

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simvastatin Aurobindo, 10 mg, tabletki powlekane
Simvastatin Aurobindo, 20 mg, tabletki powlekane
Simvastatin Aurobindo, 40 mg, tabletki powlekane
Simvastatin Aurobindo, 80 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana Simvastatin Aurobindo 10 mg zawiera 10 mg symwastatyny.
Jedna tabletki zawiera 70 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana Simvastatin Aurobindo 20 mg zawiera 20 mg symwastatyny.
Jedna tabletki zawiera 140 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana Simvastatin Aurobindo 40 mg zawiera 40 mg symwastatyny.
Jedna tabletki zawiera 280 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana Simvastatin Aurobindo 80 mg zawiera 80 mg symwastatyny.
Jedna tabletki zawiera 560 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Simvastatin Aurobindo, 10 mg: Tabletki powlekane barwy jasnoróżowej, okrągłe, dwuwypukłe, z wygrawerowaną literą A po jednej stronie i cyframi 01 po drugiej.

Simvastatin Aurobindo, 20 mg: Tabletki powlekane barwy jasnoróżowej, okrągłe, dwuwypukłe, z wygrawerowaną literą A po jednej stronie i cyframi 02 po drugiej.

Simvastatin Aurobindo, 40 mg: Tabletki powlekane barwy różowej, okrągłe dwuwypukłe, z wygrawerowaną literą A po jednej stronie i cyframi 03 po drugiej.

Simvastatin Aurobindo, 80 mg: Tabletki powlekane w kształcie kapsułki, barwy różowej, dwuwypukłe, z wygrawerowaną literą A po jednej stronie i cyframi 04 po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

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

Leczenie rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii jako uzupełnienie diety i innego leczenia obniżającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niewłaściwe.

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 - 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 jest zalecana wyłącznie dla pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, którzy nie osiągnęli docelowego poziomu przy leczeniu mniejszymi dawkami i kiedy spodziewane korzyści są większe niż potencjalne ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Hipercholesterolemia

Pacjent powinien stosować standardową niskocholesterolową dietę, którą należy kontynuować podczas leczenia produktem Simvastatin Aurobindo. Zazwyczaj początkową dawką jest 10 mg - 20 mg raz na dobę, wieczorem. Pacjenci, u których konieczne jest znaczne obniżenie LDL-C (powyżej 45%), mogą rozpocząć od dawki 20 mg - 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, zalecana dawka symwastatyny to 40 mg raz na dobę, wieczorem lub 80 mg na dobę w trzech dawkach: rano i w południe po 20 mg, a wieczorem 40 mg. W tej grupie pacjentów, Simvastatin Aurobindo należy stosować jako lek uzupełniający inne metody leczenia zmniejszające stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niedostępne.

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

Zalecaną dawką produktu Simvastatin Aurobindo u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń wieńcowych (choroba wieńcowa, z hiperlipidemią lub bez) jest 20 mg do 40 mg na dobę, w pojedynczej dawce, 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.

Produkt leczniczy Simvastatin Aurobindo jest skuteczny w monoterapii lub w skojarzeniu z produktami wiążącymi kwasy żółciowe. Produkt leczniczy należy podawać albo nie mniej niż 2 godziny przed lub nie mniej niż 4 godziny po podaniu produktów wiążących kwasy żółciowe. Pacjenci przyjmujący jednocześnie z produktem leczniczym Simvastatin Aurobindo cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl, inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu) nie mogą stosować dobowej dawki produktu Simvastatin Aurobindo większej niż 10 mg na dobę. Pacjenci przyjmujący jednocześnie z produktem Simvastatin Aurobindo amiodaron lub werapamil, nie mogą stosować dawki produktu Simvastatin Aurobindo większej niż 20 mg na dobę (patrz punkt 4.4 i 4.5). U pacjentów przyjmujących diltiazem lub amlodypinę jednocześnie z lekiem Simvastatin Aurobindo, dawka leku Simvastatin Aurobindo nie powinna przekroczyć 40 mg/dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Niewydolność nerek

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

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (10-17 lat)

Dla dzieci i młodzieży (chłopcy w drugiej fazie rozwoju wg. skali Tannera lub powyżej i dziewczęta co najmniej rok od czasu wystąpienia pierwszej miesiączki, w wieku 10-17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę przyjmowana wieczorem. Przed rozpoczęciem leczenia dzieci i młodzież powinni stosować standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu oraz kontynuować tę dietę podczas leczenia symwastatyną.

Zalecany zakres dawkowania wynosi od 10 mg do 40 mg symwastatyny na dobę, maksymalna zalecana dawka to 40 mg na dobę. Dawki należy dostosowywać indywidualnie zgodnie z zalecanym celem terapii według zaleceń dotyczących leczenia dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.4 i 5.1). Dawkę należy dostosowywać w odstępach 4 tygodni lub dłuższych.

Doświadczenie dotyczące stosowania symwastatyny u dzieci przed osiągnięciem dojrzałości płciowej jest ograniczone.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na symwastatynę lub inne składniki produktu leczniczego.
- 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. itraconazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, inhibitorów proteazy wirusa HIV, (np. nelfinawiru), erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny i nefazodonu) (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 mioglobinurią. Odnotowano bardzo rzadko przypadki zgonów. Duża aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy jest uzależnione od wielkości stosowanych dawek. Podczas badań klinicznych, w których 41 413 pacjentów poddano leczeniu symwastatyną, 24 747 (w przybliżeniu 60%) pacjentów włączonych do badań o średnim okresie kontrolnym trwającym co najmniej 4 lat, częstość występowania miopatii wynosiła 0,03%, 0,08% oraz 0,61% przy dawkach odpowiednio 20, 40 i 80 mg/dobę. Podczas tych badań pacjenci byli pod ścisłą kontrolą i nie otrzymywali niektórych leków powodujących interakcje.

W badaniach klinicznych, w których pacjenci z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie otrzymywali symwastatynę w dawce 80 mg/dobę (średni okres 6,7 lat), częstość wystąpienia miopatii wynosiła w

przybliżeniu 1,0%, natomiast u pacjentów leczonych dawką 20 mg/dobę wynosiła ona 0,02%. W przybliżeniu połowa przypadków miopatii miała miejsce w czasie pierwszego roku stosowania leku. Częstość wystąpienia miopatii w trakcie każdego kolejnego roku leczenia wynosiła w przybliżeniu 0,1% (patrz punkty 4.8 i 5.1).

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 piątym, a najpóźniej po siódmym 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:

- Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
- Kobiety
- 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).

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.

Wyższy współczynnik zapadalności na miopatię został zaobserwowany u pacjentów przyjmujących miareczkowane dawki 80 mg (patrz punkt 5.1). Zaleca się okresowe oznaczanie aktywności CK, jako iż może się to okazać się pomocne w identyfikacji subklinicznych przypadków miopatii. Jakkolwiek nie ma pewności, że poprzez takie monitorowanie można zapobiec miopatii.

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 wystąpienia miopatii oraz rabdomiolizy znacząco wzrasta przy jednoczesnym stosowaniu symwastatyny z silnymi inhibitorami CYP3 A4 (takimi jak: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitorów proteazy wirusa HIV [np. nelfinawir], nefazodon), jak również gemfibrozyl, cyklosporyna i danazol (patrz punkt 4.2).

Ryzyko wystąpienia miopatii oraz rabdomiolizy także wzrasta przy jednoczesnym stosowaniu innych fibratów lub przy jednoczesnym stosowaniu amiodaronu lub werapamilu z większymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5). Ryzyko jest zwiększone przez jednoczesne stosowanie diltiazemu lub amlodypiny z dawkami 80 mg symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5). Ryzyko wystąpienia miopatii, włączając rabdomiolizę może być zwiększone poprzez jednoczesne przyjmowanie kwasu fusydowego ze statynami (patrz punkt 4.5).

W konsekwencji, w odniesieniu do inhibitorów CYP3 A4, jednoczesne stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną oraz nefazodonom jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jeśli leczenie itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną jest konieczne, terapia symwastatyną powinna być wstrzymana na czas trwania leczenia. Ponadto należy szczególnie ostrożnie kojarzyć symwastatynę z innymi mniej silnymi inhibitorami CYP3 A4: flukonazolem, cyklosporyną, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Nie należy przekraczać dawki 10 mg na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie cyklosporynę, danazol, lub gemfibrozyl. 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), 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 produktów 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).

Powinno się unikać łącznego stosowania symwastatyny w większych dawkach niż 40 mg/dobę z diltiazemem lub amlodypiną, chyba że spodziewane korzyści są większe niż zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Rzadkie przypadki wystąpienia miopatii/rabdomiolizy powiązane były z jednoczesnym przyjmowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach zwykle stosowanych w celu zmniejszenia stężenia lipidów (≥ 1 g/dobę), z których każdy podany oddzielnie może powodować miopatię.

Lekarze rozważający wprowadzenie terapii skojarzonej symwastatyną i niacyną (kwasem nikotynowym) lub produktami zawierającymi niacynę w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) powinni starannie określić płynące z takiej terapii potencjalne korzyści i ryzyko oraz ściśle monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych bólu, tklivości lub osłabienia mięśni, zwłaszcza podczas pierwszych miesięcy terapii i podczas zwiększania dawek któregośkolwiek z tych produktów leczniczych.

W analizie okresowej trwających badań klinicznych, niezależna komisja monitorująca bezpieczeństwo stosowania leku zidentyfikowała wyższą niż oczekiwana ilość przypadków wystąpienia miopatii u pacjentów pochodzenia chińskiego przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg i kwas nikotynowy/laropiprant 2000 mg/40 mg. Stosownie to tego, należy bardzo ostrożnie stosować leczenie symwastatyną pacjentów pochodzenia chińskiego (szczególnie dawkami 40 mg i wyższymi), skojarzoną z niacyną (kwasem nikotynowym) lub produktami zawierającymi niacynę w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę). Ponieważ ryzyko wystąpienia miopatii uzależnione jest od wielkości dawek, stosowanie symwastatyny w dawce 80 mg przy jednoczesnym stosowaniu niacyny (kwasu nikotynowego) lub produktów zawierających niacynę w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) nie jest zalecane u pacjentów pochodzenia chińskiego. Nie wiadomo czy istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii u innych pacjentów pochodzenia azjatyckiego leczonych symwastatyną przy jednoczesnym stosowaniu niacyny (kwasu nikotynowego) lub produktów zawierających niacynę w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę).

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 w surowicy. 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 takie występowało wkrótce po rozpoczęciu leczenia symwastatyną, często było przemijające i nie towarzyszyły mu żadne dodatkowe objawy. Odstawienie leku nie było konieczne.

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłoszono przypadki wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc podczas stosowania niektórych statyn, łącznie z symwastatyną, zwłaszcza w terapii długoterminowej (patrz punkt 4.8). Zgłaszane dolegliwości mogą obejmować: duszność, kaszel nieproduktywny i pogorszenie się ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata wagi i gorączka). Uważa się iż jeśli u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, terapia statyną powinna zostać przerwana.

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u

których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (10-17 lat)

Badania skuteczności i bezpieczeństwa oceniano w grupie pacjentów w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem chłopców w drugiej fazie rozwoju lub powyżej wg. skali Tannera i dziewcząt co najmniej rok od czasu wystąpienia pierwszej miesiączki. Profil działań niepożądanych u pacjentów leczonych symwastatyną oraz tych leczonych placebo był na ogół podobny. **Nie przeprowadzano badań z zastosowaniem dawki większej niż 40 mg w tej populacji.** W tym ograniczonym kontrolowanym badaniu nie stwierdzono zauważalnego wpływu na wzrost lub dojrzewanie płciowe nastoletnich chłopców i dziewcząt oraz na długość cyklu miesiączkowego u dziewcząt (patrz punkt 4.2, 4.8. i 5.1). Powinno się udzielić porady w sprawie odpowiednich metod zapobiegania ciąży nastolatkom w trakcie leczenia symwastatyną (patrz punkt 4.3 i 4.6). Nie prowadzono badań skuteczności i bezpieczeństwa w okresie leczenia dłuższym niż 48 tygodni u pacjentów poniżej 18 lat, stąd długotrwały wpływ na dojrzewanie fizyczne, psychiczne i płciowe nie jest znany. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania symwastatyny u pacjentów poniżej 10 lat, u dzieci przed okresem dojrzewania oraz u dziewczynek przed pierwszą miesiączką.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Simvastatin Aurobindo 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 produktami obniżającymi stężenie lipidów, które podawane w monoterapii mogą spowodować miopatię.

Ryzyko wystąpienia miopatii w tym rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania fibratów. Ponadto, interakcja farmakokinetyczna 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. Rzadkie przypadki wystąpienia miopatii/rabdomiolizy były związane z jednoczesnym przyjmowaniem symwastatyny z niacyną w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Zalecenia odnośnie przepisywania leków wchodzących w interakcje zostały zebrane w tabeli poniżej (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	Zalecenia odnośnie przepisywania
Silne inhibitory CYP3A4: Itrakonazol Ketokonazol Pozakonazol Erytromycyna	Przeciwwskazane do stosowania z symwastatyną

Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir) Nefazodon	
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)	Nie stosować dawki większej niż 10 mg symwastatyny na dobę.
Amiodaron Werapamil	Nie stosować dawki większej niż 20 mg symwastatyny na dobę.
Diltiazem Amlodypina	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 produktów leczniczych na symwastatynę

Interakcje z inhibitorami 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, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir) 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 symwastatyny.

Dlatego też, przeciwwskazane jest stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonom. Jeśli leczenie itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną jest konieczne, należy podczas tego leczenia przerwać stosowanie symwastatyny. Należy zwrócić szczególną uwagę podczas kojarzenia symwastatyny z pewnymi innymi mniej silnymi inhibitorami CYP3 A4: flukonazolem, cyklosporyną, werapamilem i diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Flukonazol

Zanotowano rzadkie przypadki rabdomiolizy związane z jednoczesnym stosowaniem symwastatyny i flukonazolu (patrz punkt 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 AUC kwasu symwastatyny prawdopodobnie w wyniku zahamowania szlaku glukuronidowego (patrz punkty 4.2 i 4.4)

Amiodaron

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone poprzez jednoczesne przyjmowanie amiodaronu z większymi dawkami symwastatyny (patrz punkt 4.4). W trwających badaniach klinicznych zanotowano wystąpienie miopatii u 6% pacjentów otrzymujących amiodaron i symwastatynę w dawce 80 mg. 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 jest zwiększone poprzez jednoczesne przyjmowanie werapamilu z dawkami 40 mg lub 80 mg symwastatyny (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z werapamilem powodowało 2,3-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny, prawdopodobnie częściowo spowodowany hamowaniem CYP3A4. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie amiodaron lub werapamil, chyba że oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

Diltiazem

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone poprzez jednoczesne przyjmowanie diltiazemu z dawką 80 mg symwastatyny (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

Pacjenci poddani leczeniu amlodypiną przy jednoczesnym stosowaniu symwastatyny 80 mg wykazują zwiększone ryzyko zapadalności na miopatię. Ryzyko wystąpienia miopatii u pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg nie było zwiększone przez jednoczesne stosowanie amlodypiny. W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie amlodypiny powodowało 1,6-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 40 mg na dobę u pacjentów otrzymujących równocześnie amlodypinę, chyba że oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

Niacyna (kwas nikotynowy)

Rzadkie przypadki wystąpienia miopatii/rabdomiolizy były związane z jednoczesnym przyjmowaniem symwastatyny z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie pojedynczej 2 g dawki kwasu nikotynowego w postaci o przedłużonym uwalnianiu i symwastatyny w dawce 20 mg powodowało umiarkowany wzrost AUC symwastatyny i kwasu symwastatyny oraz C_{\max} stężeń kwasu symwastatyny w osoczu.

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.

Kolchicyna

Istnieją doniesienia o wystąpieniu miopatii i rabdomiolizy u pacjentów z niewydolnością nerek jednocześnie przyjmujących kolchicynę i symwastatynę. Zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjentów przyjmujących równocześnie te leki.

Ryfampicyna

Ponieważ ryfampicyna jest silnym induktorem CYP3A4, u pacjentów długotrwale leczonych ryfampicyną (np. leczonych z powodu gruźlicy) może wystąpić spadek skuteczności symwastatyny. W badaniach farmakokinetyki u zdrowych ochotników pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (AUC) dla kwasu symwastatyny zmniejszyło się o 93% przy jednoczesnym stosowaniu ryfampicyny.

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.

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. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie w czasie ciąży

Produkt Simvastatin Aurobindo jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych z symwastatyną z udziałem 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 symwastatyną w okresie ciąży może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycza jest chorobą przewlekłą i przerwanie leczenia zmniejszającego stężenie lipidów podczas ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii. Z tego względu, nie wolno stosować leku Simvastatin Aurobindo u kobiet, które są w ciąży, starają się zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Należy przerwać przyjmowanie leku Simvastatin Aurobindo na czas ciąży lub dopóki nie zostanie potwierdzone, że 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 kobiet. Ponieważ jednak wiele leków jest wydzielanych z mlekiem matki, kobiety przyjmujące Simvastatin Aurobindo 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 maszyn

Produkt leczniczy Simvastatin Aurobindo nie wywiera wpływu lub ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Jednakże podczas prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn mechanicznych należy wziąć pod uwagę, że po zastosowaniu symwastatyny rzadko mogą wystąpić zawroty głowy, o czym donoszono po wprowadzeniu produktu na rynek.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, o których informowano w czasie trwania badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu, uszeregowano w oparciu o częstość ich występowania, w szeroko zakrojonych, długoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w tym HPS (ang. Heart Protection Study) i 4S (ang. Scandinavian Simvastatin Survival Study) z udziałem odpowiednio 20 536 i 4 444 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 produktu, 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 w dawce 40 mg 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% 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 uszeregowana jest na podstawie następującej klasyfikacji:

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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Badania diagnostyczne:

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: niedokrwistość.

Zaburzenia układu nerwowego

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

Bardzo rzadko: upośledzenie pamięci

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Bardzo rzadko: śródmiąższowa choroba płuc (patrz pkt. 4.4)

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka, świąd, łysienie.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Rzadko: miopatia* (w tym zapalenie mięśni), rhabdomyoliza z ostrą niewydolnością nerek lub bez (patrz punkt 4.4), bóle mięśni, kurcze mięśni

* W badaniu klinicznym miopatia występowała często u pacjentów leczonych symwastatyną 80 mg/dobę w porównaniu do pacjentów leczonych dawką 20 mg/dobę (odpowiednio 1,0% do 0,02%).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Nieznana: zaburzenia erekcji

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.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zapalenie wątroby/żółtaczka

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby

Zaburzenia psychiczne:

Bardzo rzadko: bezsenność

Nieznana: depresja

Działania niepożądane charakterystyczne dla leków z tej grupy:

- Zaburzenia snu, w tym koszmary senne
- Utrata pamięci
- Zaburzenia seksualne
- Cukrzyca: Częstość zależy od występowania lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie).

Dzieci i młodzież (w wieku 10-17 lat)

W trwającym 48 tygodni badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (chłopcy w II fazie lub powyżej wg. skali Tannera oraz dziewczęta, u których pierwsza menstruacja wystąpiła przynajmniej rok wcześniej) w wieku 10-17 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n=175), bezpieczeństwo i profil tolerancji grupy leczonej symwastatyną były ogólnie podobne do tych w grupie, w której podawano placebo. Długotrwały wpływ na dojrzewanie fizyczne, intelektualne i płciowe jest nieznany. Aktualnie nie są dostępne wystarczające dane po roku stosowania leczenia. (Patrz punkt 4.2, 4.4 i 5.1)

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas opisano kilka przypadków przedawkowania; 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 HMG-CoA

Kod ATC: C10A A01

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

Symwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia LDL-cholesterolu (LDL-C), zarówno w przypadkach gdy stężenie to jest podwyższone jak i prawidłowe. LDL składa się z lipoprotein 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 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 tego 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 znacznie zmniejszało ryzyko 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 całkowitą liczbę zgonów 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, z podwójnie ślełą próbą, 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 – 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). Pomiędzy grupami nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy częstości występowania zgonów nie spowodowanych chorobami serca i naczyń.

W Badaniu Skuteczności Dodatkowego Obniżania Poziomów Cholesterolu i Homocysteiny (The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine - SEARCH) oceniono efekty leczenia symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu do dawki 20 mg (średni okres wynosił 6,7 lat) na poważne incydenty naczyniowe (MVE, definiowane jako: choroba wieńcowa zakończona zgonem, zawał serca niezakończony zgonem, zabieg rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, udar zakończony lub niezakończony zgonem lub rewaskularyzacja tętnic obwodowych)

u 12 064 pacjentów z historią zawału mięśnia sercowego. Nie wykazano znamiennej różnicy w wystąpieniu incydentów MVE pomiędzy tymi dwiema grupami; symwastatyna 20 mg (n = 1553; 25,7 %) w porównaniu do symwastatyny 80 mg (n = 1477; 24,5 %); RR (Zmniejszenie Ryzyka): 0,94, 95 % CI (Wskaźnik Skuteczności): 0,88 do 1,01. Bezwzględna różnica w stężeniu LDL-C pomiędzy tymi dwiema grupami w okresie badania wynosiła $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Parametry bezpieczeństwa pomiędzy tymi dwiema leczonymi grupami były zbliżone z tą różnicą, że częstość występowania miopatii wynosiła 1,0% u pacjentów leczonych 80% mg w porównaniu do 0,02% u pacjentów leczonych dawką 20 mg. W przybliżeniu połowa przypadków wystąpienia miopatii miała miejsce w czasie pierwszego roku stosowania leku. Procent wystąpienia miopatii w trakcie każdego kolejnego roku leczenia wynosił w przybliżeniu 0,1%.

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%).

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 4,1-10,3 mmol/l (160-400 mg/dl) oraz wartość stężenia LDL-C u co najmniej jednego rodzica $> 4,9$ mmol/l (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 znacząco zmniejszała poziomy LDL-C, TG oraz apolipoproteiny B w osoczu. Rezultaty z przedłużonego do 48 tygodni okresu zostały porównane do rezultatów zaobserwowanych podczas badania podstawowego.

Po 24 tygodniowym okresie leczenia, osiągniętą średnią wartością LDL-C było 124,9 mg/dl (zakres 64,0-289,0 mg/dl) w grupie leczonej dawką 40 mg symwastatyny, w porównaniu do 207,8 mg/dl (zakres: 128,0-334,0 mg/dl) w grupie leczonej placebo.

Po 24 tygodniowym okresie leczenia symwastatyną (dawkami zwiększonymi w 8 tygodniowych odstępach od 10, 20 aż do 40 mg dobowo), symwastatyna zmniejszyła średni poziom LDL-C o 36,8% (placebo 1,1% wzrost od poziomu wyjściowego), poziom apolipoproteiny B o 32,4% (placebo: 0,5%) oraz średnie poziomy TG (trójglicerydów) o 7,9% (placebo: 3,2%) i zwiększyła średnie poziomy HDL-C o 8,3% (placebo: 3,6%). Długoterminowe korzyści wynikające ze stosowania symwastatyny na incydenty sercowo-naczyniowe u dzieci z heFH (hipercholesterolemia rodzinna heterozygotyczna) pozostają nieznane.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności dawek powyżej 40 mg/dobę u dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Długoterminowa skuteczność terapii symwastatyną w okresie dziecięcym w celu obniżenia zapadalności i śmiertelności w okresie dojrzałym nie została ustalona.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Właściwości farmakokinetyczne zostały zbadane u dorosłych. Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży.

Wchłanianie

U ludzi symwastatyna jest dobrze wchłaniana i znaczny jej wychwyty następuje w wątrobie (efekt pierwszego przejścia). Wychwyty 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 osiągnięte 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.

Wydalenie

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 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 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

Rdzeń tabletki:

Butylohydroksyanizol (E 320)

Kwas askorbowy

Kwas cytrynowy jednowodny

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Otoczka tabletki 10 mg i 20 mg (Opadry Pink 20A54239):

Hypromeloza 6cP,
Hydroksypropyloceluloza,
Tytanu dwutlenek (E 171),
Talk,
Żelaza tlenek żółty (E 172),
Żelaza tlenek czerwony (E 172).

Otoczka tabletki 40 mg i 80 mg (Opadry Pink 20A54211):

Hypromeloza 6cP,
Hydroksypropyloceluloza,
Tytanu dwutlenek (E 171),
Talk,
Żelaza tlenek czerwony (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane Simvastatin Aurobindo 10 mg, 20 mg i 40 mg: blister (blistry) PVC/PE/PVDC/Aluminium. Opakowania zawierają po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 tabletek.

Tabletki powlekane Simvastatin Aurobindo 80 mg: blister (blistry) PVC/PE/PVDC/Aluminium. Opakowania zawierają po 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98 i 100 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Każdy niewykorzystany produkt lub zużyty materiał medyczny należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurobindo Pharma Limited
Ares, Odyssey Business Park,
West End Road
South Ruislip HA46QD
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Simvastatin Aurobindo, 10 mg, tabletki powlekane : 15935

Simvastatin Aurobindo, 20 mg, tabletki powlekane : 15936

Simvastatin Aurobindo, 40 mg, tabletki powlekane : 15937

Simvastatin Aurobindo, 80 mg, tabletki powlekane : 15938

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

03.09.2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2013.04.23