

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simgal, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera odpowiednio 10 mg, 20 mg lub 40 mg symwastatyny.
Substancje pomocnicze biologicznie czynne: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Simgal, 20 mg: różowa tabletki powlekana, o kształcie soczewki, z bruzdą przepoławiającą po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie hipercholesterolemii z wysokimi stężeniami frakcji LDL cholesterolu z zachowaniem diety, gdy sama dieta i inne sposoby leczenia nefarmakologicznego okazały się niewystarczające.

Leczenie hipercholesterolemii u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, którzy zaliczają się do grupy wysokiego ryzyka zgonu z powodu zawału serca, z zachowaniem diety i innych nefarmakologicznych środków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjent powinien stosować standardową niskocholesterolową dietę, którą należy kontynuować podczas leczenia produktem leczniczym Simgal.
Symwastatynę należy przyjmować doustnie, raz na dobę, wieczorem, z posiłkiem lub bez.

Hipercholesterolemia

Zalecana dawka początkowa wynosi zazwyczaj 10-20 mg na dobę, wieczorem.

U pacjentów, u których konieczne jest znaczne obniżenie LDL-C (powyżej 45%) leczenie można rozpocząć od dawki 20-40 mg raz na dobę.

Jeśli to konieczne dawkę należy korygować w odstępach co najmniej 4 tygodni, do maksymalnie 80 mg podawanych raz na dobę.

Dawka 80 mg raz na dobę jest zalecana tylko pacjentom z ostrą hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

Zalecaną dawką produktu leczniczego Simgal u pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia zdarzeń wieńcowych (choroba wieńcowa, z hiperlipidemią lub bez) jest 20 do 40 mg na dobę, wieczorem. Leczenie może być rozpoczęte jednocześnie ze stosowaniem diety i ćwiczeniami fizycznymi. Jeśli konieczna jest korekta dawkowania, należy ją przeprowadzić tak, jak opisano powyżej.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Jeśli produkt leczniczy Simgal stosowany jest w skojarzeniu z produktami leczniczymi wiążącymi kwasy żółciowe, to należy go podawać albo nie mniej niż 2 godziny przed lub nie mniej niż 4 godziny po podaniu produktów leczniczych wiążących kwasy żółciowe.

Pacjenci przyjmujący jednocześnie z produktem leczniczym Simgal cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl, inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu) lub niacynę w dawce obniżającej stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę) nie mogą stosować dobowej dawki produktu leczniczego Simgal większej niż 10 mg na dobę. Pacjenci przyjmujący jednocześnie z produktem leczniczym Simgal amiodaron lub werapamil, nie mogą stosować dobowej dawki produktu leczniczego Simgal większej niż 20 mg na dobę (patrz punkt 4.4. i 4.5.).

Dawkowanie u chorych z niewydolnością nerek

U pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią niewydolności nerek, zmiana dawki nie jest konieczna, ponieważ symwastatyna jest wydalana przez nerki w śladowych ilościach.

U pacjentów z ciężką postacią niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) należy bardzo starannie rozważyć podawanie dawki większej niż 10 mg na dobę i jeśli to niezbędne, bardzo ostrożnie rozpocząć leczenie. Pacjenci ci muszą być uważnie monitorowani w trakcie leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci. Produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na symwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Czynna choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne przyjmowanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazolu, ketokonazolu, flukonazolu, pozakonazolu, inhibitorów proteazy HIV (np. nelfinawiru), erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny) i nefazodonu (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Miopatia/rabdomioliza

Symwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, niekiedy powoduje miopatię, objawiającą się bólem, tkliwością lub osłabieniem mięśni i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) ponad 10 razy powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe. Miopatia czasami przekształca się w rabdomiolizę z lub bez ostrej niewydolności nerek spowodowanej mioglobinurią, w bardzo rzadkich przypadkach ze skutkiem śmiertelnym. Ryzyko miopatii zwiększa się przy wysokiej aktywności inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu.

Jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii/rabdomiolizy jest zależne od dawki. Według danych pochodzących z badania klinicznego z udziałem 41 050 pacjentów leczonych symwastatyną, w tym 24 747 pacjentów (około 60%) leczonych przez co najmniej 4 lata, częstość występowania miopatii wynosiła około 0,02%, 0,08% i 0,53% przy dawce wynoszącej odpowiednio 20, 40 i 80 mg na dobę. W badaniach tych pacjenci byli pod ścisłą kontrolą i nie otrzymywali produktów leczniczych wywołujących interakcje z symwastatyną.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej (CK)

W celu ułatwienia interpretacji wyniku badania, aktywności kinazy kreatynowej nie należy oznaczać po forsownym wysiłku lub, gdy istnieje inna prawdopodobna przyczyna zwiększonej aktywności enzymu. W przypadku, gdy aktywność CK znacząco (ponad 5 razy) przewyższa górną granicę wartości uznanych za prawidłowe, pomiar należy powtórzyć po 5 - 7 dniach.

Przed rozpoczęciem leczenia

Wszystkich pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie symwastatyną lub którzy są w trakcie zwiększania dawki produktu leczniczego należy poinformować o możliwości wystąpienia miopatii i konieczności niezwłocznego zgłaszania lekarzowi niewyjaśnionego bólu, tkliwości lub osłabienia mięśni.

Ostrożnego leczenia wymagają pacjenci, u których występują czynniki predysponujące do wystąpienia rhabdomyolizy. U następujących pacjentów należy oznaczyć referencyjną wartość wyjściową aktywności kinazy kreatynowej przed rozpoczęciem leczenia:

- w podeszłym wieku (powyżej 70 lat);
- z zaburzoną czynnością nerek;
- z niewyrównaną niedoczynnością tarczycy;
- z dziedzicznymi chorobami mięśni w wywiadzie (również rodzinnym);
- u których w przeszłości podanie statyn lub fibratów spowodowało działania niepożądane ze strony mięśni;
- nadużywających alkoholu.

W takich przypadkach zaleca się ocenę stosunku ryzyka terapii do możliwych korzyści i nadzór kliniczny pacjentów. Jeśli u pacjenta wystąpiły wcześniej zaburzenia mięśni spowodowane stosowaniem fibratu, lub statyny, leczenie innym produktem leczniczym z tych grup należy rozpoczynać ostrożnie. Podawania symwastatyny nie należy rozpoczynać w przypadku, gdy aktywność CK jest znacznie podwyższona (ponad 5-krotnie przekracza górną granicę wartości uznanych za prawidłowe).

Podczas leczenia

Jeśli podczas leczenia statynami wystąpi ból, osłabienie lub skurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Jeżeli aktywność enzymu (u pacjenta, który nie był po intensywnym wysiłku) jest znacznie zwiększona (ponad 5-krotnie przekracza górną granicę wartości uznanych za prawidłowe), należy przerwać podawanie symwastatyny. Odstawienie symwastatyny należy rozważyć również w przypadku, gdy objawy ze strony mięśni są ciężkie i stają się przyczyną codziennego dyskomfortu, nawet przy aktywności CK niższej niż 5-krotna górna granica wartości uznanych za prawidłowe. W razie podejrzenia miopatii z jakiegokolwiek innej przyczyny, lek należy odstawić.

W przypadku, gdy objawy ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć wznowienie leczenia symwastatyną lub rozpoczęcie leczenia inną statyną. Zaleca się wtedy zastosowanie najmniejszej dawki produktu leczniczego i ścisłą kontrolę stanu zdrowia pacjenta.

Leczenie symwastatyną należy czasowo przerwać na kilka dni przed planowanym dużym zabiegiem chirurgicznym lub w przypadku wystąpienia poważnych stanów wymagających leczenia internistycznego lub chirurgicznego.

Postępowanie zmierzające do zmniejszenia ryzyka miopatii spowodowanej interakcją produktów leczniczych (patrz również punkt 4.5)

Ryzyko miopatii i rhabdomyolizy zwiększa się istotnie w przypadku skojarzonego leczenia symwastatyną i silnymi inhibitorami enzymu CYP3A4 [lekami takimi, jak itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir), nefazodon], a także gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem (patrz punkt 4.2).

Ryzyko miopatii i rhabdomyolizy jest również zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania innych fibratów, niacyny w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę), amiodaronu lub werapamilu z dużymi dawkami symwastatyny (patrz punkt 4.5). Również skojarzone stosowanie diltiazemu i symwastatyny w dawce 80 mg powoduje nieznacznie zwiększenie ryzyka. Ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy może zwiększyć się podczas jednoczesnego stosowania kwasu fusydowego ze statynami (patrz punkt 4.5).

Z powodu ryzyka interakcji przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z inhibitorami CYP3A4: itrakonazolem, ketokonazolem, flukonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy HIV (np. nelfinawirem), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jeżeli leczenie wymienionymi lekami jest konieczne, stosowanie symwastatyny należy na ten czas przerwać. Ponadto zaleca się ostrożność w przypadku skojarzonego leczenia symwastatyną i słabszymi inhibitorami CYP3A4: cyklosporyną, werapamilem, diltiazemem (patrz punkt 4.5). Podczas leczenia symwastatyną należy unikać picia soku grejpfrutowego.

U pacjentów przyjmujących jednocześnie cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl i inne fibraty lub niacynę w dawce zmniejszającej stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę), dawka symwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg na dobę. Należy unikać skojarzonego stosowania symwastatyny i gemfibrozylu, o ile korzyść takiego połączenia nie przewyższa zagrożeń. Korzyść ze skojarzonego leczenia symwastatyną w dawce dobowej 10 mg z innymi fibratami (z wyjątkiem fenofibratu), niacyną, cyklosporyną lub danazolem należy uważnie rozważyć w stosunku do ryzyka takiego połączenia (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Lekarz zalecający jednoczesne stosowanie fenofibratu lub niacyny (≥ 1 g/dobę) z symwastatyną powinien zachować ostrożność, gdyż każdy z tych produktów leczniczych może sam powodować miopatię.

Należy unikać skojarzonego stosowania symwastatyny w dawkach dobowych większych, niż 20 mg na dobę i amiodaronu lub werapamilu chyba, że kliniczne korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia miopatii (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Jeżeli leczenie skojarzone jest konieczne, należy dokładnie monitorować pacjentów leczonych kwasem fusydowym i symwastatyną (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć czasowe odstawienie symwastatyny.

Działanie na wątrobę

W badaniach klinicznych stwierdzono utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe) u kilku dorosłych pacjentów leczonych symwastatyną. Po odstawieniu symwastatyny aktywność aminotransferaz zazwyczaj powraca powoli do wartości sprzed leczenia.

Zaleca się wykonanie testów wątrobowych przed rozpoczęciem stosowania symwastatyny, a następnie, gdy istnieją kliniczne wskazania. U pacjentów, u których dawkę zwiększono do 80 mg, dodatkowe badanie powinno się wykonać przed zwiększeniem dawki leku, kolejne po trzech miesiącach, a następnie okresowo (np. co pół roku) przez pierwszy rok leczenia. Szczególnej uwagi wymagają pacjenci, u których wystąpiło zwiększenie aktywności transaminaz w surowicy: badania należy powtórzyć po krótkim czasie, a następnie przeprowadzać częściej. Jeżeli aktywność aminotransferaz wykazuje tendencję do wzrostu, zwłaszcza, jeśli osiągnie wartość 3-krotnie przekraczającą górną granicę wartości uznanych za prawidłowe i będzie się utrzymywać, produkt leczniczy należy odstawić.

Symwastatynę należy stosować ostrożnie u pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu.

Podobnie, jak w przypadku innych produktów leczniczych zmniejszających stężenie lipidów, po rozpoczęciu leczenia symwastatyną miało miejsce umiarkowane (mniej niż 3-krotnie przekraczające górną granicę wartości uznanych za prawidłowe) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te pojawiały się wkrótce po rozpoczęciu leczenia symwastatyną, były przemijające, bezobjawowe i nie wymagały odstawienia produktu leczniczego.

Śródmiąższowa choroba płuc

W rzadkich przypadkach, głównie podczas długotrwałego leczenia, opisywano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc po zastosowaniu niektórych statyn (patrz punkt 4.8). Objawami towarzyszącymi mogą być duszność, kaszel bez odkrztuszania i pogorszenie się ogólnego stanu

zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli podejrzewa się, że u pacjenta występuje śródmiąższowa choroba płuc, należy odstawić symwastatynę.

Ze względu na zawartość laktozy produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Interakcje z lekami zmniejszającymi stężenie lipidów, które stosowane w monoterapii mogą spowodować wystąpienie miopatii

Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy, zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny z fibratami i niacyną (kwasem nikotynowym) w dawce dobowej co najmniej 1 g. Ponadto istnieje również interakcja farmakodynamiczna z gemfibrozylem, prowadząca do zwiększenia stężenia symwastatyny w osoczu (patrz *Interakcje farmakokinetyczne* oraz punkt 4.4). Nie udowodniono większego ryzyka wystąpienia miopatii podczas jednoczesnego stosowania symwastatyny i fenofibratu, niż łączne ryzyko dla każdego z produktów leczniczych stosowanych w monoterapii. Brak odpowiednich danych z zakresu farmakokinetyki i bezpieczeństwa stosowania dotyczących innych fibratów.

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
<i>Silne inhibitory CYP3A4:</i> Itrakonazol Ketokonazol Pozakonazol, flukonazol Erytromycyna Klarytromycyna Telitromycyna Inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir) Nefazodon	Przeciwwskazane do stosowania z symwastatyną
Gemfibrozyl	Unikać, ale jeżeli zastosowanie jest konieczne, nie przekraczać dawki symwastatyny 10 mg/dobę
Cyklosporyna Danazol Inne fibraty (z wyjątkiem fenofibratu)	Nie przekraczać dawki symwastatyny 10 mg/dobę
Amiodaron Werapamil	Nie przekraczać dawki symwastatyny 20 mg/dobę
Diltiazem	Nie przekraczać dawki symwastatyny 40 mg/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 udziałem inhibitorów enzymu CYP3A4

Symwastatyna jest substratem dla cytochromu P450 3A4. Silne inhibitory cytochromu P450 3A4 zwiększają ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy, przez zwiększenie aktywności inhibitora

reduktazy HMG-CoA w osoczu w trakcie leczenia symwastatyną. Do takich inhibitorów należą: itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir) i nefazodon. Jednoczesne stosowanie itrakonazolu zwiększało ponad 10 razy, a telitromycyny 11 razy, ekspozycję na kwas symwastatyny (aktywny metabolit – beta-hydroksykwas).

Z tego powodu skojarzone stosowanie z itrakonazolem, ketokonazolem, flukonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawirem), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem jest przeciwwskazane. Jeśli leczenie wymienionymi lekami jest konieczne, stosowanie symwastatyny należy na ten czas przerwać. Ponadto zaleca się ostrożność w przypadku skojarzonego leczenia symwastatyną i słabszymi inhibitorami CYP3A4: cyklosporyną, werapamilem, diltiazemem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Cyklosporyna

Ryzyko wystąpienia miopatii lub rabdomiolizy jest większe w przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny, zwłaszcza przy większych dawkach symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dlatego u pacjentów leczonych jednocześnie cyklosporyną dawka dobową symwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg na dobę.

Cyklosporyna zwiększa wartość AUC kwasu symwastatyny, prawdopodobnie częściowo na skutek hamowania enzymu CYP3A4, choć mechanizm tego działania nie został w pełni poznany.

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 wartość AUC kwasu symwastatyny, prawdopodobnie w wyniku hamowania szlaku glukuronidacji (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Amlodypina

W badaniu farmakokinetycznym, jednoczesne podawanie z amlodypiną powodowało 1,4-krotny wzrost wartości stężenia maksymalnego (C_{max}) oraz 1,3-krotny wzrost całkowitej ekspozycji (pole pod krzywą, AUC) aktywnych metabolitów symwastatyny, bez wpływu na jej działanie zmniejszające stężenie cholesterolu. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane.

Amiodaron i werapamil

Ryzyko wystąpienia miopatii lub rabdomiolizy jest większe w przypadku jednoczesnego stosowania amiodaronu lub werapamilu i większych dawek symwastatyny (patrz punkt 4.4). W badaniach klinicznych miopatia wystąpiła u 6% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron.

Analiza dostępnych wyników badań klinicznych wykazała, że miopatia występowała w przybliżeniu u 1% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg lub 80 mg wraz z werapamilem. W badaniu farmakokinetyki jednoczesne stosowanie symwastatyny i werapamilu powodowało 2,3-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny, prawdopodobnie w wyniku hamowania CYP3A4. Z tego powodu u pacjentów przyjmujących jednocześnie amiodaron lub werapamil dobową dawkę symwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg chyba, że przewidywana korzyść przeważa nad zwiększonym ryzykiem miopatii i rabdomiolizy.

Diltiazem

Analiza dostępnych badań klinicznych wykazała, że częstość występowania miopatii u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i diltiazem wynosiła 1%.

U pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg jednoczesne podanie diltiazemu nie zwiększyło ryzyka miopatii (patrz punkt 4.4). W badaniu farmakokinetyki jednoczesne stosowanie symwastatyny i diltiazemu powodowało 2,7-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny, częściowo prawdopodobnie w wyniku hamowania CYP3A4. Z tego powodu u pacjentów przyjmujących

jednocześnie diltiazem dobową dawką symwastatyny nie powinna być większa niż 40 mg chyba, że przewidywana korzyść przeważa nad zwiększonym ryzykiem miopatii i rabdomiolizy.

Kwas fusydowy

Ryzyko miopatii może zwiększyć się podczas jednoczesnego stosowania kwasu fusydowego ze statynami, w tym z symwastatyną. Odnotowano pojedyncze przypadki rabdomiolizy podczas stosowania z symwastatyną. Należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania symwastatyny. Jeżeli jest to konieczne, pacjentów leczonych kwasem fusydowym i symwastatyną, należy starannie monitorować (patrz punkt 4.4).

Sok grejpfrutowy

Sok z grejpfruta hamuje cytochrom P450 3A4. Jednoczesne stosowanie symwastatyny i picie dużych ilości soku grejpfrutowego (powyżej 1 litra dziennie) powodowało 7-krotne zwiększenie narażenia na kwas symwastatyny. Wypicie rano 240 ml soku grejpfrutowego i przyjęcie symwastatyny wieczorem również powodowało 1,9-krotne zwiększenie narażenia. Należy więc unikać spożywania soku z grejpfruta podczas leczenia symwastatyną.

Kolchicyna

Odnotowano przypadki miopatii podczas jednoczesnego stosowania kolchicyny i symwastatyny, jednakże dane na temat tej interakcji są ograniczone.

Ryfampicyna

Ze względu na fakt, iż ryfampicyna jest induktorem P450 3A4, u pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu ryfampicyną (np. w leczeniu gruźlicy) i przyjmujących jednocześnie symwastatynę należy monitorować stężenie cholesterolu w osoczu. Konieczne może okazać się odpowiednie dostosowanie dawki symwastatyny, aby zapewnić pożądane zmniejszenie stężenia lipidów. W badaniu farmakokinetycznym zdrowych ochotników którym jednocześnie podawano ryfampicynę, pole pod krzywą (AUC) stężenia w osoczu dla kwasu symwastatyny uległo zmniejszeniu o 93%.

Wpływ symwastatyny na farmakokinetykę innych leków

Symwastatyna nie jest inhibitorem cytochromu P450 3A4, więc nie powinna wpływać na stężenie w osoczu innych leków metabolizowanych przez ten cytochrom.

Doustne środki przeciwzakrzepowe

W dwóch badaniach klinicznych, z których jedno prowadzono u zdrowych ochotników, a drugie u pacjentów z hipercholesterolemią stwierdzono, że symwastatyna w dobowej dawce 20 do 40 mg umiarkowanie nasila działanie leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryn. Czas protrombinowy, przedstawiany jako międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (ang. INR – *International Normalized Ratio*) zwiększał się z 1,7 do 1,8 u ochotników i z 2,6 do 3,4 w grupie badanych pacjentów.

W bardzo rzadkich przypadkach wartość INR była zwiększona. U pacjentów leczonych pochodnymi kumaryny czas protrombinowy należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną i często powtarzać pomiary na początku leczenia w celu upewnienia się, czy nie doszło do znaczących zmian tego parametru. Po osiągnięciu stabilnych wartości czasu protrombinowego pomiary można powtarzać w odstępach czasu zalecanych u pacjentów leczonych kumaryną. Powyższą procedurę należy powtórzyć przy zmianie dawki symwastatyny lub jej odstawieniu. U pacjentów nie otrzymujących leków przeciwzakrzepowych nie zanotowano krwawień lub zmiany wartości czasu protrombinowego wynikających z leczenia symwastatyną.

Digoksyna

Symwastatyna może zwiększać stężenie digoksyny w osoczu ze względu na hamowanie P-glikoproteiny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciaża

Stosowanie produktu leczniczego jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania symwastatyny i nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych u kobiet w ciąży. Istnieją pewne doniesienia na temat wad wrodzonych u dzieci w wyniku wewnątrzmacicznego narażenia na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Jednak analiza prospektywnych badań około 200 przypadków kobiet w pierwszym tryestrze ciąży otrzymujących symwastatynę lub inny pokrewny inhibitor reduktazy HMG-CoA wykazała, że częstość występowania wad wrodzonych była porównywalna do obserwowanej w ogólnej populacji. Liczba ocenianych przypadków była statystycznie wystarczająca do wykluczenia 2,5-krotnego lub większego wzrostu częstości występowania wad wrodzonych wobec ogólnej częstości występowania.

Chociaż nie ma dowodu na to, że częstość występowania wad rozwojowych u potomstwa matek leczonych symwastatyną lub innym pokrewnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA różni się od obserwowanej w ogólnej populacji, leczenie kobiety w ciąży symwastatyną może zmniejszać u płodu stężenie mewalonianu - prekursora biosyntezy cholesterolu. Miażdżycy rozwija się powoli, dlatego odstawienie leków zmniejszających stężenie lipidów podczas ciąży powinno mieć niewielki wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii. Z tego względu, stosowanie symwastatyny u kobiet w ciąży, planujących zajść w ciążę w najbliższym czasie lub podejrzewających, że są w ciąży jest przeciwwskazane. Leczenie symwastatyną należy wstrzymać na czas trwania ciąży lub do czasu jej wykluczenia (patrz punkt 4.3).

Laktacja

Nie wiadomo, czy symwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ponieważ wiele leków przenika do mleka matki i ponieważ symwastatyna może powodować poważne działania niepożądane u niemowląt, kobiety leczone symwastatyną nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wpływ symwastatyny na zdolność do kierowania pojazdami i obsługi maszyn jest nieistotny lub nie występuje. Jednak podczas prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn należy pamiętać o rzadkich przypadkach wystąpienia zawrotów głowy, które zgłaszano po wprowadzeniu symwastatyny na rynek.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania poniższych działań niepożądanych, które zgłaszano podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu symwastatyny na rynek uszeregowano w oparciu o dane z szeroko zakrojonych, długotrwałych, kontrolowanych placebo badań klinicznych, obejmujących badania 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 tylko ciężkie działania niepożądane oraz miażdżycę i zwiększoną aktywność aminotransferaz i CK w surowicy. W badaniu 4S zanotowano wszystkie wymienione poniżej działania niepożądane. Przypadki, gdy działania niepożądane związane z zastosowaniem symwastatyny występowały rzadziej lub z częstością zbliżoną do grupy placebo, a raporty ze zgłoszeń spontanicznych podawały podobny związek przyczynowy zakwalifikowano jako „rzadkie”.

W badaniu HPS obejmującym 20 536 pacjentów, którym podawano symwastatynę w dawce dobowej 40 mg (n = 10 269) lub placebo (n = 10 267), profile bezpieczeństwa w obydwu tych grupach uzyskiwane w ciągu około 5 lat trwania badania były porównywalne. Ilość przypadków przerwania leczenia spowodowanego wystąpieniem działań niepożądanych była porównywalna (4,8 % u pacjentów otrzymujących symwastatynę w porównaniu do 5,1 % w grupie placebo). Częstość występowania miopatii u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg wynosiła mniej niż 0,1 %. Zwiększona aktywność aminotransferaz (ponad 3-krotnie powyżej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe, potwierdzona powtórным badaniem) występowała u 0,21% (n=21) pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg, w porównaniu z 0,09% (n=9) w grupie placebo.

Częstość występowania działań niepożądanych uszeregowano zgodnie z następującą klasyfikacją:

bardzo często ($>1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Rzadko: niedokrwistość

Zaburzenia układu nerwowego
Rzadko: ból głowy, parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, polineuropatia obwodowa

Zaburzenia żołądka i jelit
Rzadko: zaparcia, ból brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Rzadko: żółtaczka
Bardzo rzadko: zapalenie wątroby

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Rzadko: miopatia (w tym zapalenie mięśni), rabdomioliza z lub bez niewydolności nerek (patrz punkt 4.4), ból mięśni, skurcze mięśni, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Rzadko: astenia

Badania diagnostyczne
Rzadko: zwiększona aktywność aminotransferaz (ALAT, AspAT, γ -GT) (patrz punkt 4.4), zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej CK w surowicy (patrz punkt 4.4)

W rzadkich przypadkach opisywano zespół rzekomej nadwrażliwości z towarzyszącymi mu objawami: obrzękiem naczynioruchowym, zespołem toczniopodobnym, polimialgią reumatyczną, zapaleniem skórno-mięśniowym, zapaleniem naczyń, trombocytopenią, eozynofilią, przyspieszonym OB, zapaleniem stawów i bólami stawów, pokrzywką, nadwrażliwością na światło, gorączką, zaczerwienieniem skóry, dusznością i złym samopoczuciem.

Podczas stosowania niektórych statyn zanotowano następujące działania niepożądane:

- Zaburzenia snu, w tym bezsenność oraz koszmary senne
- Utrata pamięci
- Zaburzenia seksualne
- Depresja
- Bardzo rzadkie przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc, zwłaszcza w trakcie długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Do tej pory opisano nieliczne przypadki przedawkowania. Najwyższa przyjęta dawka wynosiła 3,6 g. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia bez istotnych następstw. Nie ma specyficznych metod leczenia przedawkowania symwastatyny. Należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA.
Kod ATC: C10AA01

Po przyjęciu doustnym symwastatyna, która jest nieaktywnym laktonem, ulega w wątrobie hydrolizie do odpowiedniego aktywnego beta-hydroksykwasu, będącego silnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA (reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo – koenzymu A). Enzym ten katalizuje przekształcenie HMG-CoA w mewalonian (wczesny, ograniczający szybkość reakcji etap biosyntezy cholesterolu).

Symwastatyna zmniejsza zarówno prawidłowe, jak i zwiększone stężenie cholesterolu LDL. LDL powstają z protein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptora LDL o wysokim powinowactwie. Mechanizm działania symwastatyny prowadzący do zmniejszenia stężenia LDL może obejmować zarówno zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji VLDL, jak i pobudzenia receptora LDL, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania i zwiększenia katabolizmu cholesterolu LDL.

W wyniku leczenia symwastatyną znacząco zmniejsza się stężenie apolipoproteiny B. Ponadto symwastatyna umiarkowanie zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL i zmniejsza stężenie trójglicerydów w osoczu. W wyniku tych działań zmniejsza się stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL oraz cholesterolu LDL do HDL.

Wysokie ryzyko powstania choroby wieńcowej serca lub istniejąca choroba wieńcowa serca

W badaniu HPS efekty działania symwastatyny badano u 20536 pacjentów w wieku od 40 do 80 lat z hiperlipidemią lub bez hiperlipidemii i z chorobą wieńcową, inną zarostową chorobą tętnic lub z cukrzycą. W badaniu tym przez średnio 5 lat 10269 pacjentom podawano symwastatynę w dobowej dawce 40 mg, a 10267 pacjentom - placebo. Wyjściowe wartości parametrów były następujące: 6793 pacjentów (33%) miało stężenie cholesterolu LDL poniżej 116 mg/dl, u 5063 (25%) stężenie to mieściło się w zakresie 116-135 mg/dl, a 8680 pacjentów (42%) miało wartość powyżej 135 mg/dl.

Symwastatyna w dawce dobowej 40 mg w porównaniu z placebo w znaczącym stopniu zmniejszała ryzyko zgonów ze wszystkich przyczyn (1328 [12,9%] dla pacjentów leczonych symwastatyną vs. 1507 [14,7%] dla pacjentów otrzymujących placebo; $p=0,0003$), dzięki 18% redukcji wskaźnika zgonów z przyczyn choroby wieńcowej (587 [5,7%] vs. 707 [6,9%]; $p=0,0005$; bezwzględna redukcja ryzyka 1,2%). Zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn pozanaczyniowych nie było istotne statystycznie. Symwastatyna zmniejszyła ponadto 27% ($p<0,0001$) ryzyko poważnych incydentów wieńcowych (zgony z przyczyn wieńcowych i zawał mięśnia sercowego bez zgonu). Zmniejszyła również konieczność przeprowadzenia zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (łącznie z pomostowaniem naczyń wieńcowych lub przezskórną angioplastyką balonową) oraz rewaskularyzacji obwodowych i innych niż wieńcowe naczyń, o odpowiednio 30% ($p<0,0001$) i 16% ($p=0,006$). Symwastatyna zmniejszyła o 25% ($p<0,0001$) ryzyko udaru, dzięki 30% redukcji udaru niedokrwienego ($p<0,0001$). Dodatkowo, w podgrupie pacjentów z cukrzycą, symwastatyna zmniejszyła o 21% ($p=0,0293$) ryzyko powikłań ze strony dużych naczyń, łącznie z koniecznością wykonania zabiegów rewaskularyzacji naczyń obwodowych (zabieg chirurgiczny lub angioplastyka), koniecznością amputacji kończyn dolnych czy wystąpieniem owrzodzenia nóg. Redukcja ilości zdarzeń była zbliżona w każdej z badanych grup pacjentów, łącznie z pacjentami bez choroby wieńcowej, ale z chorobą naczyń mózgowych lub obwodowych, mężczyznami i kobietami, pacjentami w wieku poniżej i powyżej 70 lat w chwili przystępowania do badania, z nadciśnieniem i bez i, co ważne, z wyjściowym stężeniem cholesterolu LDL poniżej 3,0 mmol/l.

W badaniu 4S oceniano wpływ symwastatyny na całkowitą śmiertelność u 4444 pacjentów z chorobą wieńcową i z wyjściowym stężeniem cholesterolu całkowitego 212-309 mg/dl (5,5–8,0 mmol/l). W tym trwającym średnio około 5,4 roku randomizowanym, wielośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, pacjenci z dławicą piersiową lub po przebytych zawałach sercowym stosujący standardową dietę otrzymywali albo symwastatynę w dawce dobowej 20 do 40 mg ($n=2221$), albo placebo ($n=2223$). Symwastatyna zmniejszyła ryzyko zgonów ogółem o 30% (bezwzględna redukcja ryzyka 3,3%). Ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej zmalało o 42% (bezwzględna redukcja ryzyka 3,5%). Symwastatyna zmniejszyła również ryzyko wystąpienia poważnych incydentów wieńcowych (zgony wieńcowe i zawał mięśnia sercowego bez

zgonu potwierdzony w szpitalu lub niemy) o 34%. Ponadto symwastatyna znacząco zmniejszała (o 28%) ryzyko śmiertelnych i nie zakończonych zgonem epizodów naczyniowo-mózgowych (udarów i przejściowych ataków niedokrwienych). Nie zaobserwowano różnicy między grupami w zakresie zgonów nie związanych z układem krążenia.

Hipercholesterolemia pierwotna i mieszana hiperlipidemia

W badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania symwastatyny w dawkach dobowych 10 mg, 20 mg, 40 mg i 80 mg u pacjentów z hipercholesterolemią, średnie zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL wyniosło, odpowiednio 30, 38, 41 i 47%.

W badaniach nad mieszaną hiperlipidemią z udziałem pacjentów leczonych symwastatyną w dawkach dobowych 40 mg i 80 mg, mediana redukcji stężenia triglicerydów wynosiła 28% i 33% (w porównaniu do 2% dla placebo), a średnie zwiększenie stężenia cholesterolu HDL wynosiło, odpowiednio, 13% i 16% (placebo: 3%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Symwastatyna jest nieaktywnym laktonem, łatwo ulegającym *in vivo* hydrolizie do odpowiedniego beta-hydroksykwasu, silnego inhibitora reduktazy HMG CoA. Hydroliza zachodzi głównie w wątrobie, a jej szybkość w osoczu człowieka jest bardzo niewielka.

Wchłanianie

Symwastatyna wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego i ulega znacznemu metabolizmowi pierwszego przejścia przez wątrobę. Wychwył wątrobowy zależy od przepływu krwi przez wątrobę. Wątroba jest głównym miejscem działania aktywnej formy symwastatyny. Po doustnym podaniu symwastatyny mniej niż 5% podanej dawki dostaje się do krążenia ogólnego w postaci beta-hydroksykwasu. Aktywne inhibitory osiągają maksymalne stężenie w osoczu po około 1 do 2 godzin od podania symwastatyny. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na wchłanianie leku.

Farmakokinetyka po jednorazowym i wielokrotnym podaniu symwastatyny nie wykazała kumulacji leku po podaniu wielokrotnym.

Dystrybucja

Symwastatyna i jej aktywny metabolit wiążą się z białkami osocza w ponad 95%.

Wydalenie

Symwastatyna jest substratem dla CYP3A4 (patrz punkt 4.3 i 4.5). Głównymi metabolitami symwastatyny, obecnymi w osoczu człowieka, są beta-hydroksykwas oraz 4 inne aktywne związki. Po podaniu doustnym znakowanej symwastatyny 13% radioizotopu wydalone było z moczem, a 60% z kałem w ciągu 96 godzin. Radioizotop wykrywany w kale pochodził z wydalanych z żółcią metabolitów, a także z nie wchłoniętej części leku. Okres półtrwania beta-hydroksykwasu po podaniu dożylnym wynosił 1,9 godziny. Średnio jedynie 0,3% dawki dożylniej wydalone jest z moczu w postaci inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W oparciu o konwencjonalne badania na zwierzętach, dotyczące farmakodynamiki, toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, toksyczności genetycznej i rakotwórczości, nie stwierdzono innego zagrożenia dla pacjenta ponad to, którego można oczekiwać na podstawie mechanizmu farmakologicznego działania symwastatyny. Po zastosowaniu największych tolerowanych dawek zarówno u szczurów, jak i u królików, symwastatyna nie powodowała wad rozwojowych u płodów, nie wpływała na płodność i czynności reprodukcyjne ani na rozwój pourodzeniowy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas askorbinowy
Butylohydroksyanizol
Kwas cytrynowy jednowodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia zmodyfikowana
Magnezu stearynian
Laktoza jednowodna

Skład otoczki:
Simgal 20 mg: Opadry OY-B 34917 (różowa)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28 sztuk – 2 blistry po 14 sztuk.
84 sztuki – 6 blistrów po 14 sztuk.
Blistry PVC/PVDC/Al w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Simgal, tabletki powlekane, 20 mg - 8603

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU ORAZ DATA JEGO PRZEDŁUŻENIA

Simgal, tabletki powlekane, 20 mg – 12.07.2005 r.; 28.10.2005 r.; 24.10.2006 r.; 20.05.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO