SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
2010 -07-23

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simvasterol, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 40 mg symwastatyny.

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletka powlekana, barwy różowej, owalna, obustronnie wypukła.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia
Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii, jako uzupełnienie diety, kiedy reakcja na dietę lub inne niefarmakologiczne leczenie (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.
Leczenie rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii jako uzupełnienie diety i innego leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niewłaściwe lub niedostępne.

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego
Zmniejszenie zachorowań i umieralności na choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z jawną miażdżycą naczyń serca lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu, jako leczenie wspomagające stosowane wraz z działaniami mającymi na celu skorygowanie innych czynników ryzyka oraz innymi sposobami terapii zapobiegającej chorobom serca (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zakres dawkowania to 5-80 mg podawane raz na dobę, doustnie, wieczorem. Jeśli jest to konieczne, dawkę należy korygować w odstępach co najmniej 4 tygodni do maksymalnie 80 mg podawanych raz na dobę, wieczorem. Dawka 80 mg na dobę jest zalecana tylko pacjentom z ostrą hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Hipercholesterolemia
Pacjent powinien stosować standardową niskocholesterolową dietę, którą należy kontynuować podczas leczenia symwastatyną. Zazwyczaj, początkową dawką jest 10-20 mg na dobę, wieczorem. Pacjenci, którzy wymagają znacznego obniżenia LDL-C (powyżej 45%), mogą rozpocząć od dawki 20-40 mg raz na dobę, podawanej wieczorem. Jeśli konieczna jest korekta dawki, należy ją przeprowadzić tak, jak opisano powyżej.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia
W oparciu o wyniki kontrolowanych badań klinicznych, zalecane dawkowanie symwastatyny to 40 mg raz na dobę, wieczorem lub 80 mg na dobę w trzech dawkach: rano i w południe po 20 mg, a wieczorem 40 mg. W tej grupie pacjentów, symwastatynę należy stosować jako lek uzupełniający inne metody leczenia zmniejszające stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niedostępne lub niewłaściwe.

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego
Zalecaną dawką symwastatyny u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń wieńcowych (choroba wieńcowa, z hiperlipidemią lub bez) jest 20 do 40 mg na dobę, wieczorem.
Leczenie może być rozpoczęte jednocześnie ze stosowaniem diety i ćwiczeniami fizycznymi. Jeśli konieczna jest korekta dawkowania, należy ją przeprowadzić tak, jak opisano powyżej.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami zmniejszającymi stężenie lipidów
Symwastatyna jest skuteczna w monoterapii lub w skojarzeniu z preparatami wiążącymi kwasy żółciowe. Preparat należy podawać albo nie mniej niż 2 godziny przed lub nie mniej niż 4 godziny po podaniu preparatów wiążących kwasy żółciowe.
Pacjenci przyjmujący jednocześnie z symwastatyną cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl lub inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu) nie mogą stosować dobowej dawki symwastatyny większej niż 10 mg na dobę. Pacjenci przyjmujący jednocześnie z symwastatyną amiodaron lub werapamil, nie mogą stosować dobowej dawki symwastatyny większej niż 20 mg na dobę (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Pacjenci z niewydolnością nerek
Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. U pacjentów z ostrą niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), należy bardzo starannie rozważyć podawanie dawki większej niż 10 mg na dobę i jeśli jest to niezbędne, bardzo ostrożnie rozpocząć leczenie.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania.

Dzieci i młodzież (w wieku od 10 do 17 lat)
U dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat (chłopcy wg skali Tannera faza II i powyżej oraz dziewczęta co najmniej 1 rok po wystąpieniu pierwszej miesiączki) z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią, zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę wieczorem. Dzieci i młodzież powinny stosować standardową niskocholesterolową dietę, którą należy kontynuować podczas leczenia symwastatyną.
Zalecana dawka wynosi od 10 mg do 40 mg na dobę; maksymalna zalecana dawka to 40 mg na dobę. Dawki należy dostosować indywidualnie do oczekiwanego wyniku, według zaleceń do leczenia pediatrycznego (patrz punkty 4.4 i 5.1). Zwiększenie lub zmniejszenie dawek powinno odbywać się w odstępach 4-tygodniowych.

Doświadczenia dotyczące stosowania symwastatyny u pacjentów przed okresem pokwitania są ograniczone.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Miopatia/Rabdomioliza

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Symwastatyna, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może sporadycznie wywoływać miopatię objawiającą się bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem z towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) do ponad 10 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. Miopatia przyjmuje czasem postać rabdomiolizy bez lub z ostrą niewydolnością nerek spowodowaną mioglobinurią. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki zgonów z tego powodu. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii.
Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy zależy od przyjmowanej dawki. Według danych pochodzących z badania klinicznego z udziałem 41 050 pacjentów leczonych symwastatyną, w tym 24 747 pacjentów (około 60%) leczonych przez co najmniej 4 lata, częstość występowania miopatii wynosiła około 0,02%, 0,08% i 0,53% przy podawaniu dawek odpowiednio: 20, 40 i 80 mg na dobę. W tych badaniach pacjenci byli pod ścisłą kontrolą i nie otrzymywali leków powodujących interakcje z symwastatyną.

Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej (CK)
Kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym lub w przypadku obecności innych czynników mających prawdopodobny wpływ na wzrost aktywności CK, ponieważ utrudnia to interpretację otrzymanych wyników. Jeśli aktywność CK jest znacznie zwiększona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), należy ponownie oznaczyć aktywność CK po 5-7 dniach w celu potwierdzenia otrzymanych wyników.

Przed rozpoczęciem leczenia
Wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie symwastatyną, a także ci, którym zwiększono dawkę symwastatyny, powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia miopatii z zaleceniem szybkiego zgłoszenia się do lekarza w razie odczuwania trudnych do wyjaśnienia bólów mięśni, ich nadmiernej wrażliwości na dotyk lub osłabienia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują czynniki predysponujące do wystąpienia rabdomiolizy. W celu ustalenia referencyjnej wartości wyjściowej, aktywność CK powinna zostać oznaczona przed rozpoczęciem leczenia w następujących sytuacjach:

- zaawansowany wiek (powyżej 70 lat)
- zaburzenia czynności nerek
- oporna na leczenie lub nieleczona niedoczynność tarczycy
- indywidualny lub rodzinny wywiad świadczący o dziedzicznych zaburzeniach ze strony układu mięśniowego
- wystąpienie w przeszłości toksycznego działania statyn lub fibratów na mięśnie
- nadużywanie alkoholu

W powyższych przypadkach należy rozważyć, czy przewidywane korzyści leczenia są większe od związanego z nim ryzyka. Zaleca się monitorowanie stanu zdrowia pacjenta. Jeżeli w przeszłości u pacjenta wystąpiło szkodliwe działanie statyn lub fibratów na mięśnie leczenie należy rozpoczynać bardzo ostrożnie. Jeżeli wyjściowa aktywność CK jest znacznie zwiększona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową) nie należy rozpoczynać leczenia.

W trakcie leczenia
Jeżeli podczas leczenia u pacjenta otrzymującego statyny wystąpią bóle mięśni, tkliwość lub skurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Podawanie symwastatyny należy przerwać, jeśli aktywność CK badana u pacjenta, który nie był po forsownym wysiłku jest znacznie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia jeżeli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort, nawet jeśli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy wartości uznawanej za prawidłową. W przypadku podejrzenia miopatii z jakiegokolwiek innego powodu, lek należy odstawić.

Jeśli objawy ze strony mięśni ustąpiły i wartość CK powróciła do normy, można rozważyć ponowne podanie statyny w najmniejszej skutecznej dawce przy ścisłej kontroli stanu zdrowia pacjenta.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Leczenie symwastatyną należy przerwać na kilka dni przed planowanym dużym zabiegiem chirurgicznym lub w przypadku wystąpienia choroby o ciężkim przebiegu wymagającej leczenia internistycznego lub chirurgicznego.

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

Jednoczesne stosowanie symwastatyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak itrakonazol, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV, nefazodon), a także z gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem znacząco zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy (patrz punkt 4.2).
Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy zwiększa się także przy jednoczesnym stosowaniu innych fibratów lub przy jednoczesnym stosowaniu amiodaronu lub werapamilu z dużymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5). Ryzyko jest także nieznacznie zwiększone, gdy podczas przyjmowania symwastatyny w dawce 80 mg na dobę jednocześnie stosuje się diltiazem. Ryzyko wystąpienia miopatii, włącznie z rabdomiolizą, zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania kwasu fusydowego i statyn (patrz punkt 4.5.).

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

U pacjentów leczonych jednocześnie cyklosporyną, danazolem lub gemfibrozylem nie należy zwiększać dawki symwastatyny powyżej 10 mg na dobę. Należy unikać jednoczesnego podawania symwastatyny z gemfibrozylem, chyba że oczekiwane korzyści przewyższają zwiększone ryzyko wynikające z jednoczesnego podania tych leków. Należy uważnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania symwastatyny w dawce 10 mg na dobę łącznie z innymi fibratami (oprócz fenofibratu), cyklosporyną lub danazolem w związku z potencjalnym ryzykiem związanym ze stosowaniem tych leków łącznie (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy zachować szczególną ostrożność przy zalecaniu leczenia fenofibratem lub niacyną (≥1g na dobę) jednocześnie z symwastatyną, ponieważ każda z tych substancji czynnych może spowodować miopatię.

Należy unikać stosowania dawek symwastatyny większych niż 20 mg na dobę w skojarzeniu z amiodaronem lub werapamilem, chyba że oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii (patrz punkty 4.2 i 4.5).

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

Wpływ leczenia na czynność wątroby
Podczas badań klinicznych, u kilku dorosłych pacjentów otrzymujących symwastatynę odnotowano utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Po przerwaniu lub zakończeniu podawania symwastatyny u tych pacjentów, aktywność aminotransferaz powracała zazwyczaj powoli do wartości wyjściowych.

Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w razie wystąpienia wskazań klinicznych zaleca się przeprowadzenie badań oceniających czynność wątroby. Pacjenci, u których zwiększono dawkę symwastatyny do 80 mg, powinni zostać poddani dodatkowym badaniom czynności wątroby przed rozpoczęciem przyjmowania zwiększonej dawki, 3 miesiące po zwiększeniu dawki do 80 mg, a

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

następnie co pewien czas (np. co pół roku) przez pierwszy rok leczenia. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których dochodzi do zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy. W takim przypadku należy bezzwłocznie powtórzyć oznaczenia, a następnie wykonywać je częściej. Należy przerwać leczenie symwastatyną, jeżeli utrzymuje się stałe zwiększenie aktywności aminotransferaz, a zwłaszcza gdy osiągnie ono trzykrotność górnej granicy wartości uznanej za prawidłową i będzie się utrzymywać.

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

Tak, jak w przypadku innych substancji czynnych zmniejszających stężenie lipidów w surowicy, odnotowano umiarkowane (nie przekraczające trzykrotności górnej granicy wartości uznawanej za prawidłową) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy u pacjentów leczonych symwastatyną. Zmiany te pojawiły się wkrótce po rozpoczęciu leczenia symwastatyną, często były przemijające, nie towarzyszyły im żadne inne objawy i nie było konieczne przerwanie leczenia.

Śródmiąższowa choroba płuc
W pojedynczych przypadkach u pacjentów leczonych niektórymi statynami (szczególnie podczas długotrwałego leczenia) występowała śródmiąższowa choroba płuc (patrz punkt 4.8). Objawami mogą być duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli u pacjenta istnieje podejrzenie wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat)
Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania symwastatyny u pacjentów w wieku 10-17 lat z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią zostało ocenione w kontrolowanych badaniach klinicznych u młodzieży: chłopców wg skali Tannera faza II i powyżej oraz dziewcząt co najmniej 1 rok po wystąpieniu pierwszej miesiączki. Zasadniczo, u pacjentów leczonych symwastatyną profil występowania działań niepożądanych był podobny do otrzymujących placebo.
Dawki większe niż 40 mg nie były w tej populacji badane. W tym kontrolowanym badaniu, nie występowało mierzalne działanie na wzrost lub dojrzewanie płciowe u dorastających chłopców i dziewcząt ani też nie odnotowano żadnego wpływu na długość cyklu miesiączkowego u dziewcząt (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1). Dziewczętom należy doradzić odpowiednie metody antykoncepcji podczas stosowania symwastatyny (patrz punkty 4.3 i 4.6). U pacjentów w wieku <18 lat, bezpieczeństwo i skuteczność leczenia przez okres >48 tygodni nie było badane i efekty długotrwałego działania na dojrzewanie fizyczne, intelektualne oraz płciowe są nieznane. Symwastatyna nie była badana u pacjentów poniżej 10 lat ani u pacjentów niedojrzałych płciowo i dziewcząt przed wystąpieniem pierwszej miesiączki.

Substancje pomocnicze
Produkt zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją laktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji wykonano jedynie u osób dorosłych.

Interakcje farmakodynamiczne
Interakcje z produktami leczniczymi obniżającymi stężenie lipidów, które stosowane w monoterapii mogą spowodować miopatię.
Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, jest zwiększone podczas jednoczesnego podawania fibratów i niacyny (kwas nikotynowy) (≥1 g na dobę). Farmakokinetyczna interakcja z gemfibrozylem powoduje zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu (patrz niżej Interakcje farmakokinetyczne i punkty 4.2 i 4.4). Nie ma dowodów na to, że jednoczesne podawanie symwastatyny z fenofibratem zwiększało ryzyko wystąpienia miopatii w stopniu większym, niż łączne

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

ryzyko dla każdej substancji czynnej z osobna. Odpowiednie dane z monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii oraz dane farmakokinetyczne dla innych fibratów nie są dostępne.

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

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

Substancje czynne powodujące interakcje	**Zalecenia dotyczące stosowania**
Silne inhibitory CYP3A4: Itrakonazol Ketokonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy HIV Nefazodon	Jednoczesne podawanie z symwastatyną przeciwwskazane
Gemfibrozyl	Unikać jednoczesnego stosowania, w razie konieczności nie przekraczać dawki 10 mg symwastatyny na dobę
Cyklosporyna Danazol Inne fibraty (oprócz fenofibratu) Niacyna (≥1 g na dobę)	Nie przekraczać dawki 10 mg symwastatyny na dobę
Amiodaron Werapamil	Nie przekraczać dawki 20 mg symwastatyny na dobę
Kwas fusydowy	Pacjenci powinni być pod ścisłą obserwacją. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie leczenia symwastatyną
Diltiazem	Nie przekraczać dawki 40 mg symwastatyny na dobę
Sok grejpfrutowy	Nie należy spożywać soku grejpfrutowego podczas leczenia symwastatyną

Wpływ innych produktów leczniczych na symwastatynę

Interakcje z udziałem CYP3A4
Symwastatyna jest substratem cytochromu P450 3A4. Silne inhibitory cytochromu P450 3A4 zwiększają ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy poprzez zwiększenie stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu podczas leczenia symwastatyną. Do takich inhibitorów należą: itrakonazol, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV i nefazodon. Jednoczesne podawanie itrakonazolu powoduje ponad 10-krotne zwiększenie narażenia na aktywny metabolit symwastatyny (beta-hydroksykwas). Telitromycyna powoduje 11-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny.

Z tego powodu stosowanie w skojarzeniu z itrakonazolem, ketokonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem jest przeciwwskazane. W razie konieczności zastosowania itrakonazolu, ketokonazolu, erytromycyny, klarytromycyny lub telitromycyny, należy odstawić symwastatynę na czas leczenia wyżej wymienionymi lekami. Należy zachować ostrożność podczas podawania symwastatyny z innymi, słabszymi inhibitorami CYP3A4: cyklosporyną, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Cyklosporyna
Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy jest zwiększone przy jednoczesnym podawaniu cyklosporyny, zwłaszcza z symwastatyną w dużych dawkach (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg na dobę u pacjentów otrzymujących równocześnie cyklosporynę. Mimo niepełnego zrozumienia mechanizmu reakcji wykazano, że

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

cyklosporyna zwiększa AUC inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie AUC kwasu symwastatyny jest prawdopodobnie częściowo spowodowane hamowaniem CYP3A4.

Danazol
Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone przy jednoczesnym podawaniu danazolu z dużymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Gemfibrozyl
Gemfibrozyl zwiększa 1,9-krotnie AUC kwasu symwastatyny przez zahamowanie szlaku glukuronidowego (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Amiodaron i werapamil
Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy wzrasta przy jednoczesnym podawaniu amiodaronu i werapamilu z dużymi dawkami symwastatyny (patrz punkt 4.4). W trwających badaniach klinicznych zanotowano wystąpienie miopatii u 6% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron.

Analiza dostępnych badań klinicznych wykazała wystąpienie miopatii u około 1% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg lub 80 mg i werapamil. W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z werapamilem skutkowało 2,3-krotnym wzrostem ekspozycji na kwas symwastatyny, prawdopodobnie po części spowodowanym hamowaniem CYP3A4. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę u pacjentów otrzymujących jednocześnie amiodaron lub werapamil, chyba że oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

Diltiazem
Analiza dostępnych badań klinicznych wykazała wystąpienie miopatii u 1% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i diltiazem. Ryzyko wystąpienia miopatii u pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg nie było zwiększone przez jednoczesne stosowanie diltiazemu (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie diltiazemu powodowało 2,7-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny, prawdopodobnie spowodowany hamowaniem CYP3A4. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 40 mg na dobę u pacjentów otrzymujących równocześnie diltiazem, chyba że oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

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

Sok grejpfrutowy
Sok grejpfrutowy hamuje cytochrom P450 3A4. Spożywanie soku grejpfrutowego w dużych ilościach (ponad 1 litr dziennie) w trakcie leczenia symwastatyną skutkowało 7-krotnym wzrostem narażenia na kwas symwastatyny. Spożywanie soku grejpfrutowego w ilości 240 ml rano i przyjmowanie symwastatyny wieczorem także skutkowało 1,9-krotnym wzrostem ekspozycji. Należy więc unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia symwastatyną.

Doustne antykoagulanty
W dwóch badaniach klinicznych, jednym przeprowadzonym w grupie zdrowych ochotników, a drugim u pacjentów z hipercholesterolemią, dawka 20-40 mg symwastatyny na dobę nieznacznie nasilała działanie leków przeciwzakrzepowych (pochodnych kumaryny): czas protrombinowy, wyrażony jako wskaźnik INR (International Normalized Ratio), wzrósł od wartości wyjściowej 1,7 do 1,8 u ochotników, do wartości od 2,6 do 3,4 u pacjentów z hipercholesterolemią. Odnotowano bardzo rzadkie wypadki podwyższonego INR. U pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe - pochodne kumaryny, należy oznaczyć czas protrombinowy przed rozpoczęciem leczenia

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

symwastatyną oraz powtarzać oznaczenia dostatecznie często w trakcie terapii, w celu uniknięcia znaczących zmian czasu protrombinowego. Po potwierdzeniu stabilności czasu protrombinowego, oznaczenia tego parametru można przeprowadzać z częstością zalecaną dla pacjentów poddawanych leczeniu pochodnymi kumaryny. W razie zmiany dawkowania lub zakończenia leczenia symwastatyną należy przeprowadzić taką samą procedurę. Leczenie symwastatyną nie powodowało wystąpienia krwawień ani zmian w czasie protrombinowym u pacjentów nie przyjmujących antykoagulantów.

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

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża
Nie należy stosować symwastatyny w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania symwastatyny u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych z symwastatyną z udziałem kobiet w ciąży. Odnotowano rzadkie doniesienia wystąpienia wad wrodzonych u dzieci eksponowanych wewnątrzmacicznie na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Jednakże analiza prospektywna około 200 ciąż eksponowanych w pierwszym trymestrze na symwastatynę lub inne pokrewne inhibitory reduktazy HMG-CoA wykazała, że odsetek wad wrodzonych był porównywalny do występującego w ogólnej populacji. Ta ilość ciąż była wystarczająca pod względem statystycznym, aby wykluczyć 2,5-krotny lub większy wzrost częstości występowania wad wrodzonych na tle ogólnej zapadalności.

Mimo iż nie udowodniono, aby zapadalność na wady wrodzone u potomstwa pacjentek przyjmujących symwastatynę lub inne pokrewne inhibitory reduktazy HMG-CoA różniła się od obserwowanej w ogólnej populacji, leczenie matki symwastatyną może zmniejszać u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżyca jest procesem przewlekłym i przerwanie terapii lekami obniżającymi stężenie lipidów w okresie ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii. Dlatego nie można stosować symwastatyny u kobiet ciężarnych, planujących zajście w ciążę lub tych, u których podejrzewana jest ciąża. Należy przerwać przyjmowanie symwastatyny na czas ciąży lub dopóki nie zostanie potwierdzone, że pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3).

Okres karmienia piersią
Nie wiadomo, czy symwastatyna lub metabolity są wydzielane do mleka matki. Ponieważ wiele leków jest wydzielanych do mleka matki, kobiety przyjmujące symwastatynę nie powinny karmić piersią ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka (patrz punkt 4.3).

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

Symwastatyna nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługę maszyn. Jednakże w razie prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn należy wziąć pod uwagę rzadkie przypadki występowania zawrotów głowy, odnotowane po wprowadzeniu leku do obrotu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania poniższych działań niepożądanych, które zostały odnotowane podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu leku do obrotu, sklasyfikowana została na podstawie oceny zapadalności na nie w szeroko zakrojonych, długoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w tym HPS (*Heart Protection Study*) z udziałem 20 536 pacjentów i 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) z udziałem 4 444 pacjentów (patrz punkt 5.1). W badaniu HPS odnotowano poważne działania niepożądane oraz bóle mięśni i zwiększenie aktywności aminotransferaz i CK w surowicy. W badaniu 4S odnotowano wszystkie niżej wymienione działania

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

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

W badaniu HPS (patrz punkt 5.1) obejmującym 20 536 pacjentów otrzymujących 40 mg symwastatyny na dobę (n = 10 269) lub przyjmujących placebo (n = 10 267), parametry bezpieczeństwa były porównywalne pomiędzy pacjentami przyjmującymi symwastatynę a pacjentami przyjmującymi placebo przez okres badań wynoszący średnio 5 lat. Częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach (4,8% u pacjentów leczonych symwastatyną i 5,1% u pacjentów przyjmujących placebo). Miopatia wystąpiła u <0,1% pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg. Zwiększona aktywność aminotransferaz (więcej niż trzykrotnie powyżej górnej granicy wartości uznawanej za prawidłową potwierdzone powtórnym badaniem) wystąpiła u 0,21% (n = 21) pacjentów leczonych 40 mg symwastatyny w porównaniu do 0,09% (n = 9) pacjentów przyjmujących placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowana jest na podstawie następującej klasyfikacji: Bardzo częste (> 1/10), Częste (≥ 1/100, < 1/10), Niezbyt częste (≥ 1/1000, < 1/100), Rzadkie (≥ 1/10 000, < 1/1000), Bardzo rzadkie (< 1/10 000), włączając pojedyncze doniesienia.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:
Rzadkie: niedokrwistość

Zaburzenia układu nerwowego:
Rzadkie: bóle głowy, parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa

Zaburzenia żołądka i jelit:
Rzadkie: zaparcia, bóle brzucha, wzdęcia, objawy dyspeptyczne, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
Rzadkie: zapalenie wątroby/żółtaczka
Bardzo rzadkie: niewydolność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
Rzadkie: wysypka, świąd, łysienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
Rzadkie: miopatia, rabdomioliza (patrz punkt 4.4), bóle mięśni, kurcze mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
Rzadkie: astenia
Rzadko obserwowano objawy zespołu nadwrażliwości obejmującego następujące objawy: obrzęk naczynioruchowy, zespół toczniopodobny, bóle mięśni typu reumatoidalnego, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie naczyń, trombocytopenia, eozynofilia, przyspieszony OB, zapalenie i bóle stawów, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, gorączka, zaczerwienienie, trudności w oddychaniu i złe samopoczucie.

Wyniki badań laboratoryjnych:
Rzadko: wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa, gamma-glutamylotranspeptydaza) (patrz punkt 4.4, Wpływ leczenia na czynność wątroby), zwiększone stężenie zasadowej fosfatazy; wzrost aktywności CK w surowicy (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież (w wieku 10-17 lat)
W 48 tygodniowym badaniu u dzieci i młodzieży w wieku 10-17 lat (chłopcy wg skali Tannera faza II i powyżej oraz dziewczęta co najmniej 1 rok po wystąpieniu pierwszej miesiączki) z rodzinną

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

heterozygotyczną hipercholesterolemią (n=175), profil bezpieczeństwa i tolerancji grupy leczonej symwastatyną był zasadniczo podobny do grupy otrzymującej placebo. Efekty długotrwałego działania na dojrzewanie fizyczne, intelektualne oraz płciowe nie są znane. Brak obecnie wystarczających danych po 1 roku leczenia (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

U niektórych pacjentów leczonych statynami obserwowano występowanie następujących działań niepożądanych.

- Zaburzenia snu, w tym bezsenność i koszmarne sny
- Zaniki pamięci
- Zaburzenia seksualne
- Depresja
- W pojedynczych przypadkach śródmiąższowa choroba płuc, szczególnie podczas długotrwałego stosowania (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas odnotowano kilka przypadków przedawkowania; maksymalna przyjęta dawka wynosiła 3,6 g. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia bez powikłań. W przypadku przedawkowania nie istnieje specyficzne leczenie. Zalecane jest wtedy leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Po podaniu doustnym symwastatyna, która jest nieaktywnym laktonem, jest hydrolizowana w wątrobie do odpowiedniego aktywnego beta-hydroksykwasu będącego silnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA (reduktaza 3 – hydroksy – 3 – metyloglutarylo – koenzymu A). Enzym ten katalizuje konwersję HMG-CoA do mewalonianu, czyli wczesną reakcję i zarazem etap kontrolny biosyntezy cholesterolu.

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

<u>Wysokie ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (ChNS) lub istniejąca choroba niedokrwienna serca</u>
W badaniu, które dotyczyło ochronnego wpływu na serce (*Heart Protection Study (HPS)*), oceniono efekty leczenia symwastatyną u 20 536 pacjentów (w wieku od 40 do 80 lat), z hiperlipidemią lub bez oraz z chorobą niedokrwienną serca, innymi chorobami tętnic zmniejszającymi przepływ krwi lub cukrzycą. W tym badaniu 10 269 pacjentów leczonych było symwastatyną w dawce 40 mg na dobę, a 10 267 pacjentów przyjmowało placebo przez okres badania wynoszący średnio 5 lat.
Na początku badania u 6 793 pacjentów (33%) stężenie HDL-C wynosiło poniżej 116 mg/dl; u 5 063 pacjentów (25%) było pomiędzy 116 mg/dl a 135 mg/dl; a u 8 680 pacjentów (42%) stężenie HDL-C wynosiło powyżej 135 mg/dl.
Leczenie symwastatyną w dawce 40 mg na dobę w porównaniu do placebo znacząco zmniejszało ryzyko zgonu z powodu wszystkich przyczyn (1328 [12,9%] u pacjentów leczonych symwastatyną w porównaniu do 1507 [14,7%] u pacjentów przyjmujących placebo; p = 0,0003); powodowało zmniejszenie ryzyka zgonów z przyczyn wieńcowych (587 [5,7%] w porównaniu do707 [6,9%]; p =

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

0,0005; bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 1,2%). Zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn innych niż dotyczące naczyń nie osiągnęło poziomu istotnego statystycznie. Symwastatyna zmniejszała także ryzyko poważnych incydentów wieńcowych (złożony punkt końcowy obejmujący zawał serca niezakończony zgonem lub zgon spowodowany chorobą wieńcową) o 27% ($p < 0,0001$). Symwastatyna zmniejszała konieczność wykonywania zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (w tym pomostowania aortalno-wieńcowego lub przezskórnej angioplastyki wieńcowej), rewaskularyzacji tętnic obwodowych i naczyń innych niż wieńcowe o odpowiednio 30% ($p < 0,0001$) i 16% ($p = 0,006$). Symwastatyna zmniejszała ryzyko udaru o 25% ($p < 0,0001$), a o 30% zmniejszała ryzyko udaru niedokrwiennego ($p < 0,0001$). Dodatkowo w obrębie podgrupy pacjentów z cukrzycą symwastatyna redukowała ryzyko wystąpienia powikłań ze strony dużych naczyń, konieczność rewaskularyzacji tętnic obwodowych (chirurgia i angioplastyka), konieczność amputacji kończyn dolnych lub owrzodzenia nóg o 21% ($p = 0,0293$). Proporcjonalne zmniejszenie częstości zdarzeń było podobne w każdej podgrupie badanych pacjentów, włączając w to osoby bez choroby niedokrwiennej serca ale z miażdżycą naczyń mózgowych lub tętnic obwodowych, kobiety i mężczyzn, chorych włączonych do badania w wieku poniżej i powyżej 70 lat, z nadciśnieniem lub bez, a szczególnie osoby ze stężeniem cholesterolu LDL poniżej 3,0 mmol/l w momencie włączenia do badania.

W badaniu 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)* wpływ leczenia symwastatyną na całkowitą liczbę zgonów oceniano u 4 444 pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych i wyjściowym stężeniem cholesterolu całkowitego między 212 mg/dl a 309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). W tym wieloośrodkowym badaniu z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo u pacjentów z dławicą piersiową lub przebytym zawałem serca stosowano leczenie dietą, standardowe leki oraz symwastatynę w dawce od 20 do 40 mg na dobę ($n = 2\,221$) lub placebo ($n = 2\,223$) przez średnio 5,4 roku. Symwastatyna zmniejszała ryzyko zgonu o 30% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło 3,3%). Ryzyko zgonu z przyczyn wieńcowych zmalało o 42% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło 3,5%). Symwastatyna zmniejszała także ryzyko poważnych incydentów wieńcowych (zgon z powodu choroby wieńcowej oraz potwierdzony w trakcie hospitalizacji lub bezobjawowy zawał serca nie zakończony zgonem) o 34%. Ponadto symwastatyna znacząco (o 28%) zmniejszała ryzyko śmiertelnych oraz nie zakończonych zgonem zdarzeń mózgowo-naczyniowych (udar i przemijające ataki niedokrwienne). Nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy w śmiertelności z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe w obu grupach.

Hipercholesterolemia pierwotna i hiperlipidemia mieszana

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

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

W kontrolowanych placebo badaniach z użyciem podwójnie ślepej próby, 175 pacjentów (99 chłopców wg skali Tannera faza II i powyżej oraz 76 dziewcząt co najmniej 1 rok po wystąpieniu pierwszej miesiączki) w wieku 10-17 lat (średni wiek 14,1 lat) z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią (heFH) randomizowano do grupy otrzymującej symwastatynę lub placebo przez 24 tygodnie (badanie podstawowe). Warunkiem włączenia do badania było wyjściowe stężenie LDL-C pomiędzy 160 a 400 mg/dl i u co najmniej 1 z rodziców >189 mg/dl. Dawka symwastatyny (raz na dobę wieczorem) wynosiła 10 mg przez pierwsze 8 tygodni, 20 mg przez kolejne 8 tygodni, a następnie 40 mg. W 24 tygodniowym badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego, do kontynuacji leczenia wybrano 144 pacjentów, którzy otrzymywali 40 mg symwastatyny lub placebo.

Symwastatyna znacząco obniżała stężenie LDL-C, TG i ApoB w osoczu. Wyniki przedłużonego 48-tygodniowego badania były porównywalne do tych obserwowanych w badaniu podstawowym.
Po 24 tygodniach leczenia, średnia wartość osiąganego stężenia LDL-C wynosiła 124,9 mg/dl (zakres: 64,0-289,0 mg/dl) w grupie otrzymującej 40 mg symwastatyny w porównaniu do 207,8 mg/dl (zakres:

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

128,0-334,0 mg/dl) w grupie placebo.

Po 24 tygodniach leczenia (dawki zwiększające się od 10, 20 do 40 mg na dobę w odstępach 8-tygodniowych), symwastatyna zmniejszała średnie stężenie LDL-C o 36,8% (placebo: zwiększenie o 1,1% od wyjściowego), ApoB o 32,4% (placebo: 0,5%) i średnie stężenia TG o 7,9% (placebo: 3,2%) oraz zwiększała średnie stężenie HDL-C o 8,3% (placebo: 3,6%). Długotrwały korzystny wpływ terapii symwastatyną na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych u dzieci z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią jest nie znany.
Bezpieczeństwo i skuteczność dawek większych niż 40 mg na dobę u dzieci z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią nie były badane. Długotrwała skuteczność leczenia symwastatyną w dzieciństwie w celu zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym nie została ustalona.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Właściwości farmakokinetyczne zostały ocenione u osób dorosłych. Dane farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży nie są dostępne.

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

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

Wydalanie
Symwastatyna jest substratem CYP3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5). Głównymi metabolitami symwastatyny w osoczu ludzkim są beta-hydroksykwas i inne cztery aktywne metabolity.
Po doustnym podaniu człowiekowi znakowanej symwastatyny w ciągu 96 godzin 13% aktywności promieniotwórczej wykryto w moczu, a 60% w kale. Ilość wykryta w kale odpowiada ilości wchłoniętych metabolitów, które zostały wydalone z żółcią oraz lekowi nie wchłoniętemu. Po podaniu dożylnym metabolitu beta-hydroksykwasu, jego okres półtrwania wynosił przeciętnie 1,9 godziny. Przeciętnie tylko 0,3% dawki podanej dożylnie było wydalane do 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 nie wykazały występowania żadnego innego zagrożenia dla ludzi niż to wynikające z działania farmakologicznego leku. Zastosowanie maksymalnej tolerowanej dawki symwastatyny u szczurów i królików nie powodowało wad rozwojowych u płodów i nie miało wpływu na płodność, funkcje rozrodcze ani rozwój noworodków.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana
Butylohydroksyanizol (E 320)
Kwas askorbowy
Kwas cytrynowy
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Hypromeloza (Pharmacoat 606)
Hypromeloza (Methocel E15LV Premium)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Trietylu cytrynian
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Powidon K-30

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Al/PVC/PVDC.
Wielkość opakowania:
- 28 tabletek (10 mg i 20 mg)
- 14 lub 28 tabletek (40 mg)

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

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

Pozwolenie nr 9278

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

21.03.2002 / 27.02.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010 -09- 15
MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15