CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vabadin 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana Vabadin 10 mg zawiera 10 mg symwastatyny;
Każda tabletka zawiera 65,73 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.
Vabadin 10 mg to owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane w kolorze brzoskwiniowym, z linią dzielącą po jednej stronie.
Tabletka 10 mg może być podzielona na pół.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia
Leczenie hipercholesterolemii pierwotnej lub mieszanej dyslipidemii, jako lek uzupełniający dietę, gdy odpowiedź na leczenie dietetyczne i inne niefarmakologiczne metody leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.

Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, jako lek uzupełniający dietę i inne metody leczenia zmniejszające stężenie lipidów (np. LDL-afereza) lub gdy takie metody są niewłaściwe.

Zapobieganie incydentom sercowo-naczyniowym
Zmniejszenie zachorowalności i umieralności na choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z jawną miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego, jako leczenie wspomagające mające na celu skorygowanie innych czynników ryzyka oraz uzupełnienie innego leczenia zapobiegającego chorobom serca i naczyń (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zakres dawkowania wynosi od 5 mg do 80 mg, podawane raz na dobę, doustnie, wieczorem. Jeśli to konieczne, dawkę należy korygować w odstępach co najmniej 4 tygodni; maksymalna dawka wynosi 80 mg raz na dobę, wieczorem. Dawka 80 mg zalecana jest tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią oraz wysokim ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, u których nie nastąpiła poprawa podczas stosowania mniejszych dawek i kiedy oczekuje się, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Hipercholesterolemia

Pacjent powinien stosować właściwą dietę w celu obniżenia stężenia cholesterolu, którą należy kontynuować podczas leczenia symwastatyną. Zazwyczaj dawką początkową jest

10-20 mg raz na dobę, wieczorem. Pacjenci, u których konieczne jest znaczne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL (powyżej 45%) mogą rozpocząć od dawki 20 mg do 40 mg raz na dobę, wieczorem. Jeśli konieczna jest zmiana dawki należy ją przeprowadzić tak, jak opisano wyżej.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

W oparciu o wyniki kontrolowanych badań klinicznych, zaleca się podawanie 40 mg symwastatyny raz na dobę, wieczorem lub 80 mg na dobę w 3 dawkach: rano i w południe po 20 mg a wieczorem 40 mg. U tych pacjentów symwastatynę należy stosować jako lek uzupełniający inne metody leczenia obniżające stężenie lipidów (np. LDL-afereza) lub jeśli takie metody są niedostępne lub niewłaściwe.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

U pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń wieńcowych (choroba wieńcowa z hiperlipidemią lub bez) zalecaną dawką początkową jest zazwyczaj 20 mg do 40 mg symwastatyny raz na dobę, podawane wieczorem. Leczenie może być rozpoczęte jednocześnie ze stosowaniem diety i ćwiczeniami fizycznymi. W razie konieczności zmiany dawkowania należy postępować jak opisano powyżej.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Symwastatyna jest skuteczna w monoterapii i w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe. Zalecaną dawkę należy przyjmować nie mniej niż 2 godziny przed lub nie mniej niż 4 godziny po przyjęciu leku wiążącego kwasy żółciowe.

Pacjenci przyjmujący jednocześnie z symwastatyną cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl lub inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu) nie powinni stosować dobowej dawki symwastatyny większej niż 10 mg na dobę. Pacjenci przyjmujący jednocześnie z symwastatyną amiodaron lub werapamil nie powinni stosować dawki symwastatyny większej niż 20 mg na dobę. Pacjenci przyjmujący jednocześnie z symwastatyną diltiazem lub amlodypinę nie powinni stosować dobowej dawki symwastatyny większej niż 40 mg na dobę. (Patrz punkty 4.4 i 4.5.)

Dawkowanie w niewydolności 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 dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat)

Zalecana dawka początkowa dla dzieci i młodzieży (chłopcy w fazie II i powyżej wg skali Tannera i dziewczynki miesiączkujące co najmniej od roku, w wieku 10-17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wynosi 10 mg raz na dobę wieczorem. Przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną u dzieci i młodzieży należy wdrożyć standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu, którą należy kontynuować również po włączeniu leczenia symwastatyną.

Zalecane dawkowanie mieści się w przedziale 10-40 mg na dobę; maksymalna zalecana dawka wynosi 40 mg na dobę. Dawki powinny być dobierane indywidualnie w zależności od założonego celu terapii i w oparciu o zalecenia pediatryczne (patrz punkty 4.4 i 5.1). W razie potrzeby dawkę można zmieniać w odstępach co najmniej 4-tygodniowych. Doświadczenie dotyczące stosowania symwastatyny u dzieci przed okresem dojrzewania jest ograniczone.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania leku.

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, flukonazol, pozakonazol, inhibitory proteazy wirusa HIV (nelfinawir), erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Miopatia/Rabdomioliza
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 badań klinicznych z udziałem 41 413 pacjentów leczonych symwastatyną, 24 747 pacjentów (około 60%), którzy uczestniczyli w badaniach z średnim czasem obserwacji co najmniej 4 lat, częstość występowania miopatii wynosiła około 0,03%, 0,08% i 0,61% 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.

W próbach klinicznych przeprowadzanych u pacjentów po przebytym zawale serca leczonych symwastatyną w dawce 80 mg na dobę (średni czas obserwacji 6,7 lat) incydenty miopatii opisano u 1,0% badanych w porównaniu do 0,02% u pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 20 mg na dobę. Około połowa przypadków miopatii wystąpiła w ciągu pierwszego roku leczenia. Ryzyko wystąpienia miopatii wynosiło około 0,1% na każdy kolejny rok leczenia (patrz punkty 4.8 i 5.1).

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 (≥ 65 lat)

- Płeć żeńska
- 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.

U pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 80 mg na dobę obserwowano wyższy odsetek występowania miopatii (patrz punkt 5.1). Zaleca się okresowe badanie poziomu CK, ponieważ może okazać się ono przydatne w rozpoznawaniu subklinicznej postaci miopatii. Jednakże nie ma pewności, czy monitorowanie zapobiegnie występowaniu miopatii.

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, flukonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir, 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 zwiększone, gdy podczas przyjmowania symwastatyny w dawce 80 mg na dobę jednocześnie stosuje się diltiazem lub amlodypinę (patrz punkty 4.2 i 4.5). 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, flukonazolem, pozakonazolem, inhibitorami

proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem (patrz punkty 4.3 i 4.5). W razie konieczności zastosowania itrakonazolu, ketokonazolu, flukonazolu, pozakonazolu, 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 grapefruitowego 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 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).

Należy unikać łącznego podawania symwastatyny w dawce wyższej niż 40 mg na dobę wraz z diltiazemem lub amlodypiną – za wyjątkiem sytuacji, w których spodziewane korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia miopatii (patrz punkt 4.2 i 4.5).

Rzadkie przypadki miopatii/rabdomiolizy były związane z jednoczesnym podawaniem inhibitorów reduktazy HMG Co-A i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawce modyfikującej poziom lipidów (tj. ≥1 g na dobę); każdy z tych leków może wywoływać miopatię gdy jest podawany w monoterapii.

Lekarze rozważający jednoczesną terapię symwastatyną i niacyną (kwasem nikotynowym) w dawce modyfikującej poziom lipidów (≥1 g na dobę) lub z produktami leczniczymi zawierającymi niacynę powinni uważnie rozważyć korzyści oraz ryzyko takiej terapii oraz powinni uważnie monitorować stan pacjentów zwracając uwagę na objawy takie jak bóle mięśni, ich tkliwość lub osłabienie (szczególnie w czasie pierwszych miesięcy terapii oraz po zwiększeniu dawki któregokolwiek z powyższych leków).

W okresowej analizie trwającego aktualnie badania klinicznego niezależny komitet monitorujący bezpieczeństwo zidentyfikował wyższe niż zakładane ryzyko miopatii u Chińczyków przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg na dobę lub wyższej jednocześnie z kwasem nikotynowym/laropiprantem w dawce 2000 mg/40 mg. Stąd szczególną uwagą należy objąć pacjentów pochodzących z Chin, którzy przyjmują symwastatynę (zwłaszcza w dawkach 40 mg na dobę i wyższych) w połączeniu z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawce modyfikującej poziom lipidów (≥1 g na dobę) lub innymi produktami leczniczymi zawierającymi niacynę. Ponieważ ryzyko miopatii podczas przyjmowania statyn jest zależne od dawki, nie zaleca się podawania pochodzącym z Chin pacjentom symwastatyny w dawce 80 mg w połączeniu z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawce modyfikującej poziom lipidów (≥1 g na dobę) lub innymi środkami zawierającymi niacynę. Nie wiadomo, czy podwyższone ryzyko wystąpienia miopatii podczas stosowania symwastatyny jednocześnie z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawce modyfikującej poziom lipidów (≥1 g na dobę) lub innymi produktami leczniczymi zawierającymi niacynę dotyczy również innych pacjentów pochodzących z Azji.

Jeśli 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 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

Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc zgłaszano podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, suchy kaszel oraz pogorszenie stanu ogólnego (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała oraz gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że rozwinęła się u pacjenta śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenie statyną.

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

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania symwastatyny u pacjentów w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną oceniano w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tannera oraz dziewcząt, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki. Profil działań niepożądanych u pacjentów leczonych symwastatyną był na ogół podobny do profilu u pacjentów, którym podawano placebo. **Dawek większych niż 40 mg nie badano w tej populacji.** W tym ograniczonym, kontrolowanym badaniu nie stwierdzono wykrywalnego wpływu na wzrost lub dojrzewanie płciowe u chłopców i dziewcząt ani jakiegokolwiek wpływu na długość cyklu miesiączkowego u dziewcząt (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.1). Dziewczęta należy poinformować o odpowiednich metodach zapobiegania ciąży podczas leczenia symwastatyną (patrz punkty 4.3 i 4.6). U pacjentów w wieku < 18 lat nie przeprowadzono badań skuteczności ani bezpieczeństwa w odniesieniu do okresu leczenia > 48 tygodni i długotrwały wpływ leku na dojrzewanie fizyczne, umysłowe i płciowe jest nieznany. Nie badano stosowania symwastatyny u pacjentów w wieku poniżej 10 lat ani dzieci przed dojrzewaniem i dziewcząt przed pierwszą

miesiączką.

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 produktami leczniczymi 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. Interakcja farmakokinetyczna 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 ryzyko dla każdej substancji czynnej z osobna. Odpowiednie dane z monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii oraz dane farmakokinetyczne dla innych fibratów nie są dostępne. Rzadkie przypadki wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy były związane z jednoczesnym stosowaniem symwastatyny i niacyny w dawkach zmniejszających stężenie lipidów we krwi (w dawce większej niż 1 g na dobę) (patrz punkt 4.4).

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 Pozakonazol Flukonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir) 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)	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 Amlodypina	Nie przekraczać dawki 40 mg symwastatyny na dobę
Sok grapefruitowy	Nie należy spożywać soku grapefruitowego podczas leczenia symwastatyną

Wpływ innych produktów leczniczych na symwastatynę

Interakcje z udziałem inhibitorów 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, flukonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir) 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, flukonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem jest przeciwwskazane. W razie konieczności zastosowania itrakonazolu, ketokonazolu, flukonazolu, pozakonazolu, 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 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
Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy wzrasta przy jednoczesnym podawaniu amiodaronu z dużymi dawkami symwastatyny (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych zanotowano wystąpienie miopatii u 6% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę u pacjentów otrzymujących jednocześnie amiodaron, chyba że oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

Antagoniści kanału wapniowego
- *Werapamil*

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy wzrasta przy jednoczesnym podawaniu werapamilu z symwastatyną w dawce 40 mg lub 80 mg (patrz punkt 4.4).

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 werapamil, chyba że oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

- *Diltiazem*

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy wzrasta przy jednoczesnym podawaniu diltiazemu i symwastatyny w dawce 80 mg (patrz punkt 4.4). 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.

- *Amlodypina*

U pacjentów leczonych jednocześnie amlodypiną i symwastatyną w dawce 80 mg na dobę występuje podwyższone ryzyko miopatii. U pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg na dobę jednoczesne stosowanie z amlodypiną nie powodowało podwyższonego ryzyka miopatii. W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podawanie amlodypiny powodowało 1,6-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekroczyć 40 mg na dobę u pacjentów leczonych jednocześnie amlodypiną – z wyjątkiem sytuacji, w których korzyści takiej terapii będą przewyższać potencjalne ryzyko miopatii lub rabdomiolizy.

Niacyna (kwas nikotynowy)
Rzadkie przypadki miopatii/rabdomiolizy były związane z jednoczesnym podawaniem symwastatyny i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawce modyfikującej poziom lipidów (≥ 1 g na dobę). W badaniu farmakokinetycznym łączne podanie pojedynczej dawki 2 g kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu i 20 mg symwastatyny powodowało umiarkowany wzrost AUC (pola pod krzywą) symwastatyny i kwasu symwastatyny oraz C_{max} (stężenia maksymalnego) kwasu symwastatyny w osoczu.

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

Kolchicyna
Zgłaszano przypadki miopatii podczas łącznego stosowania kolchicyny i symwastatyny, jednak dane na ten temat są ograniczone.

Ryfampicyna
Jako że ryfampicyna indukuje działanie cytochromu P450 3A4, pacjenci poddawani

długoterminowej terapii ryfampicyną (np. w trakcie leczenia gruźlicy) jednocześnie z symwastatyną powinni regularnie badać poziom cholesterolu w surowicy krwi. Konieczne może być dostosowanie dawki symwastatyny, aby zapewnić zadowalającą redukcję poziomu lipidów w surowicy krwi. W badaniu farmakokinetycznym u zdrowych ochotników poziom pod krzywą stężenia w surowicy (AUC) dla kwasu symwastatyny był o 93% niższy w przypadku jednoczesnego stosowania z ryfampicyną.

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 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 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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 wciąż 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 wolno 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 punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy symwastatyna lub metabolity są wydzielane do mleka matki. Ponieważ

wiele leków jest wydzielanych do mleka matki, kobiety przyjmujące symwastatynę nie mogą karmić piersią ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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 oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz i CK w surowicy. W badaniu 4S odnotowano wszystkie niżej wymienione działania 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), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</u>
Rzadkie: niedokrwistość

<u>Zaburzenia psychiczne</u>
Bardzo rzadko: bezsenność

<u>Zaburzenia układu nerwowego:</u>
Rzadkie: bóle głowy, parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa
Bardzo rzadko: zaburzenia pamięci

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

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

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:
Rzadkie: miopatia* (w tym zapalenie mięśni), rabdomioliza z lub bez współistniejącym ciężkim uszkodzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4), bóle mięśni, kurcze mięśni

*w badaniach klinicznych miopatia występowała częściej u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg na dobę w porównaniu z pacjentami otrzymującymi 20 mg na dobę (odpowiednio 1,0% i 0,02%).

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), podwyższone stężenie zasadowej fosfatazy; wzrost aktywności CK w surowicy (patrz punkt 4.4).

Następujące działania niepożądane wystąpiły w przypadku niektórych statyn:
- Zaburzenia snu, w tym bezsenność i koszmary senne
- Zaburzenia seksualne
- Depresja
- W wyjątkowych przypadkach śródmiąższowa choroba płuc, zwłaszcza w trakcie terapii długotrwałej (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież (10-17 lat):

W 48-tygodniowym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tannera oraz dziewcząt, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki) w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n = 175), profil bezpieczeństwa i tolerancji w grupie leczonej symwastatyną był na ogół podobny do profilu w grupie leczonej placebo. Długotrwały wpływ leku na dojrzewanie fizyczne, umysłowe i płciowe jest nieznany. Obecnie, po jednym roku leczenia, nie są dostępne wystarczające dane (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

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.

Wysokie ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (ChNS) lub istniejąca choroba niedokrwienna serca
W badaniu, które dotyczyło ochronnego wpływu na serce (*Heart Protection Study (HPS)*), oceniono efekty leczenia symwastatyną u 20 536 pacjentów (w wieku 40-80 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 o 18% ryzyka zgonów z przyczyn wieńcowych (587 [5,7%] w porównaniu do707 [6,9%]; p = 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 nie zakończony 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 oraz 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 20-40 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.

W Badaniu Efektywności Dodatkowego Obniżenia Poziomu Cholesterolu i Homocysteiny (SEARCH) oceniano wpływ leczenia symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu do dawki 20 mg (średni czas trwania obserwacji 6,7 lat) na duże zdarzenia naczyniowe (MVE, definiowane jako zakończona zgonem choroba wieńcowa serca, nie zakończony zgonem zawał serca, procedura rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, zakończony zgonem lub nie zakończony zgonem udar mózgu, procedura rewaskularyzacji naczyń obwodowych) u 12 064 pacjentów z przebytym zawałem serca. Nie odnotowano znaczących różnic w ilości incydentów MVE pomiędzy oboma grupami; symwastatyną 20 mg (n = 1553; 25,7 %) w porównaniu do symwastatyny 80 mg (n = 1477; 24,5 %); RR (odsetek ryzyka) 0,94, 95 % CI (przedział ufności): 0,88 do 1,01. Bezwzględna różnica poziomu cholesterolu LDL pomiędzy dwoma badanymi grupami wyniosła 0,35 ± 0,01 mmol/L. Profil bezpieczeństwa w obu grupach był podobny – poza faktem, że ryzyko wystąpienia miopatii u pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 80 mg na dobę wynosiło 1,0%, natomiast dla pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 20 mg na dobę – 0,02%. Około połowa przypadków miopatii wystąpiła w ciągu pierwszego roku leczenia. Ryzyko wystąpienia miopatii wynosiło około 0,1% na każdy kolejny rok leczenia.

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 (10-17 lat)

W badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo 175 pacjentów (99 chłopców w fazie II i powyżej wg skali Tannera oraz 76 dziewcząt, u których minął co najmniej jeden rok od pierwszej miesiączki) w wieku 10-17 lat (średni wiek 14,1 roku) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (heFH) przydzielono losowo do grupy otrzymującej symwastatynę lub grupy otrzymującej placebo przez 24 tygodnie (badanie główne). Kryteria włączenia do badania obejmowały wartość początkową stężenia LDL-C w przedziale między 160 i 400 mg/dl oraz wartość stężenia LDL-C u co najmniej jednego rodzica > 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 przedłużeniu badania 144 pacjentów wybranych w celu kontynuowania leczenia otrzymywało symwastatynę w dawce 40 mg lub placebo.

Symwastatyna powodowała istotne zmniejszenie stężenia LDL-C, triglicerydów (TG) oraz Apo B w osoczu. Wyniki uzyskane w fazie przedłużenia badania do 48 tygodni były porównywalne z wynikami uzyskanymi w badaniu głównym. Po 24 tygodniach leczenia średnia wartość uzyskanego stężenia LDL-C wynosiła 124,9 mg/dl (zakres: 64,0-289,0 mg/dl) w grupie przyjmującej symwastatynę w dawce 40 mg, w porównaniu z 207,8 mg/dl (zakres: 128,0–334,0 mg/dl) w grupie otrzymującej placebo.

Po 24 tygodniach leczenia symwastatyną (w dawkach rosnących od 10, 20 do 40 mg na dobę w odstępach 8 tygodni) symwastatyna zmniejszała średnie stężenie LDL-C o 36,8% (placebo: 1,1% wzrost względem wartości początkowej) i Apo B o 32,4% (placebo: 0,5%), a medianę stężenia TG o 7,9% (placebo: 3,2%), natomiast powodował zwiększenie średniego stężenia HDL-C o 8,3% (placebo: 3,6%). Długotrwałe korzyści z przyjmowania symwastatyny w odniesieniu do zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego u dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (heFH) są nieznane.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dawek powyżej 40 mg na dobę u dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Nie ustalono długotrwałej skuteczności leczenia symwastatyną w dzieciństwie w celu obniżenia zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym.

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.

Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki u osób dorosłych. Dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci 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 1-2 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna PH 101

Skrobia kukurydziana, żelowana

Butylohydroksyanizol (E 320)

Kwas askorbowy

Kwas cytrynowy

Krzemionka koloidalna bezwodna

Talk

Magnezu stearynian

Butylohydroksytoluen (E 321)

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 podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30ºC. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (blistry) PVC/PVDC/Aluminium.
Opakowania zawierają po 10, 20 i 28 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luksemburg

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14668

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

04.06.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO