

## **VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego SISTAT, 10mg, tabletki powlekane**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Zgodnie z wynikami programu WOBASZ, w Polsce hipercholesterolemia (podwyższony poziom cholesterolu we krwi) występuje u 67% mężczyzn i 64% kobiet w wieku 20-74 lat (w tym ciężka hipercholesterolemia odpowiednio u 2% mężczyzn i 3% kobiet). U mężczyzn dyslipidemia (podwyższony poziom cholesterolu lub/i trójglicerydów we krwi) występuje najczęściej w województwie kujawsko-pomorskim (83%), a najrzadziej w województwie lubelskim (64%). U kobiet dyslipidemia występuje najczęściej w województwie zachodniopomorskim (82%), a najrzadziej w województwie dolnośląskim (55%). Około 90% osób z hipercholesterolemią nie było lub nie jest leczone lub osoby te nie są świadome swojego stanu. Jedynie 2-3% pacjentów z hipercholesterolemią jest odpowiednio leczone. Podobne wyniki uzyskano w badaniu NATPOL 2011. 65% mężczyzn i 61% kobiet z hipercholesterolemią kwalifikuje się do leczenia przy pomocy zmiany stylu życia i znaczna część tej grupy może osiągnąć pożądane stężenie lipidów we krwi, ograniczając się do tego postępowania. Pozostała część będzie wymagała stosowania leków, jednak decyzja o podjęciu leczenia powinna być oparta o ocenę ryzyka całkowitego.

Hypercholesterolemia rodzinna dotyczy 0.2% całej populacji polskiej i 1% wszystkich pacjentów z hipercholesterolemią. W Polsce jest to ok. 80 000 pacjentów, z czego większość nie jest świadoma swojego stanu.

Istnieje wyraźny związek między stężeniem lipidów we krwi, a ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Badania kliniczne wykazały, że obniżenie we krwi poziomu cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL o 1% jest związane z obniżeniem ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej o 1-2%.

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści z leczenia**

Produkt leczniczy SISTAT 10mg, tabletki powlekane zawiera substancję czynną symwastatynę, która jest substancją obniżającą poziom lipidów we krwi. Symwastatyna jest wskazana w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii jako uzupełnienie diety, kiedy reakcja na dietę lub inne niefarmakologiczne leczenie jest niewystarczająca.

- W badaniu HeartProtectionStudy skuteczność symwastatyny oceniano u 20 536 pacjentów z hiperlipidemią lub bez, oraz z chorobą niedokrwienną serca, innymi chorobami tętnic lub cukrzycą. Badania wykazały, że symwastatyna znacząco zmniejsza ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i poważnych zdarzeń wieńcowych.
- Trzydzieści badań z udziałem łącznie 17143 pacjentów, przystosowaniu różnych dawek przez okres od 12 tygodni do 30 miesięcy i 3-5 lat wykazały, że symwastatyna powoduje znaczne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (do 35%), cholesterolu LDL (do 37%) i triglicerydów (do 18%) we krwi.

- W 6-miesięcznym badaniu obserwacyjnym z udziałem 230 pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ChNS), nieleczonych uprzednio symwastatyną, średnie obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego we krwi wyniosło 27%.
- W badaniu podwójnie zaślepionym, z kontrolą placebo, u pacjentów z rodzinną lub nierodzinną hipercholesterolemią, symwastatyna podawana w pojedynczej dawce była równie skuteczna jak przy podawaniu dwa razy dziennie. Symwastatyna w sposób ciągły i znacząco zmniejszała stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów oraz zwiększała poziom cholesterolu HDL.
- Randomizowane 48-tygodniowe badanie, z udziałem 98 chłopców i 75 dziewcząt z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wykazało, że symwastatyna znacznie zmniejszała stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, trójglicerydów i apolipoproteiny B we krwi i była dobrze tolerowana u dzieci.
- Wpływ terapii symwastatyną, w dawce 20-40 mg dziennie, na całkowitą śmiertelność oceniano w badaniu z udziałem 4444 pacjentów z chorobą wieńcową, przez okres średnio 5,4 roku. Badanie wykazało, że symwastatyna znacząco zmniejsza ryzyko zgonu z powodu ChNS o 42%, ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń wieńcowych o 34%, a ryzyko dla przeprowadzania procedur rewaskularyzacji mięśnia sercowego o 37%. Ponadto, symwastatyna znacząco zmniejsza ryzyko śmiertelnych oraz niezakończonych zgonem zdarzeń mózgowo-naczyniowych o 28%.

### VI.2.3 Nieznane informacje dotyczące korzyści z leczenia

- Nie zaleca się stosowania symwastatyny u dzieci w wieku poniżej 10 roku życia, ponieważ dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci przed okresem dojrzewania są ograniczone.
  - Ciąża i karmienie piersią: Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych z symwastatyną z udziałem kobiet ciężarnych. Jednak, w analizie danych dotyczących około 200 ciężarnych, które były prospektywnie obserwowane w pierwszym trymestrze ciąży, a przyjmowały symwastatynę, częstość występowania wad wrodzonych nie była większa od tej, jaka występuje w ogólnej populacji. Nie wiadomo, czy symwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiet. Decyzja o kontynuacji lub zaprzestaniu karmienia piersią lub terapii powinna zostać podjęta na podstawie oceny korzyści dla dziecka wynikających z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikającej z terapii symwastatyną.

### VI.2.4 Podsumowanie kwestii bezpieczeństwa

- **Istotne zidentyfikowane ryzyka**

Ryzyko	Co wiadomo na temat ryzyka	Możliwość zapobiegania
Zaburzenia poznawcze	Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano rzadkie przypadki zaburzeń poznawczych (np. utrata pamięci, zapominanie, zaburzenia pamięci, dezorientacja), związanych z użyciem statyn (leki obniżające poziom cholesterolu we krwi), w tym simwastatyny. Przypadki te nie	Pacjent powinien zostać poinformowany przez lekarza, że taki rzadki objaw może wystąpić i powinien poinformować lekarza jeżeli wystąpi, bez przerywania

Ryzyko	Co wiadomo na temat ryzyka	Możliwość zapobiegania
	<p>wydają się być związane ze stałą lub postępującą demencją, taką jak choroba Alzheimera ani ze szczególnym rodzajem statyn, wiekiem, dawką statyn lub jednoczesnym stosowaniem innych leków. Zgłaszane działania nie są zwykle ciężkie i ustępują po odstawieniu statyn, z różnym czasem od wystąpienia objawów (1 dzień do roku) i ustąpienia objawów (średnio 3 tygodnie). Dane z badań obserwacyjnych i klinicznych nie wskazują, że zmiany poznawcze związane ze stosowaniem statyn są powszechne lub prowadzą do istotnego klinicznie ubytku poznawczego.</p>	<p>przyjmowania leku. Lekarz zadecyduje czy leczenie powinno zostać przerwane.</p>
<p>Zaburzenia snu, w tym koszmary</p>	<p>Istnieją doniesienia, że niektóre statyny, mogą powodować zaburzenia snu, włączając bezsenność i koszmary. Takie działania niepożądane są niezbyt częste (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 1000 pacjentów).</p>	<p>Pacjent powinien zostać poinformowany przez lekarza, że takie rzadkie objawy mogą wystąpić podczas stosowania leku SISTATi powinien poinformować lekarza, jeżeli się pojawią.</p>
<p>Zaburzenia seksualne</p>	<p>Istnieją doniesienia, że niektóre statyny, mogą powodować zaburzenia seksualne. Wydaje się, że wynika to z obniżenia poziomu testosteronu spowodowanego ich stosowaniem. Inny mechanizm może obejmować hamowanie części układu nerwowego, która odpowiada za procesy takie jak wzwód i wytrysk oraz regulację wydzielania testosteronu i innych hormonów. Większość z odnotowanych działań niepożądanych tego typu była łagodna i krótkotrwała.</p>	<p>Pacjent powinien zostać poinformowany przez lekarza, że takie objawy mogą wystąpić podczas stosowania leku SISTAT i powinien poinformować lekarza, jeżeli się pojawią.</p>
<p>Cukrzyca</p>	<p>Istnieją doniesienia, że statyny zwiększają nieznacznie ryzyko wzrostu poziomu cukru we krwi i wystąpienia cukrzycy typu 2. Analiza wielu badań klinicznych wskazuje, że leczenie statynami jest związane ze wzrostem tego typu ryzyka o 9%.</p>	<p>Fachowi pracownicy służby zdrowia przepisujący symwastatynę powinni ocenić, na podstawie historii choroby pacjenta, czy może istnieć konieczność oceny poziomu cukru we krwi przed i podczas leczenia statynami.</p>

- Istotne potencjalne ryzyka**

<b>Ryzyko</b>	<b>Co wiadomo (z uwzględnieniem przyczyny rozpatrywania ryzyka jako potencjalne)</b>
Nieokreślono.	Niedotyczy.

- Brakujące informacje**

<b>Ryzyko</b>	<b>Co wiadomo na temat ryzyka</b>
Stosowanie symwastatyny w ciąży i podczas karmienia piersią	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 statynami. Jednak, w analizie danych dotyczących około 200 ciężarnych, które były obserwowane w pierwszym trymestrze ciąży, a przyjmowały symwastatynę lub inny lek z grupy statyn, częstość występowania wad wrodzonych nie była większa od tej, jaka występuje w ogólnej populacji. Chociaż nie ma dowodów świadczących, że przypadki wad wrodzonych u potomstwa pacjentów przyjmujących symwastatynę lub inną statynę różnie od tych obserwowanych ogólnie w populacji, nie wolno stosować symwastatyny u kobiet, które są w ciąży, starają się zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Należy przerwać przyjmowanie leku SISTAT na czas ciąży lub dopóki nie zostanie potwierdzone, że pacjentka nie jest w ciąży. Nie wiadomo, czy symwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiet. Ponieważ jednak wiele leków jest wydzielanych z mlekiem matki, kobiety przyjmujące SISTAT nie powinny karmić piersią ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka. W badaniach na zwierzętach, którym podawano symwastatynę stwierdzono zniekształceń płodów, wpływu na płodność, funkcje rozrodcze lub rozwój noworodków.
Stosowanie symwastatyny u dzieci poniżej 10 roku życia	Nie badano stosowania symwastatyny u pacjentów w wieku poniżej 10 lat ani dzieci w wieku przed dojrzeniem i dziewcząt przed pierwszą miesiączką. Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży.

## **VI.2.5 Podsumowanie środków minimalizacji ryzyka**

Produkt leczniczy SISTAT 10mg, tabletki powlekane zawiera charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która zapewnia lekarzom, farmaceutom i innym fachowym pracownikom służbom zdrowia szczegółowe informacje



**S-LAB Sp. z o.o.**  
**Kielczowska 2 Str., 55-095 Mirków, Poland**  
**T. +48 71 330 50 80 F.+48 71 330 50 05**  
**www.s-lab.pl, biuro@s-lab.pl**

dotyczące stosowania leku, przedstawia ryzyka oraz zalecenia dotyczące ich minimalizacji. Skrócona wersja tej informacji jest przedstawiona językiem potocznym w formie ulotki dla pacjenta dołączonej do opakowania. Odpowiednie opracowanie, utrzymanie w stanie aktualnym niniejszych dokumentów oraz udostępnianie ich pacjentom z każdym opakowaniem leku, jak również fachowym pracownikom służby zdrowia, stanowi rutynowe narzędzie minimalizacji ryzyka.

Dla produktu leczniczego SISTAT 10mg, tabletki powlekane w wersji 001.2014 RMP nie przewidziano żadnych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

#### **VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po uzyskaniu pozwolenia**

Po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie produktu leczniczego SISTAT 10mg, tabletki powlekane do obrotu S-LAB Sp. z o.o. zamierza ściśle monitorować wszystkie dostępne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania simwastatyny przy użyciu rutynowych aktywności Pharmacovigilance.

#### **VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Wersja	Data	Zagrożenia dotyczące bezpieczeństwa	Uwagi
001.2014	26.06.2014	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyka</u> : zaburzenia poznawcze; zaburzenia snu, w tym koszmary; zaburzenia seksualne; cukrzyca. <u>Istotne potencjalne ryzyka</u> : nie określono. <u>Brakujące informacje</u> : stosowanie symwastatyny w ciąży i podczas karmienia piersią; stosowanie symwastatyny u dzieci poniżej 10 roku życia	Brak