.4). Nie dowiedziono większego ryzyka miopatii w przypadku skojarzonego leczenia symwastatyną i fenofibratem, niż łączne ryzyko dla każdego z preparatów stosowanych w monoterapii. Brak odpowiednich danych dotyczących monitorowania bezpieczeństwa i farmakokinetyki innych fibratów.

Interakcje farmakokinetyczne

Zalecenia dotyczące przepisywania leków wchodzących w interakcje z symwastatyną podsumowano w poniższej tabeli (dalsze szczegóły znajdują się w tekście: patrz również punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Interakcje lekowe związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia miopatii i rabdomiolizy

Lek wchodzący w interakcje	Zalecenia dotyczące przepisywania
<i>Silne inhibitory CYP3A4:</i> Itrakonazol Ketokonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy HIV Nefazodon	Stosowanie z symwastatyną przeciwwskazane
Gemfibrozyl	Należy unikać, ale w razie konieczności nie przekraczać dawki 10 mg symwastatyny na dobę
Cyklosporyna Danazol Inne fibraty (poza fenofibratem) Niacyna (≥ 1 g/dobę)	Nie przekraczać dawki 10 mg symwastatyny na dobę
Amiodaron Werapamil	Nie przekraczać dawki 20 mg symwastatyny na dobę
Diltiazem	Nie przekraczać dawki 40 mg symwastatyny
Sok grejpfrutowy	Unikać picia soku grejpfrutowego podczas leczenia symwastatyną

*Wpływ innych produktów leczniczych na symwastatynę
Interakcje dotyczące CYP3A4*

Symwastatyna jest substratem cytochromu P 450 3A4. Podczas leczenia symwastatyną silne inhibitory cytochromu P 450 3A4 zwiększają ryzyko miopatii i rabdomiolizy przez zwiększenie aktywności inhibitora reduktazy HMG-CoA w osoczu. Do takich inhibitorów należą itrakonazol, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV i nefazodon. Jednoczesne stosowanie itrakonazolu zwiększało ponad 10 razy, a telitromycyny 11 razy ekspozycję na kwas symwastatyny (aktywny metabolit beta-hydroksykwas).

Dlatego jednoczesne stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, inhibitorami proteazy HIV, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonom jest przeciwwskazane. Jeśli leczenie itrakonazolem, ketokonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną jest konieczne, stosowanie symwastatyny należy na ten czas przerwać. Ponadto zaleca się ostrożność w przypadku skojarzonego leczenia symwastatyną i słabszymi inhibitorami CYP3A4: cyklosporyną, werapamil, diltiazemem (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4).

Cyklosporyna

Ryzyko miopatii i (lub) rabdomiolizy jest zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny i symwastatyny, zwłaszcza w większych dawkach (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4). Dlatego u pacjentów leczonych cyklosporyną dawka dobową stosowanej jednocześnie symwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg. Choć mechanizm nie został w pełni poznany, cyklosporyna zwiększa wartość AUC kwasu symwastatyny, przypuszczalnie częściowo na skutek hamowania enzymu CYP3A4.

Danazol

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się w przypadku jednoczesnego stosowania danazolu i symwastatyny w większych dawkach (patrz punkt 4.2 oraz punkt 4.4).

Gemfibrozyl

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

Amiodaron i werapamil

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy jest większe w przypadku jednoczesnego stosowania amiodaronu lub werapamilu i większych dawek symwastatyny (patrz punkt 4.4). W trwającym badaniu klinicznym miopatia wystąpiła u 6% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron.

Analiza dostępnych wyników badań klinicznych wykazała około 1% częstość występowania miopatii u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg lub 80 mg oraz werapamil. W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne stosowanie werapamilu powodowało 2,3-krotne zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny, częściowo prawdopodobnie w wyniku hamowania CYP3A4. Dlatego u pacjentów przyjmujących jednocześnie amiodaron lub werapamil dobową dawkę symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg, chyba że przewidywana korzyść przeważa nad zwiększonym ryzykiem miopatii i rabdomiolizy.

Diltiazem

Analiza dostępnych wyników badań klinicznych wykazała 1% częstość występowania miopatii u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i diltiazem. U pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg jednoczesne podanie diltiazemu nie zwiększyło ryzyka miopatii (patrz punkt 4.4).

W badaniu farmakokinetyki jednoczesne podawanie diltiazemu powodowało 2,7-krotne zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny, częściowo prawdopodobnie w wyniku hamowania CYP3A4. Dlatego u pacjentów przyjmujących jednocześnie diltiazem dobową dawkę symwastatyny nie powinna przekraczać 40 mg, chyba że przewidywana korzyść przeważa nad zwiększonym ryzykiem miopatii i rabdomiolizy.

Sok grejpfrutowy

Sok grejpfrutowy hamuje cytochrom P 450 3A4. Jednoczesne stosowanie symwastatyny i picie dużych ilości soku grapefruitowego (powyżej 1 litra dziennie) powodowało 7-krotne zwiększenie ekspozycji na kwas symwastatyny. Wypicie rano 240 ml soku grapefruitowego i zażycie symwastatyny wieczorem również powodowało 1,9-krotne zwiększenie ekspozycji. Należy więc unikać picia soku grejpfrutowego podczas leczenia symwastatyną.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

W dwóch badaniach klinicznych, z których jedno prowadzono u zdrowych ochotników, a drugie u pacjentów z hipercholesterolemią, symwastatyna w dobowej dawce od 20 do 40 mg umiarkowanie nasilała działanie leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryn. Czas protrombinowy, przedstawiany jako międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (ang. INR – *International Normalized Ratio*) zwiększał się z wartości wyjściowej 1,7 do 1,8 w grupie ochotników i z 2,6 do 3,4 w grupie pacjentów. Informowano o bardzo rzadkich przypadkach zwiększenia wartości INR. U pacjentów przyjmujących kumarynowe leki przeciwzakrzepowe czas protrombinowy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną i często powtarzać pomiary na początku leczenia w celu upewnienia się, czy nie występują znaczące zmiany tego parametru. Po osiągnięciu stabilnych wartości czasu protrombinowego pomiary można powtarzać w odstępach czasu zalecanych u pacjentów leczonych kumaryną. Powyższą procedurę należy powtórzyć przy zmianie dawki symwastatyny lub jej odstawieniu. Symwastatyna nie wywoływała krwawień lub zmiany wartości czasu protrombinowego u pacjentów, którzy nie przyjmowali leków przeciwzakrzepowych.

Działanie symwastatyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Symwastatyna nie hamuje cytochromu P450 3A4, więc nie powinna wpływać na stężenie w osoczu innych substancji metabolizowanych przez ten cytochrom.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

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

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania symwastatyny i 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 w pierwszym trymestrze symwastatynę lub inny pokrewny inhibitor reduktazy HMG-CoA wykazała, że częstość występowania wad wrodzonych była porównywalna do obserwowanej w normalnej populacji. Ta ilość przypadków była wystarczająca dla statystycznej oceny i wykluczenia 2,5-krotnie większej częstości występowania wad wrodzonych niż częstość wyjściowa.

Chociaż nie ma dowodu na to, że częstość występowania wad rozwojowych 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 – prekursora biosyntezy cholesterolu. Miażdżycą jest procesem przewlekłym, dlatego odstawienie leków zmniejszających stężenie lipidów podczas ciąży powinno mieć niewielki wpływ na długotrwałe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią. Z tego względu stosowanie symwastatyny u kobiet w ciąży, usiłujących zajść w ciążę lub podejrzewających, że są w ciąży, jest przeciwwskazane. Leczenie symwastatyną należy wstrzymać na czas trwania ciąży lub do czasu jej wykluczenia (patrz punkt 4.3).

Laktacja

Nie wiadomo czy symwastatyna lub jej metabolity przenikają do pokarmu kobiecego. Ponieważ wiele leków przenika do mleka kobiecego, a symwastatyna może powodować poważne działania niepożądane u niemowląt, kobiety leczone symwastatyną nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Symwastatyna nie wywiera lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność kierowania pojazdami i obsługi maszyn. Jednak należy pamiętać o rzadkich przypadkach zawrotów głowy, które zgłaszano po wprowadzeniu symwastatyny na rynek.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych, które zgłaszano podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu symwastatyny na rynek, uszeregowano w oparciu o dane z obszernych, długotrwałych, kontrolowanych placebo badań klinicznych, obejmujących badania HPS i 4S z udziałem, odpowiednio, 20 536 i 4 444 pacjentów (patrz punkt 5.1).

W badaniu HPS odnotowano tylko ciężkie działania niepożądane oraz mialgię i zwiększoną aktywność aminotransferaz i CK w surowicy. W badaniu 4S zanotowano wszystkie wymienione poniżej działania niepożądane. Przypadki, gdy działania niepożądane związane z zastosowaniem symwastatyny występowały rzadziej lub z częstością zbliżoną do grupy placebo, a raporty ze zgłoszeń spontanicznych podawały podobny związek przyczynowy, zakwalifikowano jako „rzadkie”.

W badaniu HPS (patrz punkt 5.1) obejmującym 20 536 pacjentów, którym podawano symwastatynę w dawce dobowej 40 mg (n=10 269) lub placebo (n=10 267), profile bezpieczeństwa w obydwu grupach uzyskiwane w ciągu około 5 lat trwania badania były porównywalne. Ilość wypadków przerwania leczenia, spowodowanego wystąpieniem działań niepożądanych, była porównywalna (4,8% u pacjentów leczonych symwastatyną w porównaniu do 5,1% u pacjentów otrzymujących placebo). Częstość występowania miopatii u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg była mniejsza niż 0,1%. Zwiększona aktywność aminotransferaz (ponadtrzykrotna, potwierdzona powtórным badaniem) występowała u 0,21% (n=21) pacjentów leczonych symwastatyną w porównaniu z 0,09% (n=9) pacjentów otrzymujących placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych została uszeregowana następująco:
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), łącznie z pojedynczymi przypadkami.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: niedokrwistość

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: zaparcie, ból brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: Zapalenie wątroby i (lub) żółtaczka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka, świąd, łysienie

Zaburzenia mięśni, tkanki łącznej i kości

Rzadko: miopatia, rhabdmioliza (patrz punkt 4.4), ból mięśni, skurcze mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: astenia

W rzadkich przypadkach opisywano zespół rzekomej nadwrażliwości z towarzyszącymi mu objawami: obrzękiem naczyniowym, zespołem toczniopodobnym, polimialgią reumatyczną, zapaleniem skórno-mięśniowym, zapaleniem naczyń, małopłytkowością, eozynofilią, przyspieszonym

OB, zapaleniem stawów i bólami stawów, pokrzywką, nadwrażliwością na światło, gorączką, zaczerwienieniem skóry, dusznością i złym samopoczuciem.

Badania

Rzadko: zwiększona aktywność aminotransferaz (alaninowej ALAT, asparaginianowej AspAT, gamma-glutamylotransferazy γ -GT) w surowicy (patrz punkt 4.4), zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej i kinazy kreatynowej CK (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Do tej pory opisano nieliczne przypadki przedawkowania. Najwyższa przyjęta dawka wynosiła 3,6 g. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia bez istotnych następstw.

Nie ma specyficznych metod leczenia przedawkowania symwastatyny. Należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA

Kod ATC: C10AA01

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

Wykazano, że symwastatyna zmniejsza zarówno prawidłowe, jak i zwiększone stężenie cholesterolu LDL. LDL powstają z lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) i są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptora o wysokim powinowactwie do LDL. Mechanizm działania symwastatyny prowadzącego do zmniejszenia stężenia LDL może obejmować zarówno zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji VLDL, jak i pobudzenia receptora LDL, co prowadzi do zmniejszonego wytwarzania i nasilonego usuwania cholesterolu LDL. Leczenie symwastatyną znacząco zmniejsza również stężenie apolipoproteiny B. Ponadto symwastatyna umiarkowanie zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL i zmniejsza stężenie triglicerydów w osoczu. W wyniku tych działań zmniejsza się stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL oraz cholesterolu LDL do HDL.

Duże ryzyko powstania choroby wieńcowej serca lub istniejąca choroba wieńcowa serca

W badaniu HPS (*Heart Protection Study*) oceniano efekty leczenia symwastatyną u 20 536 pacjentów w wieku od 40 do 80 lat, z hiperlipidemią lub bez hiperlipidemii, z chorobą wieńcową, inną zarostową chorobą naczyń lub z cukrzycą. W badaniu tym, trwającym około 5 lat, 10 269 pacjentów leczono symwastatyną w dobowej dawce 40 mg, a 10 267 pacjentów otrzymywało placebo. Na początku badania stężenie cholesterolu LDL u 6793 pacjentów (33%) miało wartość poniżej 116 mg/dl, u 5063 pacjentów (25%) było w zakresie 116–135 mg/dl, a pacjentów 8680 pacjentów (42%) miało wartości powyżej 135 mg/dl.

Symwastatyna w dawce dobowej 40 mg w porównaniu z placebo w znaczącym stopniu zmniejszała ryzyko zgonów ze wszystkich przyczyn (1328 [12,9%] u pacjentów leczonych symwastatyną vs. 1507 [14,7%] u pacjentów otrzymujących placebo; $p=0,0003$), dzięki 18% redukcji wskaźnika zgonów z przyczyn wieńcowych (587 [5,7%] vs. 707 [6,9%]; $p=0,0005$; bezwzględna redukcja ryzyka 1,2%). Zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn pozanaczyniowych nie było istotne statystycznie. Symwastatyna zmniejszała ponadto o 27% ($p < 0,0001$) ryzyko poważnych zdarzeń wieńcowych (na złożony punkt końcowy składały się zgony z przyczyn wieńcowych i zawał mięśnia sercowego bez zgonu). Zmniejszała również konieczność zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (w tym pomostowania naczyń wieńcowych lub przeszkronej angioplastyki) oraz rewaskularyzacji obwodowych i innych niż wieńcowa naczynia, odpowiednio, 30% ($p < 0,0001$) i 16% ($p=0,006$). Symwastatyna zmniejszała o 25% ($p < 0,0001$) ryzyko udaru dzięki 30% redukcji ryzyka udaru niedokrwinnego ($p < 0,0001$). Dodatkowo, w podgrupie pacjentów z cukrzycą, symwastatyna zmniejszała o 21% ($p=0,0293$) ryzyko powikłań ze strony dużych naczyń, łącznie z zabiegami

rewaskularyzacji naczyń obwodowych (zabieg chirurgiczny lub angioplastyka), amputacji kończyn czy owrzodzenia nóg. Zmniejszenie liczby zdarzeń było zbliżone w każdej z badanych grup pacjentów, łącznie z pacjentami bez choroby wieńcowej, ale z chorobą naczyń mózgowych lub obwodowych, mężczyznami i kobietami, pacjentami w wieku poniżej i powyżej 70 lat w chwili przystępowania do badania, z nadciśnieniem i bez nadciśnienia tętniczego krwi i, co ważne, z wyjściowym stężeniem cholesterolu LDL poniżej 3,0 mmol/l.

W badaniu 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) oceniano wpływ leczenia symwastatyną na całkowitą umieralność u 4444 pacjentów z chorobą wieńcową i z wyjściowym stężeniem cholesterolu całkowitego od 212 do 309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l).

W tym trwającym średnio około 4,5 roku randomizowanym, wielośrodkowym kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, pacjenci z dławicą piersiową lub po przebytych zawał mięśnia sercowego stosowali dietę, otrzymywali standardowe leki i albo symwastatynę w dawce dobowej od 20 do 40 mg (n= 2221), albo placebo (n=2223). Symwastatyna zmniejszyła ryzyko zgonów ogółem o 30% (bezwzględna redukcja ryzyka 3,3%). Ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej zmniejszyło się o 42% (bezwzględna redukcja ryzyka 3,5%). Symwastatyna zmniejszała również ryzyko poważnych zdarzeń wieńcowych (zgony z powodu choroby wieńcowej i zawał mięśnia sercowego bez zgonu, potwierdzony w trakcie hospitalizacji i niemy) o 34%. Ponadto symwastatyna znacząco zmniejszała (o 28%) ryzyko śmiertelnych i nie zakończonych zgonem epizodów niedokrwienych mózgu (udarów i przemijających epizodów niedokrwienia). Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w częstości występowania zgonów nie związanych z układem krążenia.

Hipercholesterolemia pierwotna i złożona hiperlipidemia

W badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania symwastatyny w dawkach dobowych 10 mg, 20 mg, 40 mg i 80 mg u pacjentów z hipercholesterolemią, średnie zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL wyniosło, odpowiednio, 30, 38, 41 i 47%.

W badaniach z udziałem pacjentów ze złożoną (mieszaną) hiperlipidemią, leczonych symwastatyną w dawkach dobowych 40 mg i 80 mg, mediana zmniejszenia stężenia triglicerydów wynosiła 28% i 33% (w porównaniu do 2% dla grupy placebo), a średnie zwiększenie stężenia cholesterolu HDL wyniosło, odpowiednio, 13% i 16% (placebo: 3%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Symwastatyna jest nieaktywnym laktone, który łatwo ulega *in vivo* hydrolizie do odpowiedniego beta-hydroksykwasu, silnego inhibitora reduktazy HMG-CoA. Hydroliza zachodzi głównie w wątrobie, a jej szybkość w ludzkim osoczu jest bardzo mała.

Wchłanianie:

Symwastatyna dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego i ulega znacznemu metabolizmowi pierwszego przejścia przez wątrobę. Wychwyt wątrobowy zależy od przepływu krwi przez wątrobę. Wątroba jest podstawowym miejscem działania aktywnej formy symwastatyny. Po doustnym podaniu symwastatyny mniej niż 5% podanej dawki osiąga krążenie w postaci beta-hydroksykwasu. Aktywne inhibitory osiągają maksymalne stężenie w osoczu po około 1 do 2 godzin od podania symwastatyny. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na wchłanianie leku.

Farmakokinetyka po jednorazowym i wielokrotnym podaniu symwastatyny nie wykazała gromadzenia leku po podaniu wielokrotnym.

Dystrybucja:

Symwastatyna i jej aktywne metabolity wiążą się z białkami osocza w ponad 95%.

Eliminacja:

Symwastatyna jest substratem dla CYP3A4 (patrz punkt 4.3 i punkt 4.5). Głównymi metabolitami symwastatyny, obecnymi w ludzkim osoczu, są beta-hydroksykwas oraz cztery dodatkowe aktywne związki. Po podaniu doustnym znakowanej symwastatyny, w ciągu 96 godzin 13% radioizotopu wydalone było z moczem, a 60% z kałem. Radioizotop wykrywany w kale odpowiada ilości wchłoniętych metabolitów wydalanych z żółcią i leku w postaci nie zmienionej. Okres półtrwania

beta-hydroksykwasu po podaniu dożylnym wynosił średnio 1,9 godziny. Średnio jedynie 0,3% dawki dożylniej wydalane jest z moczem w postaci inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W oparciu o konwencjonalne badania na zwierzętach, dotyczące farmakodynamiki, toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, genotoksyczności i rakotwórczości, nie stwierdzono innego zagrożenia dla pacjenta ponad to, którego można oczekiwać na podstawie mechanizmu farmakologicznego działania symwastatyny. Przy zastosowaniu największych tolerowanych dawek zarówno u szczurów, jak i u królików, symwastatyna nie powodowała wad rozwojowych u płodów, nie wpływała na płodność i czynności reprodukcyjne ani na rozwój pourodzeniowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki: skrobia żelowana, laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, butylohydroksyanizol (E 320), kwas askorbowy (E 300), kwas cytrynowy jednowodny (E330), magnezu stearynian.

Otoczka: hypromeloza, talk, tytanu dwutlenek (E 171).

Dodatkowo w tabletkach 5 mg: żelaza tlenek żółty (E 172)

Dodatkowo w tabletkach 10 mg i 20 mg: żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek żółty (E 172)

Dodatkowo w tabletkach 40 mg: żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Blister

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Blistry przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Pojemnik

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (Al/PVC)

Wielkości opakowań: 10, 20, 28, 30, 40, 49, 50, 50 x 1, 85, 90, 98 i 100 tabletek powlekanych.

Pojemnik polietylenowy z nakrętką

Wielkości opakowań: 10, 20, 28, 30, 40, 50, 84, 90, 100 i 250 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań będą dostępne na rynku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10,

6250 Kundl, Austria

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

SimvaHEXAL 5 Pozwolenie nr: 12488

SimvaHEXAL 10 Pozwolenie nr: 12489
SimvaHEXAL 20 Pozwolenie nr: 12490
SimvaHEXAL 30 Pozwolenie nr: 12491
SimvaHEXAL 40 Pozwolenie nr: 12492

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

04.10.2006

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

2008 -12- 17