CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SIMVACARD 20, 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 20 mg symwastatyny (*Simvastatinum*).

Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera 149 mg laktozy.

Pozostałe substancje pomocnicze patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.
Opis produktu: białe, owalne, powlekane tabletki z rowkiem dzielącym po obu stronach i oznaczeniem ‘SVT 20’ po jednej stronie.

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 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 gdy inne metody leczenia są 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, 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 dawkowania to 5 mg do 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 preparatem Simvacard. Zazwyczaj dawka początkowa wynosi 10 do 20 mg raz na dobę, wieczorem. U pacjentów, u których konieczne jest znaczne obniżenie LDL-C (o ponad 45%), można rozpocząć od dawki

20 mg do 40 mg raz na dobę, podawanej wieczorem. Jeśli konieczna jest korekta dawki, należy ją przeprowadzić tak, jak opisano powyżej.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
W oparciu o wyniki kontrolowanych badań klinicznych, zalecane dawkowanie preparatu Simvacard 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, preparat Simvacard 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
Zalecana dawka preparatu Simvacard u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń wieńcowych (choroba wieńcowa, z hiperlipidemią lub bez) wynosi 20 do 40 mg raz 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.
Preparat Simvacard jest skuteczny w monoterapii lub w skojarzeniu z preparatami wiążącymi kwasy żółciowe. Symwastatynę należy podawać albo nie później niż 2 godziny przed lub nie wcześniej niż 4 godziny po podaniu preparatów wiążących kwasy żółciowe.
Pacjenci przyjmujący jednocześnie z preparatem Simvacard cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl, inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu) lub niacynę w dawce zmniejszającej stężenie lipidów (≥ 1g na dobę) nie mogą stosować dobowej dawki preparatu Simvacard większej niż 10 mg na dobę. Pacjenci przyjmujący jednocześnie z preparatem Simvacard amiodaron lub werapamil, nie mogą stosować dobowej dawki preparatu Simvacard większej niż 20 mg na dobę (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek
Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek. U pacjentów z ciężką 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.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku
Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania.

Stosowanie u dzieci i młodzieży
Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci. Preparatu nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na symwastatynę lub jakikolwiek inny składnik 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 (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych)
Symwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, wywołuje niekiedy miopatię objawiającą się bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem, z towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) do ponad 10 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. Miopatia czasem przekształca się w rabdomiolizę z ostrą niewydolnością nerek spowodowaną mioglobinurią lub bez. Odnotowano bardzo

rzadko przypadki zgonów. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii.

Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy zależy od dawki. W badaniach klinicznych, w trakcie których pacjenci byli pod ścisłą kontrolą oraz nie otrzymywali niektórych leków powodujących interakcje, częstość wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy wynosiła około 0,03% w grupie przyjmującej symwastatynę w dawce 20 mg, 0,08% w grupie przyjmującej symwastatynę w dawce 40 mg i 0,4% w grupie przyjmującej symwastatynę w dawce 80 mg.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej
Kinaza kreatynowa (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku lub jeśli istnieją jakiekolwiek inne 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 w ciągu 5 do 7 dni.

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

Ostrożnie należy stosować u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy. Aby ustalić referencyjną wartość wyjściową, aktywność CK należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia w następujących przypadkach:
- osoby w podeszłym wieku (> 70 lat)
- osoby z zaburzoną czynnością nerek
- osoby z oporną na leczenie lub nieleczoną niedoczynnością tarczycy
- osoby z indywidualnym lub rodzinnym wywiadem świadczącym o dziedzicznych zaburzeniach ze strony układu mięśniowego
- pacjenci u których w przeszłości wystąpiło toksyczne działanie statyn lub fibratów na mięśnie
- pacjenci uzależnieni od alkoholu.

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

Podczas leczenia
Jeśli podczas leczenia u pacjenta otrzymującego statyny wystąpią bóle mięśni, osłabienie lub kurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Podawanie symwastatyny należy przerwać, jeśli aktywność CK badana u pacjenta, który nie był po forsownym wysiłku fizycznym, jest znacznie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową).
Należy rozważyć odstawienie symwastatyny, nawet jeśli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy wartości uznanej za prawidłową, ale niepożądane objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort. Jeśli z jakichkolwiek powodów podejrzewana jest miopatia, lek należy odstawić. Jeśli objawy ze strony mięśni ustąpiły i wartość CK powróciła do normy, można rozważyć powtórne podanie statyny w najmniejszej skutecznej dawce przy ścisłej kontroli stanu zdrowia pacjenta.

Leczenie symwastatyną należy przerwać na kilka dni przed planowanym dużym zabiegiem chirurgicznym i (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 (≥ 1g 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.

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, danazolem lub cyklosporyną wobec potencjalnego ryzyka takich połączeń (patrz punkty 4.2 i 4.5).

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

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

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

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

Lek należy stosować ostrożnie u osób pijących znaczne ilości alkoholu.

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

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

Śródmiąższowa choroba płuc
Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc po zastosowaniu niektórych leków z grupy statyn, szczególnie podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, kaszel bez odkrztuszania oraz ogólne pogorszenie stanu zdrowia pacjenta (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała oraz gorączka). Jeśli u pacjenta istnieje podejrzenie śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać leczenie statynami.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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 (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

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 nefazodonem.
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. Mechanizm tej interakcji nie jest w pełni wyjaśniony. Cyklosporyna zwiększa stężenie kwasu symwastatyny w czasie (pole powierzchni pod krzywą, AUC) przypuszczalnie częściowo na skutek hamowania CYP3A4.

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

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

Amiodaron lub werapamil
Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy jest większe 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 też 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 na skutek jednoczesnego stosowania 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.

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.

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.

Wpływ symwastatyny na farmakokinetykę innych preparatów 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.

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie w okresie ciąży
Nie należy stosować preparatu Simvacard 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 preparatem Simvacard 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 Simvacard nie może być stosowany u kobiet w ciąży, u kobiet planujących ciążę w najbliższym czasie lub tych, u których podejrzewana jest ciąża. Leczenie preparatem Simvacard należy przerwać w okresie trwania ciąży lub do czasu ustalenia czy pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3).

Stosowanie w okresie karmienia piersią
Nie wiadomo, czy symwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiet. Ponieważ jednak wiele leków jest wydzielanych z mlekiem matki, kobiety przyjmujące Simvacard 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

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 symwastatyny 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 symwastatyny, 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 powtórnym 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 (≥1/100, <1/10), niezbyt często (≥1/1000, < 1/100),
rzadko (≥ 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, żółtaczka.

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, 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).

Po zastosowaniu niektórych leków z grupy statyn zgłaszano następujące działania niepożądane:
- zaburzenia snu, w tym bezsenność i koszmary senne
- utrata pamięci
- zaburzenia seksualne
- depresja
- pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4)

4.9 Przedawkowanie

Opisano kilka przypadków przedawkowania symwastatyny; przyjęta maksymalna dawka to 3,6 g.
U wszystkich pacjentów nastąpiło wyzdrowienie bez powikłań. Nie ma specyficznych metod leczenia w przypadku przedawkowania. Należy zastosować leczenie objawowe i inne wspomagające środki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Po podaniu doustnym, symwastatyna, będąca nieaktywnym laktonem, jest hydrolizowana w wątrobie do odpowiedniego beta-hydroksykwasu, który jest inhibitorem reduktazy 3-hydroksy-3- metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Enzym ten katalizuje przemianę HMG-CoA w 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 zmniejszenia stężenia LDL może być wynikiem zarówno obniżenia stężenia cholesterolu VLDL (VLDL-C) jak i indukcji receptora LDL. Prowadzi to do zmniejszenia wytwarzania oraz zwiększonego katabolizmu LDL-C. W wyniku leczenia symwastatyną znacznie zmniejsza się stężenie apolipoproteiny B. Dodatkowo, symwastatyna powoduje niewielki wzrost stężenia HDL-C oraz zmniejszenie stężenia TG w osoczu. W wyniku tych działań stosunek całkowitego cholesterolu do HDL-C oraz LDL do HDL-C jest obniżony.

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

W porównaniu z placebo leczenie symwastatyną w dawce 40 mg/dobę w znacznym stopniu powodowało istotne zmniejszenie ryzyka śmierci z powodu wszystkich przyczyn (1 328 [12,9%] u pacjentów leczonych symwastatyną, w porównaniu z 1 507 [14,7%] u pacjentów otrzymujących placebo; p = 0,0003); powodowało zmniejszenie ryzyka zgonów wieńcowych o 18% (587 [5,7%] w porównaniu do 707 [6,9%]; p = 0,0005; 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 przezskórna 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 niedokrwiennego (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 mg do 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 ze zweryfikowanym 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). Pomiędzy grupami nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy częstości występowania zgonów nie spowodowanych chorobami serca i naczyń.

Pierwotna hipercholestrolemia 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 hipercholestrolemią, 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 symwastatyny.

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

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

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

Laktoza, zmodyfikowana skrobia kukurydziana, celuloza mikrokrystaliczna, talk, magnezu stearynian, butylohydroksyanizol. *Skład otoczki*: hypromeloza, hydroksypropyloceluloza, tytanu dwutlenek (E 171), talk.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 28 tabletek (2 blistry po 14 tabletek).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

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

Pozwolenie nr: 9402.

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

26.06.2002
09.07.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.09.2010 r.