

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simvalip 10 mg, tabletki powlekane
Simvalip 20 mg, tabletki powlekane
Simvalip 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg, 20 mg lub 40 mg symwastatyny (*Simvastatinum*).

Substancje pomocnicze:

Simvalip 10 mg: jedna tabletki zawiera 74,5 mg laktozy.

Simvalip 20 mg: jedna tabletki zawiera 149 mg laktozy.

Simvalip 40 mg: jedna tabletki zawiera 298 mg laktozy.

Pozostałe substancje pomocnicze: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Simvalip 10 mg:

białe, prostokątne, dwustronnie wypukłe, z nacięciem i wytłoczonym oznaczeniem “10” po jednej stronie oraz “SVT” po drugiej stronie

Simvalip 20 mg:

białe, prostokątne, dwustronnie wypukłe, z nacięciem i wytłoczonym oznaczeniem “20” po jednej stronie oraz “SVT” po drugiej stronie

Simvalip 40 mg:

białe, prostokątne, dwustronnie wypukłe, z nacięciem i wytłoczonym oznaczeniem “40” po jednej stronie oraz “SVT” po drugiej stronie

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

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

Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, jako uzupełnienie leczenia dietą i innych sposobów leczenia mających na celu obniżenie poziomu lipidów (np. afereza LDL) lub gdy inne metody leczenia nie są wskazane.

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

Zmniejszenie zachorowalności na choroby sercowo-naczyniowe oraz śmiertelności z ich powodu u pacjentów z jawną miażdżycą naczyń serca lub cukrzycą, zarówno z prawidłowym jak i podwyższonym poziomem cholesterolu, jako uzupełnienie postępowania mającego 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 wynosi od 5 mg na dobę do 80 mg na dobę, doustnie w pojedynczej dawce wieczorem. Zmiany dawkowania, jeśli zachodzi taka konieczność, powinny być dokonywane w odstępach nie krótszych niż 4 tygodnie, do maksymalnej dawki 80 mg na dobę podawanych w pojedynczej dawce wieczorem. Dawka 80 mg zalecana jest jedynie pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych.

Hipercholesterolemia

Pacjent powinien stosować standardową niskocholesterolową dietę, którą należy kontynuować w trakcie leczenia preparatem Simvalip. Początkowa dawka wynosi zazwyczaj 10-20 mg na dobę, podawanych w pojedynczej dawce wieczorem. U pacjentów wymagających znacznego obniżenia LDL-C (powyżej 45 %) dawka początkowa może wynosić 20-40 mg na dobę, podawanych w pojedynczej dawce wieczorem. Zmiany zalecanego dawkowania, jeśli zachodzi taka konieczność, powinny być dokonywane w odstępach czasu określonych powyżej.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

W oparciu o wyniki kontrolowanych badań klinicznych, zalecana dawka preparatu Simvalip wynosi 40 mg na dobę, podawanych wieczorem lub 80 mg na dobę w 3 dawkach podzielonych: 20 mg, 20 mg i 40 mg wieczorem. Simvalip powinien być stosowany u tych pacjentów łącznie z innymi metodami postępowania, mającymi na celu obniżenie poziomu lipidów we krwi (np. afereza LDL) lub jeśli inne postępowanie nie jest możliwe.

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

Zwykle dawka preparatu Simvalip u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (ChNS), z hiperlipidemią lub bez wynosi 20 do 40 mg na dobę, podawanych w pojedynczej dawce wieczorem. Terapia lekowa może być podejmowana jednocześnie z wdrożeniem diety i ćwiczeń. Zmiany dawkowania, jeśli zachodzi taka konieczność, powinny być dokonywane w odstępach czasu określonych powyżej.

Leczenie skojarzone

Simvalip jest skuteczny zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z sekwestrantami kwasów żółciowych. Simvalip należy podawać powyżej 2 godzin przed podaniem sekwestrantów kwasów żółciowych lub powyżej 4 godzin po podaniu tych leków.

U pacjentów przyjmujących równocześnie Simvalip i cyklosporyny, gemfibrozyl, inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu) lub niacynę w dawkach obniżających poziom lipidów (≥ 1 g na dobę), dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg na dobę. U pacjentów przyjmujących równocześnie Simvalip i amiodaron lub werapamil, dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Dawkowanie w przypadku zaburzonej czynności nerek

Modyfikowanie dawki u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek nie jest konieczne. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml na min), należy starannie rozważyć stosowanie symwastatyny w dawce dobowej przekraczającej 10 mg, i jeśli jest to konieczne, bardzo ostrożnie rozpocząć leczenie.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Ze względu na brak danych na temat bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci, nie zaleca się stosowania u nich preparatu Simvalip.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na symwastatynę lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych
- Czynna choroba wątroby lub niewyjaśniony, utrzymujący się wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy
- Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6)
- Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazolu, ketokonazolu, inhibitorów proteazy HIV, erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny oraz nefazodonu) (patrz punkt 4.5)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Miopatia/Rabdomioliza

Symwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, mogą czasem wywoływać miopatię, objawiającą się bólem, tkliwością lub osłabieniem mięśni, z towarzyszącym znacznym wzrostem aktywności kinazy kreatynowej (CK), 10-krotnie przekraczającym górną granicę wartości uznanej za prawidłową. Miopatia niekiedy przyjmuje postać rabdomiolizy, z towarzyszącą ostrą niewydolnością nerek spowodowaną mioglobinurią, lub bez; bardzo rzadko odnotowywano przypadki zgonów. Wysoki poziom aktywności inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu podwyższa ryzyko wystąpienia miopatii.

Ryzyko pojawienia się miopatii i (lub) rabdomiolizy zależy od dawki leku. Częstość występowania miopatii i (lub) rabdomiolizy w badaniach klinicznych, w których pacjenci byli dokładnie monitorowani i wyeliminowano niektóre produkty lecznicze mogące powodować interakcje, wynosiła około 0,03 % przy dawce 20 mg, 0,08 % przy dawce 40 mg i 0,4 % przy dawce 80 mg.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Aktywność kinazy kreatynowej (CK) nie powinna być oznaczana po forsownych ćwiczeniach fizycznych lub przy obecności innych czynników mogących również spowodować wzrost aktywności CK, ponieważ utrudnia to prawidłową interpretację wyników. Jeśli wyjściowy poziom aktywności CK jest znacząco podwyższony (> 5 x górna granica wartości uznanej za prawidłową), należy oznaczyć go ponownie w ciągu 5 - 7 dni, w celu potwierdzenia wyników.

Przed rozpoczęciem leczenia

Wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie symwastatyną, lub u których zwiększono jej dawkę, powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia miopatii i zobowiązani do zgłaszania bólów mięśni, tkliwości lub osłabienia mięśni o niewyjaśnionym podłożu.

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów posiadających predyspozycje do rabdomiolizy. W następujących przypadkach poziom CK należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, w celu ustalenia referencyjnej wartości początkowej:

- Osoby w podeszłym wieku (powyżej 70 lat)
- Zaburzenia czynności nerek
- Niewyrównana niedoczynność tarczycy
- Indywidualny lub rodzinny wywiad świadczący o dziedzicznych zaburzeniach mięśniowych
- Pojawiające się w przeszłości dolegliwości mięśniowe związane z przyjmowaniem statyn lub fibratów w wywiadzie
- Nadużywanie alkoholu.

W takich sytuacjach, należy rozważyć spodziewane korzyści leczenia i związane z tym ryzyko, przy czym zaleca się monitorowanie kliniczne pacjenta. Jeśli u pacjenta w przeszłości wystąpiły zaburzenia czynności mięśni w związku z przyjmowaniem statyn lub fibratów, stosowanie innego leku z tej grupy powinno być podejmowane ostrożnie. Jeśli wyjściowe poziomy aktywności CK są znacząco podwyższone (> 5 x górna granica wartości uznanej za prawidłową), nie należy rozpoczynać terapii symwastatyną.

Podczas leczenia

Jeśli w okresie przyjmowania symwastatyny u pacjentów pojawiają się bóle mięśni, osłabienie ich czynności lub kurcze, należy oznaczyć poziom aktywności CK. Jeśli poziom CK jest znacznie podwyższony, pomimo braku wykonywania forsownych ćwiczeń fizycznych (> 5 x górna granica wartości uznanej za prawidłową), należy przerwać podawanie tego leku. Jeśli objawy ze strony mięśni są poważne i powodują u pacjenta stały dyskomfort, należy rozważyć zaprzestanie podawania takich leków, nawet jeśli poziom CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. W przypadku podejrzenia wystąpienia miopatii z jakiegokolwiek innego powodu, należy przerwać podawanie tego leku.

Jeśli objawy ustąpią i poziom CK powróci do wartości uznanej za prawidłową, można rozważyć ponowne wprowadzenie symwastatyny w najniższej dawce, przy ścisłej kontroli stanu zdrowia pacjenta.

Leczenie symwastatyną należy przerwać na kilka dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym lub w przypadku pojawienia się innych poważnych chorób lub stanów wymagających interwencji chirurgicznej.

Postępowanie zmierzające do ograniczenia ryzyka miopatii w wyniku interakcji z innymi lekami (patrz także punkt 4.5)

Ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy zwiększa się znacząco przy jednoczesnym stosowaniu symwastatyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak itrakonazol, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV, nefazodon), jak również z gemfibrozylem i cyklosporyną (patrz punkt 4.2).

Ryzyko wystąpienia miopatii lub rhabdomyolizy zwiększa się również przy jednoczesnym stosowaniu innych fibratów, niacyny w dawkach obniżających stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę), a także przy jednoczesnym stosowaniu amiodaronu lub werapamilu i symwastatyny w dużych dawkach (patrz punkty 4.2 i 4.5). Nieznaczone podwyższenie ryzyka wiąże się także z równoczesnym podawaniem diltiazemu i symwastatyny w dawce 80 mg.

W związku z powyższym, stosowanie symwastatyny łącznie z inhibitorami CYP3A4, takimi jak itrakonazol, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV, nefazodon jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jeśli leczenia przy użyciu itrakonazolu, ketokonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny, inhibitorów proteazy HIV, nefazodonu nie da się uniknąć, na jego czas podawanie symwastatyny należy wstrzymać. Co więcej, należy zachować ostrożność łącząc symwastatynę z innymi, słabiej działającymi inhibitorami CYP3A4: cyklosporyną, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.5). W trakcie przyjmowania symwastatyny należy unikać picia soku grejpfrutowego.

Dawka symwastatyny u pacjentów leczonych jednocześnie cyklosporyną, gemfibrozylem lub niacyną w dawkach obniżających poziom lipidów (≥ 1 g/dobę) nie powinna przekraczać 10 mg na dobę. Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny z gemfibrozylem, chyba że spodziewane korzyści wynikające z leczenia skojarzonego przewyższają ryzyko tego typu leczenia.

Należy też starannie rozważyć korzyści skojarzonego stosowania symwastatyny w dawce 10 mg na dobę z innymi fibratami (z wyjątkiem fenofibratu), niacyną lub cyklosporyną wobec potencjalnego ryzyka związanego z takimi połączeniami (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy ostrożnie przepisywać jednocześnie fenofibrat i symwastatynę, ponieważ każda z tych substancji podawana w monoterapii może wywoływać miopatię.

Należy unikać skojarzonego podawania symwastatyny w dawkach większych niż 20 mg na dobę z amiodaronem lub werapamilem, chyba że spodziewane korzyści wynikające z leczenia skojarzonego przewyższają podwyższone ryzyko wystąpienia miopatii (patrz punkty 4.2 i 4.5.).

Działanie na wątrobę

W badaniach klinicznych u kilku dorosłych pacjentów przyjmujących symwastatynę obserwowano utrzymujący się wzrost (ponad trzykrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową) aktywności transaminaz w surowicy. Przerwanie lub zaprzestanie podawania tym pacjentom symwastatyny spowodowało powolny spadek aktywności transaminaz do wartości sprzed leczenia.

Zaleca się wykonywanie testów wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia i okresowo, gdy będzie to wskazane klinicznie. U pacjentów, u których dawkę zwiększono do 80 mg na dobę, powinno się wykonywać dodatkowe badania przed zwiększeniem dawki, po trzech miesiącach od zwiększenia dawki do 80 mg i następnie okresowo (np. co pół roku) w ciągu pierwszego roku leczenia.

Szczególnej uwagi wymagają pacjenci, u których wystąpiło zwiększenie aktywności transaminaz w surowicy – u tych pacjentów należy niezwłocznie powtórzyć badania, a następnie przeprowadzać je częściej. Jeśli następuje dalszy wzrost aktywności transaminaz, zwłaszcza jeśli osiągnie on wartość 3-krotnie przekraczającą górną granicę wartości uznanej za prawidłową i utrzymuje się, lek należy odstawić.

Symwastatynę należy stosować ostrożnie u pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu.

Podobnie jak w przypadku innych substancji obniżających stężenie lipidów we krwi, podczas leczenia symwastatyną odnotowano przypadki umiarkowanego (< 3 x górna granica wartości uznanej za prawidłową) wzrostu aktywności transaminaz w surowicy. Zmiany takie zachodziły wkrótce po rozpoczęciu podawania symwastatyny, często miały charakter przejściowy i nie towarzyszyły im inne objawy, przez co nie było wymagane odstawienie leku.

Pacjenci, u których występuje rzadka, dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) lub zespół złego wchłaniania glukozy/galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Interakcje z produktami leczniczymi obniżającymi poziom lipidów we krwi, które podane w monoterapii mogą wywoływać miopatię

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, wzrasta w przypadku jednoczesnego podawania symwastatyny i fibratów oraz niacyny (kwas nikotynowy) w dawce ≥ 1 g na dobę.

Dodatkowo istnieje możliwość interakcji z gemfibrozylem, skutkujących zwiększeniem poziomu symwastatyny w osoczu (patrz poniżej *Interakcje farmakokinetyczne* i punkty 4.2 i 4.4).

Nie ma dowodów na to, że przy jednoczesnym podawaniu symwastatyny i fenofibratu ryzyko miopatii przewyższa łączne ryzyko stosowania każdego z tych produktów osobno.

Nie są dostępne odpowiednie dane farmakokinetyczne oraz dotyczące bezpieczeństwa stosowania dotyczące innych fibratów.

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na symwastatynę

Interakcje związane z CYP3A4

Symwastatyna jest substratem cytochromu P450 3A4. Silne inhibitory cytochromu P450 3A4 zwiększają ryzyko miopatii i rhabdomyolizy poprzez podwyższenie stężenia i aktywności inhibitora reduktazy HMG-CoA w osoczu w trakcie leczenia symwastatyną. Do leków o takim działaniu należą itrakonazol, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV oraz nefazodon. Równoczesne podawanie itrakonazolu powodowało ponad 10-krotny wzrost ekspozycji na kwasowe pochodne symwastatyny (aktywny metabolit beta-hydroksykwas), a telitromycyny - 11-krotny.

Dlatego też przeciwwskazane jest łączenie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, inhibitorami proteazy HIV, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem. Jeśli nie można uniknąć leczenia itrakonazolem, ketokonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną, na jego czas należy przerwać podawanie symwastatyny.

Należy zachować ostrożność łącząc symwastatynę z innymi, słabszymi inhibitorami CYP3A4: cyklosporyną, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Cyklosporyna

Ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy zwiększa się przy jednoczesnym podawaniu cyklosporyny, szczególnie przy większych dawkach symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.4). Z tego względu nie należy przekraczać dawki dobowej symwastatyny 10 mg u pacjentów leczonych równocześnie cyklosporyną. Chociaż mechanizm tej interakcji nie jest do końca wyjaśniony, cyklosporyna zwiększa AUC kwasu symwastatyny, prawdopodobnie częściowo w wyniku zahamowania CYP3A4.

Gemfibrozyl

Gemfibrozyl zwiększa 1,9-krotnie AUC kwasu symwastatyny, prawdopodobnie na skutek zahamowania glukuronizacji (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Amiodaron i werapamil

Ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy wzrasta przy stosowaniu amiodaronu lub werapamilu w połączeniu z dużymi dawkami symwastatyny (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych miopatię stwierdzono u 6 % pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron.

Analiza dostępnych wyników badań klinicznych wskazuje, że częstość występowania miopatii u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg lub 80 mg oraz werapamil wynosi około 1%. W badaniu farmakokinetycznym, jednoczesne podawanie symwastatyny z werapamilem powodowało 2,3-krotny wzrost narażenia na kwas symwastatyny, prawdopodobnie częściowo na skutek hamowania CYP3A4.

Z tego względu, dawka dobową symwastatyny u pacjentów otrzymujących jednocześnie amiodaron lub werapamil nie powinna przekraczać 20 mg, o ile potencjalne korzyści kliniczne nie przewyższają zwiększonego ryzyka wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy.

Diltiazem

Analiza dostępnych wyników badań klinicznych wskazuje, że częstość występowania miopatii u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg oraz diltiazem wynosi około 1%. Ryzyko wystąpienia miopatii u pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg na dobę nie było zwiększone przez jednoczesne podawanie diltiazemu (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetycznym, jednoczesne podawanie symwastatyny z diltiazemem powodowało 2,7-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny, prawdopodobnie na skutek hamowania CYP3A4.

Z tego względu, dawka dobową symwastatyny u pacjentów otrzymujących jednocześnie diltiazem nie powinna przekraczać 40 mg, o ile potencjalne korzyści kliniczne nie przewyższają zwiększonego ryzyka wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy.

Sok z grejpfruta

Sok z grejpfruta hamuje aktywność cytochromu P450 3A4. Jednoczesne spożywanie go w dużych ilościach (powyżej 1 litra na dobę) i przyjmowanie symwastatyny powodowało 7-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny. Wypicie 240 ml soku z grejpfruta rano oraz przyjęcie symwastatyny wieczorem również powodowało 1,9-krotne zwiększenie narażenia. Z tego powodu należy unikać spożywania soku z grejpfruta podczas leczenia symwastatyną.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

W dwóch badaniach klinicznych, z których jedno było prowadzone na zdrowych ochotnikach, a drugie z udziałem pacjentów z hipercholesterolemią, stwierdzono, że symwastatyna w dawce 20-40 mg na dobę umiarkowanie nasila działanie leków przeciwzakrzepowych z grupy pochodnych kumaryny; czas protrombinowy, rejestrowany w postaci znormalizowanego wskaźnika międzynarodowego (INR) wzrastał z 1,7 do 1,8 w grupie zdrowych ochotników oraz z 2,6 do 3,4 w grupie pacjentów z hipercholesterolemią. Odnotowano niezwykle rzadkie przypadki podwyższonego INR.

U pacjentów leczonych pochodnymi kumaryny czas protrombinowy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną i często powtarzać pomiary na początku leczenia w celu upewnienia się, czy nie doszło do znaczących zmian tego parametru.

Po osiągnięciu stabilnych wartości czasu protrombinowego, pomiary można powtarzać w odstępach czasu zalecanych u pacjentów leczonych pochodnymi kumaryny.

Powyższą procedurę należy powtórzyć przy zmianie dawki symwastatyny lub przerwaniu stosowania tego leku. U pacjentów nie otrzymujących leków przeciwzakrzepowych nie zanotowano krwawień ani odchyień wartości czasu protrombinowego, wynikających z leczenia symwastatyną.

Wpływ symwastatyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Symwastatyna nie wpływa hamująco na cytochrom P450 3A4. Dlatego też, symwastatyna nie powinna wpływać na stężenie w osoczu substancji metabolizowanych przy udziale cytochromu P450 3A4.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Stosowanie preparatu Simvalip w czasie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Bezpieczeństwo stosowania symwastatyny u kobiet ciężarnych nie zostało ustalone, nie przeprowadzono też u nich kontrolowanych badań klinicznych. Miały miejsce sporadyczne doniesienia o anomaliach rozwojowych, do których dochodziło na skutek wewnątrzmacicznej ekspozycji na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Jednakże, w analizie wyników prospektywnej obserwacji około 200 przypadków kobiet ciężarnych otrzymujących w pierwszym trymestrze ciąży symwastatynę lub inny inhibitor reduktazy HMG-CoA, częstość występowania wad wrodzonych była porównywalna do występującej w całości populacji. Taka ilość przypadków kobiet ciężarnych była statystycznie wystarczająca do wykluczenia 2,5-krotnego lub większego wzrostu częstości występowania wad wrodzonych w porównaniu z ogólną częstością ich występowania.

Pomimo braku dowodów na to, że częstość występowania wad wrodzonych u potomstwa pacjentów przyjmujących symwastatynę lub inny podobny inhibitor reduktazy HMG-CoA różni się od częstości występowania ich w całości populacji, podawanie symwastatyny w czasie ciąży może obniżać u płodu poziom mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycza jest chorobą przewlekłą, a zaprzestanie w czasie ciąży przyjmowania leków obniżających poziom lipidów we krwi powinno mieć niewielki wpływ na długotrwałe ryzyko pierwotnej hipercholesterolemii. Z tych powodów, Simvalip nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, planujących ciążę lub podejrzewających, że są w ciąży. Leczenie tym preparatem

należy wstrzymać na czas ciąży lub do momentu potwierdzenia, że kobieta nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3).

Laktacja

Brak jest danych dotyczących przenikania symwastatyny lub jej metabolitów do mleka matki. Ponieważ wiele leków przenika do mleka matki i może powodować poważne działania niepożądane, kobiety przyjmujące Simvalip nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Wpływ symwastatyny na zdolność kierowania pojazdami i obsługę maszyn jest nieistotny lub nie występuje. Należy jednak pamiętać, że w informacjach otrzymanych po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o sporadycznych przypadkach występowania zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Częstość poniższych działań niepożądanych, o których donoszono w trakcie badań klinicznych i/lub po wprowadzeniu leku do obrotu, została uszeregowana w oparciu o ocenę częstości ich występowania, w szeroko zakrojonych, długotrwałych i kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, łącznie z HPS z udziałem 20536 pacjentów oraz 4S z udziałem 4444 pacjentów (patrz punkt 5.1).

W przypadku HPS, odnotowano jedynie ciężkie działania niepożądane oraz miażdżycę, wzrost aktywności aminotransferaz i CK w surowicy. W przypadku 4S, odnotowano wszystkie działania niepożądane wymienione poniżej. Jeśli częstość ich występowania w tych badaniach była dla symwastatyny niższa lub podobna jak dla placebo, a także zanotowano podobne spontanicznie zgłaszane działania niepożądane, to takie działania niepożądane określono jako „rzadkie”.

W badaniu HPS (patrz punkt 5.1) obejmującym 20536 pacjentów, otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg na dobę (n = 10269) lub placebo (n = 10267), profile bezpieczeństwa były w obu grupach porównywalne w ciągu 5 lat trwania badania.

Odsetek przypadków przerwania leczenia w wyniku działań niepożądanych był również porównywalny (4,8 % u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg na dobę w stosunku do 5,1 % u pacjentów otrzymujących placebo). Częstość występowania miopatii wynosiła < 0,1 % u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg na dobę. Podwyższony poziom aktywności aminotransferaz (> 3 x górna granica wartości uznanej za prawidłową potwierdzona powtórными badaniami) wystąpił u 0,21 % (n = 21) pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg na dobę, w porównaniu do 0,09 % (n = 9) u pacjentów otrzymujących placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych została uszeregowana według następującego porządku: bardzo częste (> 1/10), częste ($\geq 1/100$, < 1/10), nieczęste ($\geq 1/1000$, < 1/100), rzadkie ($\geq 1/10000$, < 1/1000), bardzo rzadkie (< 1/10000) łącznie z pojedynczymi przypadkami.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

rzadkie: anemia

Zaburzenia układu nerwowego:

rzadkie: bóle głowy, parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa

Zaburzenia żołądka i jelit:

rzadkie: zaparcia, bóle brzucha, wzdęcia, nudności, niestrawność, biegunka, wymioty, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

rzadkie: zapalenie wątroby i (lub) żółtaczką

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

rzadkie: wysypka, świąd, łysienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:

rzadkie: miopatia, rabdomioliza (patrz punkt 4.4), bóle mięśniowe, kurcze mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

rzadkie: osłabienie

W rzadkich przypadkach opisywano zespół nadwrażliwości, obejmujący niektóre z poniższych stanów: obrzęk naczynioruchowy, zespół toczniopodobny, polimialgia reumatyczna, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie naczyń, trombocytopenia, eozynofilia, wzrost OB, zapalenie stawów i bóle stawów, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, gorączka, zaczerwienienie skóry, duszność i złe samopoczucie.

Wyniki badań laboratoryjnych:

rzadkie: wzrost aktywności aminotransferaz w osoczu (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginowa, transpeptydaza γ -glutaminowa) - patrz punkt 4.4 *Działanie na wątrobę*, podwyższenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności CK w surowicy (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 specyficznego postępowania w przypadku przedawkowania. Należy wówczas zastosować odpowiednie 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, będąca nieaktywnym laktonem, ulega hydrolizie do beta-hydroksykwasu, silnie hamującego reduktazę HMG-CoA (3 hydroksy – 3 metyloglutarylokoenzymu A). Enzym ten działa jako katalizator konwersji HMG-CoA do mewalonianu - wczesnego etapu biosyntezy cholesterolu, zmniejszając w ten sposób szybkość całej reakcji.

Wykazano również, że symwastatyna obniża poziom cholesterolu – zarówno prawidłowe, jak również podwyższone stężenie LDL-C. LDL powstaje z białek o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i jest katabolizowany w większej części przez specyficzny receptor LDL. Mechanizm obniżania przez symwastatynę stężenia LDL może obejmować zarówno obniżenie stężenia cholesterolu VLDL (VLDL-C) oraz indukcję receptora LDL, co prowadzi do ograniczenia wytwarzania i wzmożonego katabolizmu LDL-C. W czasie leczenia symwastatyną znacząco spada również poziom apolipoproteiny B. Dodatkowo, symwastatyna w umiarkowany sposób podwyższa stężenie HDL-C i zmniejsza stężenie trójglicerydów w osoczu. W wyniku tego stosunek całkowitego cholesterolu do HDL-C i LDL do HDL-C jest obniżony.

Duże ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (ChNS) lub trwająca choroba niedokrwienne serca

W badaniach Heart Protection Study (HPS), wyniki leczenia symwastatyną oceniano u 20536 pacjentów (w wieku 40-80 lat), z hiperlipidemią lub bez, z chorobą niedokrwinną serca, innymi schorzeniami przebiegającymi ze zwężeniem naczyń tętniczych lub cukrzycą. W badaniu tym 10269 pacjentom podawano symwastatynę w dawce 40 mg na dobę, a 10267 pacjentom placebo przez okres średnio 5 lat. Na początku badania, u 6793 pacjentów (33 %) stężenie LDL-C wynosiło poniżej 116 mg/dL; u 5063 pacjentów (25 %) wynosiło od 116 mg/dL do 135 mg/dL; u 8680 pacjentów (42 %) było ono wyższe niż 135 mg/dL.

Leczenie symwastatyną w dawce 40 mg na dobę w porównaniu z placebo znacząco zmniejszyło ogólne ryzyko zgonów – (1328 zgonów [12,9 %] w przypadku pacjentów leczonych symwastatyną w porównaniu do 1507 [14,7 %] zgonów pacjentów otrzymujących placebo; $p = 0,0003$), dzięki 18 % zmniejszeniu ilości zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca (587 zgonów [5,7 %] wobec 707 zgonów [6,9 %]; $p = 0,0005$; całkowite zmniejszenie ryzyka o 1,2 %). Zmniejszenie ilości zgonów nie powiązanych z zaburzeniami krążenia nie osiągnęło statystycznie istotnego poziomu.

Symwastatyna zmniejszała również ryzyko wystąpienia ciężkich epizodów wieńcowych (zawał mięśnia sercowego bez zgonu oraz zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca) o 27 % ($p < 0,0001$). Symwastatyna zmniejszała konieczność wykonywania zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (w tym pomostowania naczyń wieńcowych lub przezskórnej angioplastyki) oraz zabiegów rewaskularyzacji obwodowej i niewieńcowej odpowiednio o 30 % ($p < 0,0001$) i 16 % ($p = 0,006$). Symwastatyna zmniejszała ryzyko udaru o 25 % ($p < 0,0001$), co przypisuje się 30 % zmniejszeniu udarów niedokrwiniennych ($p < 0,0001$). Dodatkowo, w podgrupie pacjentów z cukrzycą, symwastatyna ograniczała ryzyko pojawienia się powikłań makroangiopatycznych, łącznie z zabiegami rewaskularyzacji obwodowej (zabiegów chirurgicznych lub angioplastycznych), amputacją kończyn dolnych oraz owrzodzeń kończyn dolnych o 21 % ($p = 0,0293$). Proporcjonalne zmniejszenie występowania takich zdarzeń było podobne we wszystkich podgrupach badanych pacjentów, łącznie z tymi, u których nie występowała choroba niedokrwienne serca, ale którzy cierpieli na choroby naczyń mózgowych lub obwodowych, mężczyzn i kobiet, pacjentów w wieku poniżej i powyżej 70 lat w momencie włączenia do badania, z nadciśnieniem tętniczym lub bez, u których stężenie cholesterolu LDL wynosiło poniżej 3,0 mmol/l w momencie włączenia do badania.

W badaniu 4S (ang. Scandinavian Simvastatin Survival Study), wpływ leczenia symwastatyną na całkowitą śmiertelność oceniano u 4444 pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i z wyjściowym stężeniem cholesterolu całkowitego na poziomie 212-309 mg/dL (5,5-8,0 mmol/L). W tym wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z użyciem ślepej próby, pacjenci z dusznicą bolesną lub przebyłym zawałem mięśnia sercowego byli leczeni dietą, objęci standardową opieką medyczną i otrzymywali albo symwastatynę w dawce 20-40 mg na dobę ($n = 2221$) albo placebo ($n = 2223$) średnio przez okres 5,4 lat.

Symwastatyna zmniejszyła ryzyko zgonów ogółem o 30% (zmniejszenie całkowitego ryzyka o 3,3%). Ryzyko zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca zmniejszyło się o 42 % (zmniejszenie całkowitego ryzyka o 3,5 %). Symwastatyna zmniejszała także ryzyko wystąpienia ciężkich epizodów wieńcowych (zgony spowodowane chorobą niedokrwinną serca i zawał mięśnia sercowego bez zgonu, potwierdzony w szpitalu lub niemy elektrokardiograficznie) o 34 %.

Co więcej, symwastatyna znacząco zmniejszała ryzyko epizodów naczyniowo-mózgowych zakończonych zgonem lub nie (udar, przejściowy epizod niedokrwinienny) o 28 %. Nie było istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie śmiertelności z powodów innych niż sercowo-naczyniowe.

Hipercholesterolemia pierwotna i hiperlipidemia mieszana

W badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo symwastatyny podawanej w dawkach dobowych 10 mg, 20 mg, 40 mg i 80 mg u pacjentów z hipercholesterolemią, średnie

zmniejszenie poziomu LDL-C wynosiło odpowiednio 30 %, 38 %, 41 % i 47 %. W badaniach pacjentów z hiperlipidemią mieszaną, przy zastosowaniu symwastatyny w dawce dobowej 40 mg i 80 mg, średnie obniżenie stężenia trójglicerydów wynosiło odpowiednio 28 % i 33 % (placebo: 2 %), a średni wzrost stężenia HDL-C wynosił odpowiednio 13 % i 16 % (placebo: 3 %).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Symwastatyna jest nieaktywnym laktonem, który w organizmie łatwo ulega hydrolizie do beta-hydroksykwasu – silnego inhibitora reduktazy HMG-CoA. Hydroliza zachodzi głównie w wątrobie; tempo hydrolizy w osoczu jest bardzo niskie.

Wchłanianie

Symwastatyna wchłania się szybko z przewodu pokarmowego i ulega w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia. Wychwył w wątrobie uzależniony jest od przepływu krwi przez ten narząd. Wątroba jest pierwotnym miejscem działania formy aktywnej substancji czynnej. Dostępność beta-hydroksykwasu dla krążenia ogólnego po podaniu doustnym symwastatyny określa się na nie więcej niż 5 % dawki. Maksymalne stężenie aktywnych inhibitorów w osoczu osiągane jest w ciągu około 1-2 godzin od przyjęcia leku. Jednoczesne przyjmowanie pokarmów nie wpływa na szybkość wchłaniania symwastatyny.

Analiza farmakokinetyki po jednokrotnym i wielokrotnym podaniu symwastatyny wykazała, że nie dochodzi do kumulowania się leku po podaniu wielokrotnym.

Dystrybucja

We krwi symwastatyna i jej aktywne metabolity są wiązane z białkami osocza w ilości > 95 %.

Eliminacja

Symwastatyna jest substratem CYP3A4 (patrz punkt 4.3 i 4.5). Główne jej metabolity obecne w osoczu to beta-hydroksykwas oraz cztery inne aktywne metabolity. Po doustnym podaniu znakowanej radioaktywnie symwastatyny, w ciągu 96 godzin 13% radioaktywnej symwastatyny zostało wydalone z moczem, a 60% z kałem. Ilość wykrywana w kale pochodziła z wydalanych z żółcią metabolitów oraz nie wchłoniętej dawki leku.

Po podaniu dożylnym beta-hydroksykwasu, jego przeciętny okres półtrwania wynosił 1,9 godziny. Przeciętnie jedynie 0,3 % dawki podanej dożylnie było wydalone z moczem w postaci inhibitorów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W oparciu o konwencjonalne badania na zwierzętach obejmujących farmakodynamikę, toksyczność po wielokrotnym podaniu, genotoksyczność i karcinogenność, nie istnieje inne ryzyko dla pacjenta, niż to, które może wynikać z mechanizmu działania leku. Przy podawaniu maksymalnych tolerowanych dawek, zarówno u szczurów, jak i u królików, symwastatyna nie powodowała zaburzeń rozwojowych płodu, nie miała wpływu na płodność, funkcje rozrodcze, czy rozwój noworodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna
Skrobia żelowana
Butylohydroksyanizol (E320)
Celuloza mikrokryształiczna (E460i)
Magnezu stearynian (E572)
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko zawierające 30 tabletek w blistrach PVDC/PE/PVC/Al lub w blistrach Al/Al.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GENEXO Sp. z o.o.
ul. Gen. Zajączka 26
01-510 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg 12482, 20 mg 12483, 40 mg 12484

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

13.10.2006 r.

10. DATA ZATWIERDZANIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO