

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vasilip, 10 mg, tabletki powlekane
Vasilip, 20 mg, tabletki powlekane
Vasilip, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

10 mg: każda tabletki powlekana zawiera 67,92 mg laktozy jednowodnej
20 mg: każda tabletki powlekana zawiera 135,84 mg laktozy jednowodnej
40 mg: każda tabletki powlekana zawiera 271,68 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

10 mg: białe, okrągłe, obustronnie lekko wypukłe tabletki powlekane ze ściętą krawędzią
20 mg: białe, okrągłe, obustronnie lekko wypukłe tabletki powlekane ze ściętą krawędzią
40 mg: białe, okrągłe, obustronnie lekko wypukłe tabletki powlekane ze ściętą krawędzią i rowkiem dzielącym po jednej stronie

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii, jako uzupełnienie diety, kiedy reakcja na dietę lub inne 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 lub niedostępne.

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

Zmniejszenie zachorowań i umieralności na choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z jawną miażdżycą naczyń serca lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu jako leczenie wspomagające, mające na celu skorygowanie innych czynników ryzyka lub uzupełnienie innej terapii zapobiegającej chorobom serca (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zakres dawkowania to 5-80 mg podawane raz na dobę, doustnie, wieczorem. Jeśli jest to konieczne, dawkę należy korygować w odstępach co najmniej 4 tygodni do maksymalnie 80 mg podawanych raz na dobę, wieczorem. Dawka 80 mg na dobę jest zalecana tylko pacjentom z ciężką

hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, którzy nie osiągnęli celów leczenia za pomocą niższej dawki oraz kiedy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Hipercholesterolemia

Pacjent powinien stosować standardową niskocholesterolową dietę, którą należy kontynuować podczas leczenia produktem leczniczym Vasilip. Zazwyczaj początkową dawką jest 10-20 mg na dobę, wieczorem. Pacjenci, u których konieczne jest znaczne obniżenie LDL-C (powyżej 45%), mogą rozpocząć od dawki 20-40 mg raz na dobę, podawanej wieczorem. Jeśli konieczna jest korekta dawki, należy ją przeprowadzić tak, jak opisano powyżej.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

W oparciu o wyniki kontrolowanych badań klinicznych, zalecana dawka początkowa symwastatyny to 40 mg raz na dobę, wieczorem. W tej grupie pacjentów, symwastatynę należy stosować jako lek uzupełniający inne metody leczenia zmniejszające stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli takie leczenie jest niedostępne lub niewłaściwe.

U pacjentów przyjmujących lomitapid jednocześnie z symwastatyną, dawka symwastatyny nie może być większa niż 40 mg na dobę (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5).

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

Zalecaną dawką symwastatyny u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń wieńcowych (choroba wieńcowa, z hiperlipidemią lub bez) jest 20 do 40 mg na dobę, 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

Symwastatyna jest skuteczna w monoterapii lub w skojarzeniu z preparatami wiążącymi kwasy żółciowe. Produkt leczniczy należy podawać albo nie mniej niż 2 godziny przed lub nie mniej niż 4 godziny po podaniu preparatów wiążących kwasy żółciowe.

Pacjenci przyjmujący jednocześnie z symwastatyną fibraty, z wyjątkiem gemfibrozylu (patrz punkt 4.3) lub fenofibratu, nie mogą stosować dobowej dawki produktu leczniczego Vasilip większej niż 10 mg na dobę. Pacjenci przyjmujący jednocześnie z symwastatyną amiodaron, amlodypinę, werapamil, diltiazem, lub produkty lecznicze zawierające elbaswir lub grazoprewir nie mogą stosować dawki produktu leczniczego Vasilip większej niż 20 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież (w wieku 10-17 lat)

Zwykle zalecana dawka początkowa u 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 wynosi 10 mg raz na dobę wieczorem. Przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną u dzieci i młodzieży należy zastosować standardową dietę obniżającą poziom cholesterolu; dietę należy kontynuować w trakcie leczenia symwastatyną.

Zalecany zakres dawek wynosi 10-40 mg na dobę; najwyższa zalecana dawka wynosi 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.

Doświadczenia dotyczące stosowania symwastatyny u dzieci przed okresem dojrzewania są ograniczone.

Sposób podawania

Vasilip jest przeznaczony do stosowania doustnego. Vasilip może być przyjmowany w pojedynczej dawce wieczorem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na symwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- 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 (substancji powodujących w przybliżeniu co najmniej pięciokrotne zwiększenie wartości AUC) (np. itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, boceprewir, telaprewir, nefazodon oraz produkty lecznicze zawierające kobicystat) (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Jednoczesne podawanie gemfibrozylu, cyklosporyny lub danazolu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną stosujących lomitapid przeciwwskazane jest stosowanie symwastatyny w dawkach większych niż 40 mg na dobę (patrz punkty 4.2, 4.4 i 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 (np. podwyższone stężenia symwastatyny i kwasu symwastatyny w osoczu), którego przyczyną częściowo mogą być wywołujące interakcje produkty lecznicze, które zakłócają metabolizm symwastatyny i (lub) szlaki transporterów (patrz punkt 4.5).

Jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy zależne jest od dawki. Według danych pochodzących z badania klinicznego, w którym 41 413 pacjentów było leczonych symwastatyną, 24 747 z nich (około 60%) włączono do badań ze średnim czasem obserwacji wynoszącym co najmniej 4 lata, częstość występowania miopatii wyniosła około 0,03%, 0,08% i 0,61% przy dawce wynoszącej odpowiednio 20, 40 i 80 mg na dobę. W badaniach tych pacjenci byli pod ścisłą kontrolą oraz nie otrzymywali niektórych produktów leczniczych powodujących interakcje.

W badaniu klinicznym, w którym pacjenci po przebytych zawale mięśnia sercowego byli leczeni symwastatyną w dawce 80 mg na dobę (średni okres obserwacji 6,7 roku), częstość występowania miopatii wyniosła około 1,0%, w porównaniu z 0,02% w grupie pacjentów, u których stosowano dawkę 20 mg na dobę. Około połowa przypadków miopatii wystąpiła w pierwszym roku leczenia. W każdym kolejnym roku częstość występowania miopatii wyniosła w przybliżeniu 0,1% (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Ryzyko wystąpienia miopatii jest większe u pacjentów stosujących symwastatynę w dawce 80 mg w porównaniu z innymi rodzajami leczenia opartymi na statynach o podobnej skuteczności w obniżaniu

stężenia cholesterolu LDL. Dlatego symwastatynę w dawce 80 mg należy stosować jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, u których cel leczenia nie został osiągnięty za pomocą mniejszych dawek i u których spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. U pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 80 mg wymagających podania produktu leczniczego wchodzącego w interakcję należy zastosować mniejszą dawkę symwastatyny lub alternatywny schemat leczenia oparty na statynie o mniejszym potencjale interakcji z innymi produktami leczniczymi (patrz poniżej *Środki zaradcze zmniejszające ryzyko wystąpienia miopatii spowodowanej interakcją produktów leczniczych* i punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

W badaniu klinicznym, w którym pacjentom z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej podawano symwastatynę w dawce 40 mg/dobę (mediana okresu obserwacji: 3,9 roku), częstość występowania miopatii u pacjentów narodowości innej niż chińska (n = 7367) oraz pacjentów narodowości chińskiej (n = 5468) wynosiła odpowiednio około 0,05% i 0,24%. Mimo, że populacja azjatycka w tym badaniu składała się wyłącznie z pacjentów narodowości chińskiej, należy zachować ostrożność przepisując symwastatynę pacjentom pochodzenia azjatyckiego i stosować u nich najmniejszą skuteczną dawkę.

Zmniejszona aktywność białek transportowych

Zmniejszenie aktywności wątrobowych białek transportujących aniony organiczne (OATP) może wzmacniać ogólnoustrojowe narażenie na kwas symwastatyny i zwiększać ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy.

Zmniejszona aktywność może być związana z interakcjami z lekami hamującymi białka transportowe (np. z cyklosporyną) lub występować u pacjentów o genotypie SLCO1B1 c.521T>C.

U pacjentów posiadających allel (c.521T>C) genu SLCO1B1, kodujący białko OATP1B1 o mniejszej aktywności, występuje wzmożona ekspozycja ogólnoustrojowa na kwas symwastatyny i zwiększone ryzyko miopatii. Bez przeprowadzania testów genetycznych, ryzyko miopatii związanej ze stosowaniem dużych dawek symwastatyny (80 mg) wynosi ok. 1% w populacji ogólnej. Na podstawie wyników badania SEARCH ustalono, iż u homozygotycznych nosicieli allelu C (zwanych CC) leczonych symwastatyną w dawce 80 mg, ryzyko wystąpienia miopatii wynosi 15% w ciągu jednego roku, natomiast u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) ryzyko to wynosi 1,5%. Ryzyko w przypadku pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) wynosi 0,3% (patrz punkt 5.2). Jeżeli to możliwe, należy rozważyć możliwość wykonania badań genetycznych na obecność allelu C celem oceny stosunku korzyści do ryzyka przed przepisaniem symwastatyny w dawce 80 mg danemu pacjentowi i unikać przepisywania dużych dawek pacjentom z genotypem CC. Niemniej jednak, nieobecność wspomnianych alleli podczas genotypowania nie wyklucza wystąpienia miopatii.

Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej

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

Przed rozpoczęciem leczenia

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

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

- podeszły wiek (≥ 65 lat),
- płeć żeńska,
- zaburzenia czynności nerek,

- oporna na leczenie lub nieleczone 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.

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

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.

U pacjentów, u których dawkę symwastatyny zwiększono do 80 mg, obserwowano częstsze występowanie miopatii (patrz punkt 5.1). Zaleca się okresowe oznaczanie stężenia CK jako badanie przydatne do identyfikacji subklinicznych przypadków miopatii. Nie ma jednak żadnej pewności, że pozwoli to uniknąć rozwoju 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 miopatii i rhabdomyolizy znacznie wzrasta podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny z innymi silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak: itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), boceprewir, telaprewir, nefazodon, produkty lecznicze zawierające kobicystat), jak również gemfibrozyl, cyklosporyna i danazol. Stosowanie tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Ryzyko miopatii i rhabdomyolizy wzrasta również podczas jednoczesnego stosowania amidaronu, amlodypiny, werapamilu lub diltiazemu z pewnymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5). Ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy, może zwiększyć się podczas jednoczesnego podawania kwasu fusydowego ze statynami (patrz punkt 4.5). U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną to ryzyko może ulegać zwiększeniu w wyniku jednoczesnego stosowania symwastatyny z lomitapidem.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z inhibitorami CYP3A4: itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. neflinawirem), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, boceprewirem, telaprewirem, nefazodonem i produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jeśli leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (substancjami powodującymi w przybliżeniu co najmniej pięciokrotne zwiększenie wartości AUC) jest konieczne, należy w tym czasie przerwać stosowanie symwastatyny (i rozważyć podanie innego rodzaju statyny). Należy ponadto zachować ostrożność podczas podawania symwastatyny z inhibitorami CYP3A4 o słabszym działaniu: flukonazolem, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.5). Należy unikać jednoczesnego przyjmowania symwastatyny i soku grejpfrutowego.

Przeciwwskazane jest stosowanie symwastatyny z gemfibrozylem (patrz punkt 4.3). Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii lub rabdomiolizy, nie należy przekraczać dawki 10 mg symwastatyny na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie fibraty z wyjątkiem fenofibratu (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.

Symwastatyny nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni po zakończeniu przyjmowania kwasu fusydowego. U pacjentów, u których podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na czas przyjmowania kwasu fusydowego. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (także śmiertelne) u pacjentów leczonych takim skojarzeniem (patrz punkt 4.5). Pacjenci należy zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni, niezwłocznie zgłosił się do lekarza.

Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od daty podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego, np. w ramach leczenia ciężkich zakażeń jednoczesne stosowanie symwastatyny i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych, pod ścisłym nadzorem lekarza.

Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach większych niż 20 mg na dobę z amiodaronem, amlodypiną, werapamilem lub diltiazemem. U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach większych niż 40 mg na dobę z lomitapidem (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.5).

Pacjenci przyjmujący jednocześnie z symwastatyną inne produkty lecznicze, oznaczone jako mające umiarkowany hamujący wpływ na CYP3A4, zwłaszcza większe dawki symwastatyny, mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii. W przypadku jednoczesnego stosowania symwastatyny z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (substancją powodującą w przybliżeniu 2-5 krotne zwiększenie wartości AUC), może być konieczne dostosowanie dawki. Jeśli stosowane są pewne substancje mające umiarkowanie hamujący wpływ na inhibitory CYP3A4, np. diltiazem, zaleca się podawanie symwastatyny w dawce wynoszącej maksymalnie 20 mg (patrz punkt 4.2).

Symwastatyna jest substratem transportera pompy lekowej – białka warunkującego oporność w raku piersi (ang. Breast Cancer Resistant Protein, BCRP). Jednoczesne podawanie produktów leczniczych będących inhibitorami BCRP (np. elbaswiru and grazoprewiru) może prowadzić do zwiększenia stężeń symwastatyny w osoczu oraz do zwiększenia ryzyka miopatii; w związku z tym, w zależności od przepisanej dawki konieczne może być dostosowanie dawki symwastatyny. Nie badano jednoczesnego podawania elbaswiru i grazoprewiru z symwastatyną; jednakże, **u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze zawierające elbaswir lub grazoprewir, dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę** (patrz punkt 4.5).

Rzadko obserwowano przypadki miopatii/rabdomiolizy, związane z przyjmowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA jednocześnie z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę), każdy lek z obydwu grup stosowany w monoterapii może spowodować rozwój miopatii.

W badaniu klinicznym (mediana okresu obserwacji: 3,9 roku) z udziałem pacjentów z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, z dobrze kontrolowanym stężeniem cholesterolu LDL, przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg/dobę w monoterapii lub w skojarzeniu z ezetymibem w dawce 10 mg, nie stwierdzono zwiększenia korzystnego wpływu na układ krążenia po włączeniu niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę). Z tego względu

lekarze rozważający zastosowanie leczenia skojarzonego symwastatyną i niacyną (kwasem nikotynowym) lub lekami zawierającymi niacynę w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) powinni dokładnie ocenić potencjalne korzyści i ryzyko, a także ściśle monitorować pacjentów pod kątem występowania wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych, w postaci bólu mięśni, tkliwości czy osłabienia siły mięśni, zwłaszcza w pierwszych miesiącach leczenia oraz w przypadku zwiększenia dawki któregośkolwiek z leków.

Ponadto, w tym badaniu częstość występowania miopatii u pacjentów narodowości chińskiej przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg lub ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg wynosiła około 0,24% w porównaniu do 1,24% u pacjentów narodowości chińskiej przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg lub ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg w skojarzeniu z kwasem nikotynowym i laropirantem w dawce 2000 mg + 40 mg w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu. Mimo, że populacja azjatycka w tym badaniu składała się wyłącznie z pacjentów narodowości chińskiej, z uwagi na fakt, że częstość występowania miopatii jest większa u osób pochodzących z Chin niż u pacjentów innych narodowości, nie zaleca się jednoczesnego podawania symwastatyny z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) pacjentom pochodzenia azjatyckiego.

Acypimoks pod względem budowy podobny jest do kwasu nikotynowego. Mimo, że acypimoks nie został przebadany, ryzyko działania toksycznego na mięśnie może być podobne do niacyny.

Daptomycyna

Zgłaszano przypadki miopatii i (lub) rhabdomyolizy podczas jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny) z daptomycyną. Należy zachować ostrożność przepisując inhibitory reduktazy HMG-CoA z daptomycyną, ponieważ każdy z tych produktów podawany w monoterapii może spowodować wystąpienie miopatii i (lub) rhabdomyolizy. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Vasilip u pacjentów przyjmujących daptomycynę chyba, że korzyści z jednoczesnego podawania przewyższają ryzyko. Należy zapoznać się z informacją o daptomycynie w celu uzyskania dalszych informacji na temat wystąpienia ich potencjalnych interakcji z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny) oraz dalszych wskázówek dotyczących monitorowania. (Patrz punkt 4.5).

Miastenia lub miastenia oczna

W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenię *de novo* lub nasilają już występującą miastenię lub miastenię oczną (patrz punkt 4.8). Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu Vasilip. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

Wpływ na wątrobę

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

Zaleca się wykonywanie badań oceniających czynność wątroby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem stosowania leku a następnie, gdy będzie to wskazane klinicznie. U pacjentów, u których wymagane jest stosowanie symwastatyny w dawce 80 mg należy wykonać dodatkowy test przed zmianą dawkowania, 3 miesiące po zmianie dawkowania na 80 mg, a następnie co pewien czas (np. co pół roku) w pierwszym roku leczenia. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz. U tych pacjentów należy niezwłocznie

powtórzyć badania, a następnie przeprowadzać je częściej. Jeśli następuje dalsze zwiększanie aktywności aminotransferaz, zwłaszcza do wartości trzykrotnie większych od górnej granicy normy i utrzymuje się, lek należy odstawić. Należy zwrócić uwagę, że aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) może wywodzić się z tkanki mięśniowej, zatem wzrost aktywności AlAT wraz ze wzrostem aktywności CK może wskazywać na miopatię (patrz powyżej *Miopatia/rabdomioliza*).

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki niewydolności wątroby bez skutku śmiertelnego i zakończone zgonem, u pacjentów przyjmujących statyny, w tym symwastatynę. Jeżeli podczas leczenia symwastatyną wystąpi ciężkie uszkodzenie wątroby dające objawy kliniczne i (lub) hiperbilirubinemia lub żółtaczkę, należy niezwłocznie przerwać leczenie. Jeżeli nie można zidentyfikować innej przyczyny zaburzeń, nie należy wznowiać leczenia symwastatyną.

Produkt leczniczy 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.

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że statyny są lekami podnoszącymi stężenie glukozy we krwi; u niektórych pacjentów, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą one wywołać hiperglikemię na poziomie wymagającym podania leków przeciwcukrzycowych. To ryzyko jest jednak równoważone przez zdolność statyn do zmniejszenia ryzyka chorób naczyniowych, nie powinno ono zatem być powodem przerwania terapii statynami. U pacjentów z grupy ryzyka (poziom glukozy na czczo 5,6-6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², podwyższony poziom triglicerydów, nadciśnienie) należy prowadzić obserwację kliniczną i monitorować parametry biochemiczne zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

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 zakończyć leczenie statyną.

Dzieci i młodzież (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 nieznan. Nie badano stosowania symwastatyny u pacjentów w wieku poniżej 10 lat ani dzieci w wieku przed dojrzewaniem i dziewcząt przed pierwszą miesiączką.

Substancje pomocnicze

Vasilip zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Do występowania potencjalnych interakcji z inhibitorami reduktazy HMG-CoA może przyczyniać się wiele mechanizmów. Produkty lecznicze lub produkty ziołowe, które hamują pewne enzymy (np. CYP3A4) i (lub) szlaki transporterów (np. OATP1B), mogą zwiększać stężenie symwastatyny i kwasu symwastatyny w osoczu oraz mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy.

Należy zapoznać się z informacją o wszystkich jednocześnie stosowanych produktach leczniczych, w celu uzyskania dalszych informacji na temat wystąpienia ich potencjalnych interakcji z symwastatyną i (lub) potencjalnych zmian dotyczących enzymów lub transporterów oraz ewentualnego dostosowania dawki i schematów leczenia.

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Interakcje farmakodynamiczne

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

Ryzyko wystąpienia miopatii w tym rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania fibratów. Ponadto, interakcja z gemfibrozylem powoduje zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu krwi (patrz poniżej: *Interakcje farmakokinetyczne* oraz punkty 4.3 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. Rzadko obserwowano przypadki miopatii/rabdomiolizy związane z przyjmowaniem symwastatyny jednocześnie 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	Zalecane środki ostrożności
<i>Silne inhibitory CYP3A4, np.:</i> Itrakonazol Ketokonazol Pozakonazol Worykonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir) Boceprewir Telaprewir Nefazodon Kobicystat Cyklosporyna Danazol Gemfibrozyl	Przeciwwskazane do stosowania z symwastatyną
Inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu)	Nie stosować dawki większej niż 10 mg symwastatyny na dobę.
Kwas fusydowy	Nie zaleca się stosowania z symwastatyną.

Niacyna (kwas nikotynowy) (≥ 1 g/dobę)	U pacjentów pochodzenia azjatyckiego nie zaleca się jednoczesnego stosowania z symwastatyną.
Amiodaron Amlodypina Werapamil Diltiazem Elbaswir Grazoprewir	Nie stosować dawki większej niż 20 mg symwastatyny na dobę.
Lomitapid	U pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną nie stosować większej dawki symwastatyny niż 40 mg na dobę.
Daptomycyna	Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania symwastatyny u pacjentów przyjmujących daptomycynę chyba, że korzyści z jednoczesnego podawania przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.4)
Sok grejpfrutowy	Unikać picia soku grejpfrutowego podczas stosowania symwastatyny.

Wpływ innych preparatów na symwastatynę

Interakcje dotyczące inhibitorów 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, worykonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), boceprewir, telaprewir, nefazodon i produkty lecznicze zawierające kobicystat. Jednoczesne podanie itrakonazolu spowodowało ponad 10-krotne zwiększenie narażenia na kwas powstający z symwastatyny (aktywnym metabolitem jest beta-hydroksykwas). Telitromycyna spowodowała 11-krotnie większe narażenie na kwas powstający z symwastatyny.

Przeciwwskazane jest stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, worykonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną, boceprewirem, telaprewirem, nefazodonem i produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat oraz gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem (patrz punkt 4.3). Jeśli leczenie silnymi inhibitorami CYP3A4 (substancji powodujących w przybliżeniu co najmniej pięciokrotne zwiększenie wartości AUC) jest konieczne, należy podczas tego leczenia przerwać stosowanie symwastatyny (i rozważyć podanie innego rodzaju statyny). Ostrożnie należy stosować symwastatynę jednocześnie z innymi słabszymi inhibitorami CYP3A4: flukonazolem, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Flukonazol

Zgłaszano 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 z symwastatyną, dlatego stosowanie z cyklosporyną jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4). 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 i (lub) OATP1B1.

Danazol

Jednoczesne stosowanie danazolu i symwastatyny zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy, dlatego stosowanie z danazolem jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Gemfibrozyl

Gemfibrozyl zwiększa 1,9-krotnie wartość AUC kwasu symwastatyny prawdopodobnie w wyniku zahamowania szlaku glukuronidowego i (lub) OATP1B1 (patrz punkty 4.3 i 4.4). Jednoczesne stosowanie z gemfibrozylem jest przeciwwskazane.

Amiodaron

Ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy wzrasta podczas stosowania amiodaronu jednocześnie z symwastatyną (patrz punkt 4.4). W badaniu klinicznym wystąpienie miopatii obserwowano u 6% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron. Dlatego u pacjentów stosujących jednocześnie lek zawierający amiodaron, dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.

Antagoniści kanału wapniowego

- *Werapamil*

Ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania werapamilu z symwastatyną w dawce 40 mg lub 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z werapamilem powoduje 2,3-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny, przypuszczalnie na skutek hamowania CYP3A4. Dlatego u pacjentów otrzymujących jednocześnie symwastatynę i werapamil dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg na dobę.

- *Diltiazem*

Ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania diltiazemu z symwastatyną w dawce 80 mg (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z diltiazemem powoduje 2,7-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny, przypuszczalnie na skutek hamowania CYP3A4. Dlatego też dawka symwastatyny u pacjentów otrzymujących jednocześnie diltiazem nie powinna być większa niż 20 mg na dobę.

- *Amlodypina*

U pacjentów stosujących amlodypinę jednocześnie z symwastatyną ryzyko wystąpienia miopatii jest zwiększone. W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne stosowanie amlodypiny prowadziło do 1,6-krotnego wzrostu ekspozycji na kwas symwastatyny. Dlatego też dawka symwastatyny u pacjentów otrzymujących jednocześnie amlodypinę nie powinna być większa niż 20 mg na dobę.

Tikagrelor

Jednoczesne stosowanie tikagreloru z symwastatyną powodowało zwiększenie C_{max} symwastatyny o 81% i AUC o 56% oraz zwiększenie C_{max} kwasu symwastatyny o 64% i jego AUC o 52% z pojedynczymi przypadkami zwiększenia 2- lub 3-krotnego. Jednoczesne stosowanie tikagrelolu i symwastatyny w dawce większej niż 40 mg na dobę mogłoby spowodować wystąpienie działań niepożądanych symwastatyny i dlatego należy je uwzględnić w ocenie potencjalnych korzyści tego skojarzenia. Nie stwierdzono wpływu symwastatyny na stężenie tikagreloru w osoczu. Tikagrelor może mieć podobny wpływ na stosowanie lowastatyny. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru z symwastatyną lub lowastatyną w dawkach większych niż 40 mg.

Lomitapid

Ryzyko rozwoju miopatii i rhabdomyolizy może być zwiększone w wyniku jednoczesnego podawania lomitapidu z symwastatyną (patrz punkty 4.3 i 4.4), dlatego w przypadku pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną przyjmujących jednocześnie lomitapid dawka symwastatyny nie może być większa niż 40 mg na dobę.

Umiarkowane inhibitory CYP3A4

U pacjentów stosujących jednocześnie symwastatynę, zwłaszcza w wyższych dawkach, z innymi lekami uznanymi za mające umiarkowany wpływ na układ enzymatyczny CYP3A4, ryzyko wystąpienia miopatii może być większe (patrz punkt 4.4).

Inhibitory białka transportowego OATP1B1

Kwas symwastatyny jest substratem dla białka transportowego OATP1B1. Jednoczesne podawanie leków będących inhibitorami białka transportowego OATP1B1 może prowadzić do podwyższonego stężenia kwasu symwastatyny w osoczu oraz podwyższonego ryzyka wystąpienia miopatii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Inhibitory białka warunkującego oporność w raku piersi (BCRP)

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych będących inhibitorami BCRP, w tym produktów leczniczych zawierających elbaswir lub grazoprewir, może prowadzić do zwiększenia stężeń symwastatyny w osoczu oraz do zwiększenia ryzyka miopatii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Niacyna (kwas nikotynowy)

Obserwowano przypadki rozwoju miopatii/rabdomiolizy podczas przyjmowania symwastatyny jednocześnie z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę). W badaniu farmakokinetyki podanie kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu w dawce jednorazowej wynoszącej 2 g jednocześnie z symwastatyną w dawce 20 mg spowodowało nieznaczny wzrost wartości pola pod krzywą (AUC) symwastatyny i kwasu symwastatyny oraz wartości C_{\max} stężenia kwasu symwastatyny w osoczu.

Kwas fusydowy

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone gdy podawany ogólnoustrojowo kwas fusydowy jest stosowany jednocześnie ze statynami. Mechanizm tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny czy farmakokinetyczny, czy zarówno farmakodynamiczny, jak i farmakokinetyczny) nie jest jeszcze znany. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym kilku zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących takie skojarzenie leków.

Jeśli podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie lowastatyną należy przerwać na cały okres przyjmowania kwasu fusydowego. Patrz także 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

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zgłaszano przypadki miopatii i rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania kolchicyny i symwastatyny. Zalecane jest uważne monitorowanie pacjentów.

Daptomycyna

Ryzyko miopatii i (lub) rabdomiolizy może być zwiększone podczas jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. symwastatyny) i daptomycyny (patrz punkt 4.4).

Ryfampicyna

Ponieważ ryfampicyna jest induktorem aktywności P450 3A4, u pacjentów długotrwale przyjmujących ryfampicynę (np. leczonych na gruźlicę) jednocześnie z symwastatyną, skuteczność leczenia symwastatyną może być zmniejszona. W badaniu farmakokinetyki leku u zdrowych ochotników stwierdzono zmniejszenie pola pod krzywą (AUC) stężeń osoczowych kwasu symwastatyny o 93% przy jednoczesnym stosowaniu ryfampicyny.

Wpływ symwastatyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

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

Doustne leki przeciwzakrzepowe

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie należy stosować produktu leczniczego Vasilip w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych u kobiet ciężarnych. Obserwowano rzadkie przypadki występowania wad wrodzonych u dzieci, których matki w okresie ciąży leczone były inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Jednak, w analizie danych dotyczących około 200 ciężarnych, które były prospektywnie obserwowane w pierwszym trymestrze ciąży, a przyjmowały symwastatynę lub inny inhibitor reduktazy HMG-CoA o podobnej strukturze chemicznej, częstość występowania wad wrodzonych nie była większa od tej jaka występuje w ogólnej populacji. Liczba odnotowanych przypadków ciąży u kobiet przyjmujących symwastatynę była statystycznie wystarczająca, aby wykluczyć 2,5-krotny lub większy wzrost występowania wad rozwojowych płodów wobec ogólnej częstości występowania.

Chociaż nie ma dowodów świadczących, że przypadki wad wrodzonych u potomstwa pacjentów przyjmujących symwastatynę lub inny pokrewny inhibitor reduktazy HMG-CoA są różne od tych obserwowanych ogólnie w populacji, leczenie w okresie ciąży symwastatyną może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycą jest chorobą przewlekłą i przerwanie leczenia zmniejszającego stężenie lipidów podczas ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii. Z tego względu, produkt leczniczy Vasilip nie może być stosowany u kobiet w ciąży, u kobiet planujących ciążę w najbliższym czasie lub tych, u których podejrzewana jest ciąża. Leczenie produktem leczniczym Vasilip należy przerwać w okresie trwania ciąży lub do czasu ustalenia czy pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

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

Płodność

Brak dostępnych danych z badań klinicznych dotyczących wpływu symwastatyny na płodność u człowieka. W badaniach na szczurach nie stwierdzono wpływu symwastatyny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Symwastatyna nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże podczas prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że po zastosowaniu symwastatyny mogą wystąpić zawroty głowy, o czym donoszono po wprowadzeniu leku do obrotu.

4.8 Działania niepożądane

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

W badaniu HPS (patrz punkt 5.1), w którym uczestniczyło 20 536 pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg na dobę (n= 10 269) lub placebo (n = 10 267), parametry bezpieczeństwa były porównywalne wśród pacjentów przyjmujących symwastatynę lub placebo, przez okres wynoszący średnio 5 lat obserwacji. Wskaźniki przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych były w tych grupach porównywalne (4,8% w grupie pacjentów leczonych symwastatyną, w porównaniu z 5,1% w grupie placebo). Częstość występowania miopatii była poniżej 0,1% (<0,1%) u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg. Zwiększenie aktywności aminotransferaz (więcej niż trzykrotnie powyżej górnej granicy uznanej za prawidłową, potwierdzone powtórным badaniem) wystąpiło u 0,21% pacjentów (n= 21) leczonych symwastatyną w dawce 40 mg, w porównaniu do 0,09% pacjentów (n= 9) otrzymujących placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano zgodnie z następującą klasyfikacją: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Rzadko: niedokrwistość

Zaburzenia układu immunologicznego:

Bardzo rzadko: anafilaksja

Zaburzenia psychiczne:

Bardzo rzadko: bezsenność

Częstość nieznana: depresja

Zaburzenia układu nerwowego:

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

Bardzo rzadko: zaburzenia pamięci

Częstość nieznana: miastenia

Zaburzenia oka:

Rzadko: niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia

Częstość nieznana: miastenia oczna

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Częstość nieznana: śródmiąższowa choroba płuc (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia żołądka i jelit:

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: zapalenie wątroby/żółtaczką

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby bez skutku śmiertelnego lub zakończona zgonem

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Rzadko: wysypka, świąd, łysienie

Bardzo rzadko: polekowe zmiany liszajowate

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

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

Bardzo rzadko: zerwanie mięśni

*W badaniu klinicznym u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg na dobę miopatia występowała częściej niż u osób przyjmujących symwastatynę w dawce 20 mg na dobę (odpowiednio 1,0% w porównaniu z 0,02%) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Częstość nieznana: tendinopatia, czasami powikłana zerwaniem ścięgna, immunozależna miopatia martwicza**

** Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (IMNM) - miopatii, w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami; biopsja mięśni wykazuje martwiczą miopatię bez istotnego zapalenia; poprawa następuje w wyniku stosowania leków immunosupresyjnych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Bardzo rzadko: ginekomastia

Częstość 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 i bóle stawów, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, gorączka, uderzenia gorąca, duszność, złe samopoczucie.

Badania diagnostyczne:

Rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi (aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, γ -glutamylotranspeptydazy) (patrz punkt 4.4 *Wpływ na wątrobę*), podwyższenie aktywności fosfatazy alkalicznej; zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów przyjmujących statyny, w tym symwastatynę, zgłaszano przypadki wzrostu stężenia HbA_{1c} i glukozy w surowicy na czczo.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń funkcji poznawczych (np. utrata pamięci, słaba pamięć, amnezja, zaburzenia pamięci, splątanie) u pacjentów przyjmujących statyny, w tym symwastatynę. Zgłaszane problemy były na ogół łagodne i ustępowały po przerwaniu leczenia statyną. Obserwowano zmienny czas do wystąpienia (od 1 dnia do kilku lat) i ustąpienia (mediana 3 tygodnie) objawów.

Zgłaszano następujące działania niepożądane podczas stosowania niektórych statyn:

- zaburzenia snu, w tym koszmary senne;
- zaburzenia seksualne;
- cukrzyca: częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (poziom glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², podwyższony poziom triglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie).

Dzieci i młodzież (w wieku 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 symwastatyny 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).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas opisano kilka przypadków przedawkowania symwastatyny; maksymalna przyjęta dawka to

3,6 g. U wszystkich pacjentów nastąpiło wyzdrowienie bez powikłań. Nie ma specyficznych metod leczenia w przypadku przedawkowania. Należy zastosować leczenie objawowe i inne wspomagające środki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A; kod ATC: C10AA01.

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

Symwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia LDL-cholesterolu (LDL-C), zarówno w przypadkach gdy stężenie to jest podwyższone jak i prawidłowe. LDL składa się z protein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i jest katabolizowany głównie za pośrednictwem receptora LDL o bardzo wysokim powinowactwie. Mechanizm działania symwastatyny prowadzącego do zmniejszania stężenia LDL może być wynikiem zarówno obniżenia stężenia cholesterolu VLDL (VLDL-C) jak i indukcji

receptora LDL. Prowadzi to do zmniejszenia wytwarzania oraz zwiększonego katabolizmu LDL-C. W wyniku leczenia symwastatyną znacznie zmniejsza się stężenie apolipoproteiny B. Dodatkowo, symwastatyna powoduje niewielki wzrost stężenia HDL-C oraz zmniejszenie stężenia TG w osoczu. W wyniku tych działań stosunek całkowitego cholesterolu do HDL-C oraz LDL do HDL-C jest obniżony.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 na dobę i 10 267 pacjentów przyjmowało placebo przez okres wynoszący średnio 5 lat. Na początku badania stężenia LDL-C u 6793 pacjentów (33%) były poniżej 116 mg/dl, u 5063 pacjentów (25%) pomiędzy 116 mg/dl a 135 mg/dl, natomiast u 8680 pacjentów (42%) powyżej 135 mg/dl.

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

W badaniu 4S (ang. Scandinavian Simvastatin Survival Study), oceniono wpływ leczenia symwastatyną na śmiertelność całkowitą u 4 444 pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych, u których stężenie całkowitego cholesterolu w momencie rozpoczęcia badania zawierało się w przedziale 212 - 309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). W tym badaniu wieloośrodkowym, z randomizacją, prowadzonym na zasadzie podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, pacjenci z dławicą piersiową lub, u których wcześniej wystąpił zawał mięśnia sercowego, otrzymywali leczenie złożone z diety, standardowych leków i podawano im symwastatynę w dawce 20 - 40 mg/dobę ($n=2 221$) albo placebo ($n=2 223$) przez okres wynoszący średnio 5,4 lat. Symwastatyna zmniejszyła ryzyko zgonu o 30% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 3,3%). Ryzyko śmierci z powodu choroby naczyń wieńcowych zostało zredukowane o 42% (absolutne 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 dotyczącym skuteczności dodatkowego zmniejszenia stężenia cholesterolu i homocysteiny (ang. *Study of Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine, SEARCH*) oceniano wpływ leczenia symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z leczeniem dawką 20 mg (mediana czasu obserwacji kontrolnej - 6,7 roku) na występowanie poważnych zdarzeń naczyniowych (MVE, zdefiniowanych jako choroba wieńcowa zakończona zgonem, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego, procedura rewaskularyzacji naczyń wieńcowych, udar mózgu ze skutkiem śmiertelnym lub bez lub procedura rewaskularyzacji naczyń obwodowych) u 12 064 pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego. Nie stwierdzono istotnej różnicy częstości występowania MVE między 2 grupami leczonymi; symwastatyną w dawce 20 mg (n= 1553; 25,7%) w porównaniu z symwastatyną w dawce 80 mg (n = 1477; 24,5%); RR 0,94; 95% CI: 0,88 do 1,01. Bezwzględna różnica stężenia frakcji LDL-C odnotowana między dwiema grupami leczonymi w przebiegu badania wyniosła $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Profil bezpieczeństwa był zbliżony w obu grupach, poza częstością występowania miopatii wynoszącą około 1,0% w grupie leczonej symwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu z 0,02% w grupie leczonej symwastatyną w dawce 20 mg. Około połowę z tych przypadków miopatii stwierdzono w pierwszym roku leczenia. Częstość występowania miopatii w każdym kolejnym roku leczenia wyniosła około 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 odpowiednio 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%).

Dzieci i młodzież (w wieku 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 powodowała 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* łatwo ulega hydrolizie do odpowiedniego beta-hydroksykwasu, silnego inhibitora reduktazy HMG-CoA. Proces hydrolizy odbywa się głównie w wątrobie; w osoczu ludzkim proces ten przebiega bardzo powoli.

Właściwości farmakokinetyczne badano u pacjentów dorosłych. Dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci i młodzieży nie są dostępne.

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 osiągane około 1 do 2 godzin po podaniu symwastatyny. Przyjęcie symwastatyny z posiłkiem nie wpływa na wchłanianie symwastatyny.

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

Dystrybucja

Symwastatyna i jej aktywne metabolity są w znacznym stopniu (>95%) związane z białkami.

Eliminacja

Symwastatyna jest substratem dla CYP3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5). Głównymi metabolitami symwastatyny obecnymi w ludzkim osoczu jest beta-hydroksykwas i inne cztery aktywne metabolity. Po podaniu doustnym znakowanej symwastatyny, w ciągu 96 godzin 13% dawki jest 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.

Kwas symwastatyny jest aktywnie przenoszony do hepatocytów za pomocą białka transportującego OATP1B1.

Symwastatyna jest substratem transportera pompy lekowej BCRP.

Specjalne grupy pacjentów

U nosicieli allelu genu SLCO1B1 c.521T>C występuje mniejsza aktywność OATP1B1. Średnie narażenie (AUC) na główny czynny metabolit, kwas symwastatyny, wynosi 120% u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) oraz 221% u homozygotycznych nosicieli (CC) w porównaniu do pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT). Allel C występuje u 18% populacji europejskiej. U pacjentów, u których stwierdzono polimorfizm SLCO1B1, występuje ryzyko zwiększonego narażenia na kwas symwastatyny, które może prowadzić do zwiększonego ryzyka rhabdmiolizy (patrz punkt 4.4).

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

Tabletki powlekane 10 mg i 20 mg

Laktoza jednowodna
Skrobia żelowana
Butylohydroksyanizol
Kwas cytrynowy
Kwas askorbinowy
Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Stearynian magnezu

Otoczka:

Hypromeloza
Talk
Glikol propylenowy
tytanu dwutlenek

Tabletki powlekane 40 mg

Laktoza jednowodna
Skrobia modyfikowana
Butylohydroksyanizol
Kwas cytrynowy
Kwas askorbinowy
Skrobia kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Stearynian magnezu

Otoczka:

Hypromeloza
Talk
Glikol propylenowy
Tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Tabletki powlekane 10 mg i 20 mg

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu.

Tabletki powlekane 40 mg

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C, w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

Opakowanie: 28 tabletek powlekanych

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

Bez specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10 mg: pozwolenie nr 9140

20 mg: pozwolenie nr 9141

40 mg: pozwolenie nr 9827

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

Vasilip 10 mg, 20 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 stycznia 2002 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.08.2013 r.

Vasilip 40 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 listopada 2005 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.08.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO