

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simgal, 10 mg, tabletki powlekane
Simgal, 20 mg, tabletki powlekane
Simgal, 40 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

Tabletki powlekana.

Simgal, 10 mg: jasnoróżowa tabletki powlekana, o kształcie soczewki, o gładkiej powierzchni bez oznaczeń punktowych.

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

Simgal, 40 mg: ciemnoróżowa 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 niedokrwinną 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.

Zakres dawkowania to 5 – 80 mg/dobę podawane doustnie w pojedynczej dawce wieczorem. 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, którzy nie osiągnęli celu terapeutycznego stosując niższe dawki oraz, gdy spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Hipercholesterolemia

Pacjent powinien stosować standardową dietę obniżającą poziom cholesterolu podczas leczenia symwastatyną. Zalecana dawka początkowa wynosi zazwyczaj 10-20 mg na dobę w pojedynczej dawce, wieczorem.

U pacjentów, u których konieczne jest znaczne obniżenie LDL- C (powyżej 45%) leczenie można rozpocząć od dawki 20-40 mg raz na dobę wieczorem. Dostosowanie dawkowania, jeśli konieczne, powinno odbywać się w sposób opisany powyżej.

Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia

W oparciu o wyniki kontrolowanych badań klinicznych, zalecaną dawką początkową symwastatyny jest 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.

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

Simgal jest skuteczny 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 produktem leczniczym Simgal fibraty, z wyjątkiem gemfibrozylu (patrz punkt 4.3) lub fenofibratu, nie mogą stosować dobowej dawki produktu leczniczego Simgal większej niż 10 mg na dobę. Pacjenci przyjmujący jednocześnie z produktem leczniczym Simgal amiodaron, amlodypinę, werapamil lub diltiazem nie mogą stosować dawki produktu leczniczego Simgal większej niż 20 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dawkowanie u chorych z niewydolnością nerek

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

U pacjentów z ciężką niewydolnością 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

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

Dla dzieci i młodzieży (chłopcy: faza II i wyższa wg skali Tannera, dziewczęta, u których pierwsza menstruacja wystąpiła przynajmniej rok wcześniej, w wieku 10-17 lat) z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią, zwykle zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem. Dzieci i młodzież powinny stosować standardową dietę obniżającą poziom cholesterolu przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną; dietę należy kontynuować w trakcie leczenia symwastatyną.

Zalecany zakres dawek wynosi 10-40 mg na dobę; maksymalna zalecana dawka wynosi 40 mg na dobę. Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od zalecanego celu leczenia według rekomendacji dla leczenia pediatrycznego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dawkę należy dostosowywać w odstępach 4 tygodniowych lub dłuższych.

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania symwastatyny u dzieci w okresie przed pokwitaniem.

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 i nefazodon) (patrz punkty 4.4 i 4.5).
- Jednoczesne podawanie gemfibrozylu, cyklosporyny lub danazolu (patrz punkty 4.4 i 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 41 413 pacjentów leczonych symwastatyną, w tym 24 747 pacjentów (około 60%) leczonych przez co najmniej 4 lata, częstość występowania miopatii wynosiła 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 i nie otrzymywali produktów leczniczych wywołujących interakcje z symwastatyną.

W badaniu klinicznym, w którym pacjentów z zawałem mięśnia sercowego leczono symwastatyną w dawce 80 mg na dobę (średni czas obserwacji 6,7 roku), częstość występowania miopatii wynosiła około 1,0% w porównaniu z 0,02% u pacjentów leczonych dawką 20 mg na dobę. Około połowa z tych przypadków miopatii pojawiła się w pierwszym roku leczenia. Częstość występowania miopatii podczas każdego kolejnego roku leczenia wynosiła około 0,1% (patrz punkty „Działania niepożądane”, „Właściwości farmakokinetyczne”).

Odnotowano 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.

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 rabdomiolizy. U następujących pacjentów należy oznaczyć referencyjną wartość wyjściową aktywności kinazy kreatynowej przed rozpoczęciem leczenia:

- pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat);
- u kobiet
- 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).

Zmniejszona aktywność białek transportowych

Zmniejszenie aktywności wątrobowych białek transportowych OATP może wzmacniać ekspozycję ogólnoustrojową na symwastatynę i zwiększać ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy. Zmniejszenie aktywności może być skutkiem inhibicji przez leki wchodzące w interakcje (np. cyklosporynę) lub występować u pacjentów będących nosicielami wariantu genotypu SLCO1B1 c.521T>C.

U pacjentów posiadających allel (c.521T>C) genu SLCO1B1, kodujący białko o mniejszej aktywności OATP1B1, występuje wzmożona ekspozycja ogólnoustrojowa na symwastatynę i zwiększone ryzyko miopatii. Bez uwzględnienia testów genetycznych, ryzyko wystąpienia miopatii wywołanej 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 miopatii wynosi 15 % w okresie roku, natomiast u heterozygotycznych nosicieli allelu C (CT) ryzyko to wynosi 1,5%. Ryzyko w przypadku pacjentów z najczęściej występującym genotypem (TT) wynosiło 0,3% (patrz punkt 5.2 ChPL). Jeżeli to możliwe, należy wziąć pod uwagę wykonanie badań genetycznych na obecność allelu C jako etapu 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.

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.

Wyższą częstość miopatii zaobserwowano u pacjentów, którym zwiększono dawkę do 80 mg (patrz punkt 5.1). Okresowe pomiary CK są zalecane, ponieważ mogą one być przydatne do identyfikacji

subklinicznych przypadków miopatii. Nie ma jednak żadnej pewności, że takie monitorowanie zapobiegnie miopatii.

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 „Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji”).

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy 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 „Dawkowanie i sposób podawania”).

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy jest również zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania innych fibratów, amiodaronu lub werapamilu z dużymi dawkami symwastatyny (patrz punkt „Dawkowanie i sposób podawania” oraz „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”). Również skojarzone stosowanie diltiazemu lub amlodypiny z symwastatyną w dawce 80 mg powoduje zwiększenie ryzyka (patrz punkt „Dawkowanie i sposób podawania” i „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”). **Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy może zwiększyć się podczas jednoczesnego stosowania kwasu fusydowego ze statynami** (patrz punkt „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

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 Przeciwwskazania i Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji). 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: flukonazolem, cyklosporyną, werapamilem, diltiazemem (patrz punkt „Dawkowanie i sposób podawania” oraz „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”). Podczas leczenia symwastatyną należy unikać picia soku grejpfrutowego.

U pacjentów przyjmujących jednocześnie cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl, 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 „Dawkowanie i sposób podawania” oraz „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

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.

Kwas fusydowy

Symwastatyny nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (także prowadzących do śmierci) u pacjentów leczonych takim skojarzeniem (patrz punkt 4.5). U pacjentów, u których konieczne jest ogólnoustrojowe podanie kwasu fusydowego, należy odstawić leczenie statynami na czas trwania leczenia kwasem fusydowym. Pacjenta należy poinstruować o konieczności natychmiastowego zasięgnięcia porady lekarskiej w przypadku wystąpienia osłabienia mięśni, bólu mięśni lub tkliwości uciskowej.

Leczenie statynami może zostać przywrócone siedem dni po ostatniej dawce kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest długotrwałe ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich infekcji, konieczność leczenia skojarzonego symwastatyną z kwasem fusydowym powinna być rozważona indywidualnie dla każdego przypadku oraz pod ścisłym nadzorem medycznym.

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 „Dawkowanie i sposób podawania” oraz „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

Należy unikać jednoczesnego stosowania symwastatyny w dawkach powyżej 40 mg na dobę z diltiazemem lub amlodypiną, chyba że kliniczne korzyści przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii (patrz punkty „Dawkowanie i sposób podawania” oraz „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

Rzadkie przypadki miopatii / rabdomiolizy związane były z jednoczesnym podawaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach wpływających na stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę). Każdy z tych leków stosowany w monoterapii może spowodować miopatię.

Lekarze rozważający leczenie skojarzone symwastatyną i niacyną (kwas nikotynowy) w dawce modyfikującej stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) lub produktami zawierającymi niacynę powinni starannie rozważyć potencjalne korzyści i zagrożenia i ściśle monitorować pacjentów pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych bólów mięśni, tkliwości lub osłabienia, zwłaszcza w pierwszych miesiącach leczenia, oraz gdy dawka któregokolwiek z tych produktów leczniczych jest zwiększona.

W okresowej analizie trwającego badania klinicznego, niezależna komisja monitorująca bezpieczeństwo stwierdziła większą niż oczekiwano liczbę przypadków miopatii u pacjentów z Chin przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg i kwas nikotynowy / laropirant 2000 mg/40 mg. Dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z Chin symwastatyną (szczególnie w dawkach 40 mg lub większych), którym podaje się niacynę (kwas nikotynowy) w dawce modyfikującej stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) lub produkty zawierające niacynę. Ze względu na to, że ryzyko wystąpienia miopatii po podaniu statyn jest zależne od dawki, stosowanie symwastatyny w dawce 80 mg i niacyny (kwas nikotynowy) w dawce modyfikującej stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) lub produktów zawierających niacynę nie jest zalecane u pacjentów z Chin. Nie wiadomo, czy istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii u innych pacjentów pochodzących z Azji leczonych symwastatyną w skojarzeniu z niacyną (kwas nikotynowy) w dawce modyfikującej stężenie lipidów (≥ 1 g/dobę) lub produktami zawierającymi niacynę.

Jednoczesne stosowanie symwastatyny i kwasu fusydowego nie jest zalecane, dlatego podczas leczenia kwasem fusydowym należy rozważyć tymczasowe zaprzestanie stosowania symwastatyny (patrz punkt *Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji*).

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

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 aminotransferaz 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 *Działania niepożądane*). 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.

Dzieci i młodzież

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

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania symwastatyny u pacjentów w wieku 10-17 lat z rodziną heterozygotyczną hipercholesterolemią zostały ocenione w badaniu klinicznym obejmującym chłopców (faza II i wyższa wg skali Tannera) i dziewczęta, u których wystąpiła pierwsza menstruacja przynajmniej rok wcześniej. U pacjentów, którym podawano symwastatynę zaobserwowano podobny profil działań niepożądanych co u pacjentów, którym podawano placebo. **Dawki większe niż 40 mg nie były badane w tej populacji.** To ograniczone kontrolowane badanie nie wykazało wyraźnego wpływu na wzrost lub dojrzewanie płciowe u chłopców i dziewcząt, ani też żadnego wpływu na długość cyklu menstruacyjnego u dziewcząt (patrz punkty „Dawkowanie i sposób podawania”, „Działania niepożądane” i „Właściwości farmakodynamiczne”). Dziewczęta należy poinformować o odpowiednich metodach zapobiegania ciąży w trakcie leczenia symwastatyną (patrz punkty „Przeciwwskazania” i „Wpływ na płodność, ciążę i laktację”). U pacjentów w wieku poniżej 18 lat nie badano skuteczności i bezpieczeństwa terapii trwającej ponad 48 tygodni, dlatego też długotrwały wpływ na dojrzewanie fizyczne, intelektualne i płciowe nie jest znany. Nie był badany wpływ symwastatyny na pacjentów w wieku poniżej 10 lat, u dzieci w okresie przed pokwitaniem, ani u dziewcząt przed pierwszą menstruacją.

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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji zostały przeprowadzone tylko u osób dorosłych.

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. Ponadto istnieje również interakcja farmakodynamiczna z gemfibrozylem, prowadząca do zwiększenia stężenia symwastatyny w osoczu (patrz „Interakcje farmakokinetyczne” oraz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). 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. Rzadkie przypadki miopatii i rabdomiolizy były związane z podawaniem symwastatyny jednocześnie z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawkach modyfikujących stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę) (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Interakcje farmakokinetyczne

Zalecenia odnośnie przepisywania leków wchodzących w interakcje zostały zebrane w tabeli poniżej (dalsze szczegóły zawarte są w tekście, patrz również punkty „Dawkowanie i sposób podawania”, „Przeciwwskazania” i „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

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 Amlodypina | Nie przekraczać dawki symwastatyny 40 mg/dobę |
| Kwas fusydowy | Symwastatyny nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym. |
| 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 itrakonazolem, ketokonazolem, pozakonazolem, erytromycyną, klarytromycyną lub telitromycyną jest konieczne, stosowanie symwastatyny należy na ten czas przerwać. Ponadto zaleca się ostrożność w przypadku skojarzonego leczenia symwastatyną i słabszymi inhibitorami CYP3A4: flukonazolem, cyklosporyną, werapamilem lub diltiazemem (patrz punkty „Dawkowanie i sposób podawania” i „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Flukonazol

Odnotowano rzadkie przypadki rabdomiolizy związanej z jednoczesnym podawaniem symwastatyny i flukonazolu (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Cyklosporyna

Ryzyko wystąpienia miopatii lub rabdomiolizy jest większe w przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny, zwłaszcza przy większych dawkach symwastatyny (patrz punkty „Dawkowanie i sposób podawania” i „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). Dlatego u pacjentów leczonych jednocześnie cyklosporyną dawka dobową symwastatyny nie powinna być większa niż 10 mg na dobę.

Choć mechanizm tej interakcji nie jest w pełni wyjaśniony, wykazano, że cyklosporyna zwiększa AUC inhibitorów reduktazy HMG-CoA: zwiększenie AUC kwasu symwastatyny, przypuszczalnie częściowo ze względu na hamowanie CYP3A4.

Danazol

Jednoczesne stosowanie danazolu i większych dawek symwastatyny zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy (patrz punkty „Dawkowanie i sposób podawania” i „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Kwas fusydowy

Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy może być zwiększone podczas jednoczesnego podawania kwasu fusydowego ze statynami. W wyniku zastosowania takiego skojarzenia może dojść do wzrostu stężenia obu leków w osoczu. Mechanizm leżący u podłoża tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny, czy farmakokinetyczny, czy zarówno farmakodynamiczny, jak i farmakokinetyczny) jest jeszcze nieznanym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (także śmiertelnych) wśród pacjentów leczonych takim skojarzeniem. U pacjentów, u których podawanie kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie symwastatyną należy przerwać na czas kuracji kwasem fusydowym. (Patrz punkt 4.4).

Gemfibrozyl

Gemfibrozyl zwiększa 1,9-krotnie wartość AUC kwasu symwastatyny, prawdopodobnie w wyniku hamowania szlaku glukuronidacji (patrz punkty „Dawkowanie i sposób podawania” i „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Amiodaron

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone podczas stosowania amiodaronu jednocześnie z symwastatyną w większych dawkach (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). W badaniu klinicznym wystąpienie miopatii zaobserwowano u 6% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron. Dlatego dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę u pacjentów stosujących jednocześnie lek zawierający amiodaron, chyba że oczekiwana korzyść terapeutyczna przewyższa zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

Antagoniści kanału wapniowego

- Werapamil

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy wzrasta podczas jednoczesnego stosowania werapamilu z symwastatyną w dawce 40 mg lub 80 mg (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne zastosowanie z werapamilem powodowało 2,3-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny, przypuszczalnie częściowo na skutek hamowania CYP3A4. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę u pacjentów otrzymujących jednocześnie werapamil, chyba że oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

- Diltiazem

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy wzrasta przy jednoczesnym podawaniu diltiazemu z symwastatyną w dawce 80 mg (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). Ryzyko wystąpienia miopatii u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg nie zwiększyło się na skutek jednoczesnego stosowania diltiazemu (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podawanie diltiazemu powodowało 2,7-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny, prawdopodobnie spowodowany hamowaniem CYP3A4. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 40 mg na dobę u pacjentów otrzymujących równocześnie diltiazem, chyba że oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

- Amlodypina

Ryzyko wystąpienia miopatii wzrasta przy jednoczesnym podawaniu amlodypiny z symwastatyną w dawce 80 mg. Ryzyko wystąpienia miopatii u pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg nie zwiększyło się na skutek jednoczesnego stosowania amlodypiny. W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podawanie amlodypiny powodowało 1,6-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 40 mg na dobę u pacjentów otrzymujących równocześnie amlodypinę, chyba że oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

Niacyna (kwas nikotynowy)

Rzadkie przypadki miopatii/rabdomiolizy były związane z podawaniem symwastatyny jednocześnie z niacyną (kwasem nikotynowym) w dawce modyfikującej stężenie lipidów (≥ 1 g na dobę). W badaniu farmakokinetycznym, jednoczesne podawanie pojedynczej dawki 2 g kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu z 20 mg symwastatyny powodowało umiarkowany wzrost AUC symwastatyny i kwasu symwastatyny oraz wzrost C_{max} kwasu symwastatyny w osoczu krwi.

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 występowanie miopatii i rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania kolchicyny i symwastatyny u pacjentów z niewydolnością nerek. Pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną podczas leczenia skojarzonego.

Ryfampicyna

Ponieważ ryfampicyna jest silnym induktorem aktywności CYP 3A4, u pacjentów długotrwale przyjmujących ryfampicynę (np. leczonych na gruźlicę) może wystąpić utrata skuteczności symwastatyny. 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 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: 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 nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych, jednoczesne przyjmowanie symwastatyny nie było związane z występowaniem krwawień lub zmian czasu protrombinowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie symwastatyny jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt „Przeciwwskazania”).

Ciąża

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 trymestrze 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 „Przeciwwskazania”).

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 „Przeciwwskazania”).

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 psychiczne

Bardzo rzadko: bezsenność.

Częstość nieznana: depresja

Zaburzenia układu nerwowego

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

Bardzo rzadko: zaburzenia pamięci

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana: choroba śródmiąższowa płuc (patrz pkt. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zapalenie wątroby/żółtaczką.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypka, świąd, łysienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: miopatia* (również zapalenie mięśni), rabdomioliza z ostrą niewydolnością nerek lub bez

(patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”), bóle mięśniowe, kurcze mięśni.

Częstość nieznana: zapalenie ścięgna, czasem powikłane zerwaniem, immunozależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)

* W badaniu klinicznym miopatia występowała częściej u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg na dobę w porównaniu z pacjentami, którym podawano dawkę 20 mg na dobę (odpowiednio 1,0% vs. 0,02%)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: zaburzenia erekcji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: astenia

W rzadkich przypadkach opisywano objawy zespołu nadwrażliwości, który obejmował niektóre spośród następujących objawów: obrzęk naczynioruchowy, zespół toczniopodobny, rzekome zapalenie wielostawowe bliższych części kończyn, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie naczyń, trombocytopenia, eozynofilia, podwyższone OB, zapalenia stawów, bóle stawów, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, gorączka, uderzenia gorąca, duszność i złe samopoczucie.

Badania diagnostyczne

Rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginowa, gamma-glutamylotranspeptydaza) (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania „Wpływ na wątrobę”), podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności CPK w surowicy (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Działania niepożądane charakterystyczne dla leków z tej grupy:

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

Dzieci i młodzież (w wieku 10-17 lat)

W 48-tygodniowym badaniu obejmującym dzieci i młodzież (chłopcy: faza II i wyższa wg skali Tannera, dziewczynki, u których wystąpiła pierwsza menstruacja przynajmniej rok wcześniej) w wieku 10-17 lat z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią (n=175), profil bezpieczeństwa i tolerancji grupy leczonej symwastatyną był generalnie podobny do tego w grupie, której podawano placebo. Długoterminowy wpływ na dojrzewanie fizyczne, intelektualne i płciowe jest nieznany. Obecnie brak jest odpowiednich danych po jednym roku leczenia (patrz punkty „Dawkowanie i sposób podawania”, „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”, i „Właściwości farmakodynamiczne”).

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, e-mail:ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu

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 innych niż dotyczące układu naczyniowego nie było istotne statystycznie. Symwastatyna zmniejszyła ponadto o 27% ($p<0,0001$) ryzyko poważnych zdarzeń wieńcowych (złożony punkt końcowy składający się z zawału serca nieprowadzącego do zgonu lub zgonu z przyczyn wieńcowych). 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, wieloośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, pacjenci z dławicą piersiową lub po przebytych zawałach sercowych 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 zmniejszała 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%).

Badania kliniczne u dzieci i młodzieży (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) następowało zmniejszenie średniego stężenia LDL-C o 36,8% (placebo: 1,1% wzrost względem wartości początkowej) i Apo B o 32,4% (placebo: 0,5%), a mediany stężenia TG o 7,9% (placebo: 3,2%), i 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 nieznanne.

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, 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. Wychwyty 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%.

Wydalanie

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 dożylnej 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 10 mg: Opadry OY-B 34915 (różowa)
Simgal 20 mg: Opadry OY-B 34917 (różowa)
Simgal 40 mg: Opadry AMB 80W36564 (brązowa)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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, 10 mg - 8602

Simgal, tabletki powlekane, 20 mg - 8603

Simgal, tabletki powlekane, 40 mg - 8604

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

Simgal 10 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2001-02-02

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2013-07-10

Simgal 20 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2001-02-02

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2013-07-10

Simgal 40 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2001-02-02

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2013-07-09

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO