

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera odpowiednio 10 mg, 20 mg, 40 mg, lub 80 mg symwastatyny (*Simvastatinum*).

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane ZIFAM 10 – to obustronnie wypukłe krążki o ściętym obrzeżu, powłoce różowej i białym kolorze rdzenia.

Tabletki powlekane ZIFAM 20 – to obustronnie wypukłe krążki o ściętym obrzeżu, powłoce żółtej i białym kolorze rdzenia.

Tabletki powlekane ZIFAM 40 – są podłużne, obustronnie wypukłe o zaokrąglonych końcach, o ściętym obrzeżu, powłoce beżowej i białym kolorze rdzenia.

Tabletki powlekane ZIFAM 80 – są podłużne, obustronnie wypukłe o zaokrąglonych końcach, o ściętym obrzeżu, powłoce ciemnoróżowej i białym kolorze rdzenia.

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

Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub dyslipidemii mieszanej w połączeniu z dietą, gdy reakcja na dietę lub inne niefarmakologiczne metody leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.

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

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

Zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych u chorych z jawną miażdżycą naczyń wieńcowych lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu, jako leczenie wspomagające, mające na celu skorygowanie innych czynników ryzyka lub uzupełnienie innej terapii zapobiegającej chorobom serca (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zakres dawek wynosi od 5 do 80 mg na dobę. Lek podaje się doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, wieczorem. Zmiany dawkowania, jeśli są konieczne, należy przeprowadzać w odstępach czasu nie krótszych niż co 4 tygodnie. Dawkę leku można zwiększać do maksymalnej dawki 80 mg na dobę, podawanej raz na dobę, wieczorem. Dawkę 80 mg zaleca się jedynie u chorych z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych.

Hipercholesterolemia

Pacjent powinien stosować standardową dietę niskocholesterolową. Dietę taką należy kontynuować w czasie leczenia symwastatyną. Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 10-20 mg na dobę i jest podawana raz na dobę, wieczorem. U pacjentów, którzy wymagają znacznego obniżenia stężenia cholesterolu LDL (o ponad 45%), leczenie można rozpocząć od dawki 20-40 mg na dobę, podawanej raz na dobę, wieczorem. Zmiany dawkowania, jeśli są konieczne, należy przeprowadzać w sposób opisany powyżej.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Na podstawie wyników kontrolowanego badania klinicznego zaleca się stosowanie symwastatyny albo w dawce 40 mg na dobę, wieczorem albo w dawce 80 mg na dobę w 3 dawkach podzielonych: 20 mg rano, 20 mg w południe i 40 mg wieczorem. Symwastatynę należy stosować u tych chorych dodatkowo do innych metod leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub w przypadku, gdy inne metody takiego leczenia są niedostępne.

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

Zwykle dawka symwastatyny u pacjentów z wysokim ryzykiem choroby wieńcowej (z lub bez hiperlipidemii) wynosi 20 do 40 mg na dobę i jest podawana raz na dobę, wieczorem. Leczenie farmakologiczne można rozpocząć jednocześnie z dietą i ćwiczeniami fizycznymi. Zmiany dawkowania, jeśli są konieczne, należy przeprowadzać w sposób podany powyżej.

Terapia skojarzona

Symwastatyna jest skuteczna w monoterapii lub w terapii skojarzonej z lekami wiążącymi kwasy żółciowe. Symwastatynę należy podawać nie później niż 2 godziny przed albo nie wcześniej niż 4 godziny po podaniu leków wiążących kwasy żółciowe.

U pacjentów, którzy jednocześnie z symwastatyną przyjmują cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl, inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu) lub niacynę w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (≥ 1 g dziennie), dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg na dobę. U pacjentów przyjmujących jednocześnie z symwastatyną amiodaron lub werapamil, dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę. (Patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dawkowanie u chorych z niewydolnością nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) należy starannie rozważyć podawanie dawki większej niż 10 mg na dobę i jeśli jest to niezbędne bardzo ostrożnie rozpocząć leczenie.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Produkt Zifam nie jest zalecany u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników 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. itraconazol, 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 (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych)

Symwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, wywołuje niekiedy miopatię objawiającą się bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem, z towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) do ponad 10 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. Miopatia czasem przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek spowodowanej mioglobiniurią. Odnotowano bardzo rzadko przypadki zgonów. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii.

Jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy zależne jest od dawki. Według danych pochodzących z badania klinicznego, w którym 41 050 pacjentów było leczonych symwastatyną, w tym 24 747 pacjentów (około 60%) leczonych było przez co najmniej 4 lata, częstość występowania miopatii wynosiła około 0,02%, 0,08% i 0,53% przy dawce wynoszącej odpowiednio 20, 40 i 80 mg na dobę. W badaniach tych pacjenci byli pod ścisłą kontrolą oraz nie otrzymywali niektórych produktów leczniczych powodujących interakcje.

Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej

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

Przed rozpoczęciem leczenia

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

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

- podeszły wiek (> 70 lat),
- zaburzenia czynności nerek,
- oporna na leczenie lub nieleczona niedoczynność tarczycy,
- indywidualny lub rodzinny wywiad świadczący o dziedzicznych zaburzeniach ze strony układu mięśniowego,
- pacjenci, u których w przeszłości wystąpiło toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie,
- uzależnienie od alkoholu.

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

Podczas leczenia

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

KOPIA

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

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

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

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

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy wzrasta również podczas jednoczesnego stosowania innych fibratów, niacyny w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę) lub podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu lub werapamilu z dużymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5). Ryzyko miopatii wzrasta również nieznacznie podczas jednoczesnego stosowania diltiazemu i symwastatyny w dawce 80 mg. Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy, może zwiększyć się podczas jednoczesnego podawania kwasu fusydowego ze statynami (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z inhibitorami CYP3A4: itrakonazolem, ketokonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jeśli leczenie itrakonazolem, ketokonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną jest konieczne, należy w tym czasie przerwać stosowanie symwastatyny. Należy ponadto zachować ostrożność podczas podawania symwastatyny z inhibitorami CYP3A4 o słabszym działaniu: cyklosporyną, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.5). Należy unikać jednoczesnego przyjmowania symwastatyny i soku grejpfrutowego.

Nie należy przekraczać dawki 10 mg na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl, inne fibraty lub niacynę w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę). Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny z gemfibrozylem, chyba że spodziewane korzyści leczenia przewyższają ryzyko jednoczesnego podania tych leków. Należy bardzo starannie rozważyć korzyści jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawce 10 mg na dobę z innymi fibratami (z wyjątkiem fenofibratu), niacyną, cyklosporyną lub danazolem wobec potencjalnego ryzyka takich połączeń (patrz punkty 4.2 i 4.5).

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

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

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

Wpływ na wątrobę

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

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

Produkt należy stosować ostrożnie u osób pijących znaczne ilości alkoholu.

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

Substancje pomocnicze

Zifam 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 przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Interakcje farmakodynamiczne

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

Ryzyko wystąpienia miopatii w tym rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania fibratów i niacyny (kwas nikotynowy) (≥ 1 g/dobę). Ponadto, interakcja z gemfibrozylem powoduje zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu krwi (patrz poniżej: *Interakcje farmakokinetyczne* oraz punkty 4.2 i 4.4). Nie ma dowodów, że ryzyko wystąpienia miopatii podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny i fenofibratu jest większe niż łączne ryzyko stosowania każdego z tych produktów osobno. Nie ma dostępnych danych z zakresu farmakokinetyki i monitorowania bezpieczeństwa stosowania dotyczących innych fibratów.

Interakcje farmakokinetyczne

W tabeli poniżej wymieniono zalecane środki ostrożności dotyczące interakcji między lekami (dalsze szczegóły zawarte są w tekście, patrz również punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Interakcje lekowe związane ze zwiększonym ryzykiem miopatii/rabdomiolizy

Leki wchodzące w interakcje	Zalecane środki ostrożności
<i>Silne inhibitory CYP3A4:</i> Itrakonazol Ketokonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy wirusa HIV Nefazodon	Przeciwwskazane do stosowania z symwastatyną
Gemfibrozyl	Unikać, ale jeśli zastosowanie jest konieczne,

	nie należy stosować dawki większej niż 10 mg symwastatyny na dobę.
Cyklosporyna Danazol Inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu) Niacyna (≥ 1 g/dobę)	Nie stosować dawki większej niż 10 mg symwastatyny na dobę.
Amiodaron Werapamil	Nie stosować dawki większej niż 20 mg symwastatyny na dobę.
Diltiazem	Nie stosować dawki większej niż 40 mg symwastatyny na dobę.
Kwas fusydowy	Należy dokładnie monitorować pacjentów. Należy rozważyć czasowe zaprzestanie stosowania symwastatyny.
Sok grejpfrutowy	Unikać picia soku grejpfrutowego podczas stosowania symwastatyny.

Wpływ innych preparatów na symwastatynę

Interakcje dotyczące CYP3A4

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

Dlatego też, przeciwwskazane jest stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV, erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonom. Jeśli leczenie itrakonazolem, ketokonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną jest konieczne, należy podczas tego leczenia przerwać stosowanie symwastatyny. Ostrożnie należy stosować symwastatynę jednocześnie z innymi słabszymi inhibitorami CYP3A4: cyklosporyną, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Cyklosporyna

Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny, szczególnie z symwastatyną w większych dawkach (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dlatego też, u pacjentów otrzymujących jednocześnie cyklosporynę, dawki symwastatyny nie powinny być większe niż 10 mg na dobę. Mimo, że mechanizm nie jest w pełni wyjaśniony, wykazano, że cyklosporyna zwiększa AUC inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie AUC kwasu symwastatyny występowało przypuszczalnie częściowo na skutek hamowania CYP3A4.

Danazol

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

Gemfibrozyl

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

Amiodaron lub werapamil

Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy wzrasta podczas stosowania amiodaronu lub werapamilu jednocześnie z symwastatyną w większych dawkach (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych wystąpienie miopatii zaobserwowano u 6% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron.

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

Diltiazem

Analiza dostępnych badań klinicznych wskazuje na około 1% przypadków miopatii u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i diltiazem. Ryzyko wystąpienia miopatii u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg nie zwiększyło się przy jednoczesnym stosowaniu diltiazemu (patrz punkt 4.4).

W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z diltiazemem powoduje 2,7-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny, przypuszczalnie na skutek hamowania CYP3A4. Dlatego też, o ile korzyści z leczenia nie przeważają nad zwiększonym ryzykiem wystąpienia miopatii i rabdomiolizy, dawka symwastatyny u pacjentów otrzymujących jednocześnie diltiazem nie powinna być większa niż 40 mg na dobę.

Kwas fusydowy

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

Sok grejpfrutowy

Sok grejpfrutowy hamuje cytochrom P450 3A4. Jednoczesne stosowanie symwastatyny i picie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1 litr dziennie) powoduje 7-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny. Wypicie 240 ml soku grejpfrutowego rano i przyjęcie wieczorem symwastatyny powoduje 1,9-krotne zwiększenie narażenia. Należy unikać picia soku grejpfrutowego podczas leczenia symwastatyną.

Wpływ symwastatyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Symwastatyna nie wpływa hamująco na cytochrom P450 3A4. Dlatego też, symwastatyna nie wpływa na stężenie w osoczu innych substancji metabolizowanych przez cytochrom P450 3A4.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

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

przerwania stosowania tego leku. U pacjentów nie przyjmujących leków przeciwzakrzepowych, jednoczesne przyjmowanie symwastatyny nie było związane z występowaniem krwawień lub zmian czasu protrombinowego.

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie w czasie ciąży

Nie należy stosować preparatu Zifam w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych u kobiet ciężarnych. Obserwowano rzadkie przypadki występowania wad wrodzonych u dzieci, których matki w okresie ciąży leczone były inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Jednak, w analizie danych dotyczących około 200 ciężarnych, które były prospektywnie obserwowane w pierwszym trymestrze ciąży, a przyjmowały symwastatynę lub inny inhibitor reduktazy HMG-CoA o podobnej strukturze chemicznej, częstość występowania wad wrodzonych nie była większa od tej jaka występuje w ogólnej populacji. Liczba odnotowanych przypadków ciąży u kobiet przyjmujących symwastatynę była statystycznie wystarczająca, aby wykluczyć 2,5-krotny lub większy wzrost występowania wad rozwojowych płodów wobec ogólnej częstości występowania. Chociaż nie ma dowodów świadczących, że przypadki wad wrodzonych u potomstwa pacjentów przyjmujących symwastatynę lub inny pokrewny inhibitor reduktazy HMG-CoA są różne od tych obserwowanych ogólnie w populacji, leczenie w okresie ciąży symwastatyną może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżyca jest chorobą przewlekłą i przerwanie leczenia zmniejszającego stężenie lipidów podczas ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii. Z tego względu, preparat Zifam nie może być stosowany u kobiet w ciąży, u kobiet planujących ciążę w najbliższym czasie lub tych, u których podejrzewana jest ciąża. Leczenie preparatem Zifam należy przerwać w okresie trwania ciąży lub do czasu ustalenia czy pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Nie wiadomo, czy symwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ponieważ jednak wiele leków jest wydzielanych z mlekiem matki, kobiety przyjmujące Zifam nie powinny karmić piersią ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka (patrz punkt 4.3).

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

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

4.8 Działania niepożądane

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

W badaniu HPS (patrz punkt 5.1), w którym uczestniczyło 20 536 pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg na dobę (n = 10 269) lub placebo (n = 10 267), parametry bezpieczeństwa

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

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano zgodnie z następującą klasyfikacją: Bardzo często (>1/10), często ($\geq 1/100$, <1/10), niezbyt często ($\geq 1/1000$, < 1/100), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000) włączając pojedyncze przypadki.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: niedokrwistość.

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby/żółtaczk.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka, świąd, łysienie.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: astenia.

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

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

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

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

W porównaniu z placebo leczenie symwastatyną w dawce 40 mg/dobę w znacznym stopniu powodowało istotne zmniejszenie ryzyka śmierci z powodu wszystkich przyczyn (1 328 [12,9%] u pacjentów leczonych symwastatyną, w porównaniu z 1 507 [14,7%] u pacjentów otrzymujących placebo; $p = 0,0003$); powodowało zmniejszenie ryzyka zgonów wieńcowych o 18% (587 [5,7%] w porównaniu do 707 [6,9%]; $p = 0,0005$; bezwzględne zmniejszenie ryzyka 1,2%). Zmniejszenie liczby zgonów z innych przyczyn niż dotyczące układu naczyniowego nie osiągnęło poziomu istotnego statystycznie. Przyjmowanie symwastatyny zmniejszało także ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych (złożony punkt końcowy składający się z zawału serca nie prowadzącego do zgonu lub zgonu z przyczyn wieńcowych) o 27% ($p < 0,0001$). Symwastatyna zmniejszała potrzebę wykonania procedury rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (w tym pomosty aortalno-wieńcowe lub przeszkońska angioplastyka balonowa) i rewaskularyzację naczyń obwodowych oraz naczyń innych niż wieńcowych, odpowiednio o 30% ($p < 0,0001$) i 16% ($p = 0,006$). Symwastatyna zmniejszała o 25% ($p < 0,0001$) ryzyko wystąpienia udaru, a do 30% zmniejszała ryzyko udaru z powodu niedokrwienia ($p < 0,0001$). Dodatkowo, w podgrupie pacjentów z cukrzycą, symwastatyna zmniejszała ryzyko rozwoju powikłań ze strony dużych naczyń krwionośnych, konieczność wykonania rewaskularyzacji naczyń obwodowych (zabiegi chirurgiczne lub angioplastyka), konieczność wykonania amputacji kończyn lub częstość wystąpienia owrzodzeń nóg o 21% ($p = 0,0293$). Proporcjonalne zmniejszenie częstości zdarzeń było podobne w każdej podgrupie badanych pacjentów, w tym również u pacjentów, u których nie stwierdzono choroby wieńcowej, ale u których stwierdzono schorzenia naczyń mózgowych lub tętnic obwodowych, w grupie kobiet i mężczyzn mających w momencie włączenia do badania mniej lub ponad 70 lat, z nadciśnieniem tętniczym lub bez oraz w szczególności u pacjentów, u których w momencie włączenia do badania stężenie cholesterolu LDL było niższe niż 3,0 mmol/l.

W badaniu 4S (ang. Scandinavian Simvastatin Survival Study), oceniono wpływ leczenia symwastatyną na śmiertelność całkowitą u 4 444 pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych, u których stężenie całkowitego cholesterolu w momencie rozpoczęcia badania zawierało się w przedziale 212 – 309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). W tym badaniu wieloośrodkowym, z randomizacją, prowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, pacjenci z dławicą piersiową lub u których wcześniej wystąpił zawał serca, otrzymywali leczenie złożone z diety, standardowych leków i podawano im symwastatynę w dawce 20-40 mg/dobę (n = 2 221) albo placebo (n = 2 223) przez okres wynoszący średnio 5,4 lat. Symwastatyna zmniejszyła ryzyko zgonu o 30% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 3,3%). Ryzyko śmierci z powodu choroby naczyń wieńcowych zostało zredukowane o 42% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 3,5%). Symwastatyna zmniejszyła także ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych (zgon z powodu choroby wieńcowej wraz z potwierdzonym w trakcie hospitalizacji zawałem serca nie powodującym śmierci) o 34%. Ponadto, symwastatyna w znaczącym stopniu (o 28%) zmniejszyła ryzyko wystąpienia zakończonych śmiercią i nie powodujących śmierci zdarzeń ze strony naczyń mózgowych (udar i przemijające epizody niedokrwienia). Pomiedzy grupami nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy częstości występowania zgonów nie spowodowanych chorobami serca i naczyń.

Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana hiperlipidemia

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Po doustnym podaniu symwastatyny, wchłanianie beta-hydroksykwasu do krążenia ogólnego było mniejsze niż 5% dawki. Maksymalne stężenie w osoczu aktywnego inhibitora jest osiągane około 1 do 2 godzin po podaniu symwastatyny. Przyjęcie symwastatyny z posiłkiem nie wpływa na wchłanianie symwastyny.

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

Dystrybucja

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

Wydalenie

Symwastatyna jest substratem dla CYP3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5). Głównymi metabolitami symwastatyny obecnymi w ludzkim osoczu jest beta hydroksykwas i inne cztery aktywne metabolity. Po podaniu doustnym znakowanej symwastatyny, w ciągu 96 godzin 13% dawki jest wydalone z moczem, a 60% z kałem. Zawartość leku wykryta w kale odpowiadała ilości wchłoniętych metabolitów, które zostały wydalone z żółcią oraz lekowi niewchłoniętemu.

Po dożylnym podaniu metabolitu beta-hydroksykwasu, okres półtrwania wyniósł przeciętnie 1,9 godzin. Przepiętnie tylko 0,3% dawki podanej dożylnie było wydalone w moczu w postaci inhibitorów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W oparciu o konwencjonalne badania na zwierzętach, dotyczące farmakodynamiki, toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, genotoksyczności i rakotwórczości, stwierdzono, że dla ludzi nie występuje inne zagrożenie poza tym, jakie może wynikać z samego mechanizmu farmakologicznego działania symwastatyny.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

ZIFAM 10:

celuloza mikrokrystaliczna, skrobia żelowana kukurydziana, butylohydroksyanizol, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), talk, żelaza tlenek czerwony (E 172), glikol propylenowy, polisorbat 80.

ZIFAM 20:

celuloza mikrokrystaliczna, skrobia żelowana kukurydziana, butylohydroksyanizol, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), talk, żelaza tlenek żółty (E 172), glikol propylenowy, polisorbat 80.

ZIFAM 40:

celuloza mikrokrystaliczna, skrobia żelowana kukurydziana, butylohydroksyanizol, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), talk, żelaza tlenek brązowy (E 172), glikol propylenowy, polisorbat 80.

ZIFAM 80:

celuloza mikrokrystaliczna, skrobia żelowana kukurydziana, butylohydroksyanizol, laktoza jednowodna, magnezu stearynian, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E 171), talk, żelaza tlenek czerwony (E 172), glikol propylenowy, polisorbat 80.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

W pojemniku znajduje się środek pochłaniający wilgoć oznakowany w języku angielskim *Do not eat*. Nie nadaje się on do spożycia i powinien pozostawać w pojemniku przez cały okres stosowania preparatu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28 tabletek w 4 blistrach OPA/Aluminium/PVC/Aluminium po 7 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

28 tabletek w pojemniku polietylenowym z wieczkiem oraz środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

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

11191, 11192, 11193, 11194

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

30.04.2004 r.
05.11.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO