

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Simvastatin Pfizer, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg symwastatyny.

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna  
Każda tabletki powlekana zawiera 70 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Jasnoróżowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, oznaczone symbolem „A” po jednej stronie oraz „01” po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Hipercholesterolemia

Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii, jako uzupełnienie diety, jeśli reakcja na dietę i inne metody niefarmakologiczne (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.

Leczenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej jako uzupełnienie diety oraz innych metod zmniejszania stężenia lipidów (np. LDL-aferezy) lub jeśli stosowanie tych metod nie jest właściwe.

##### Zapobieganie chorobom serca i naczyń

Zmniejszenie zachorowalności i umieralności na choroby serca i naczyń u pacjentów z jawną chorobą sercowo-naczyniową pochodzenia miażdżycowego lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu, jako leczenie wspomagające mające na celu skorygowanie innych czynników ryzyka oraz uzupełnienie innego leczenia zapobiegającego chorobom serca i naczyń (patrz punkt 5.1).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zakres dawkowania wynosi od 5 do 80 mg, podawanych doustnie raz na dobę, wieczorem. W razie potrzeby dawkę można stopniowo zwiększać, w odstępach co najmniej 4 tygodni, aż do maksymalnej dawki 80 mg podawanej raz na dobę, wieczorem. Dawka 80 mg na dobę zalecana jest tylko u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego.

### Hipercholesterolemia

Przed rozpoczęciem leczenia należy zastosować standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu. Dietę należy kontynuować również podczas podawania produktu Simvastatin Pfizer. Zalecana dawka początkowa wynosi 10–20 mg/dobę jednorazowo wieczorem. U pacjentów wymagających znacznego zmniejszenia stężenia LDL-C (powyżej 45%) leczenie należy rozpocząć od dawki 20–40 mg/dobę jednorazowo wieczorem. W razie potrzeby dawkę można zwiększać w sposób opisany powyżej.

### Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych zalecana dawka symwastatyny wynosi 40 mg/dobę podawana wieczorem lub 80 mg/dobę w trzech dawkach podzielonych: 20 mg, 20 mg oraz 40 mg wieczorem. Produkt Simvastatin Pfizer powinien być stosowany jako leczenie uzupełniające w połączeniu z innymi metodami obniżającymi stężenie lipidów (np. LDL-afereza) u tych pacjentów lub gdy takie metody leczenia są niedostępne.

### Zapobieganie chorobom serca i naczyń

U pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej (z hiperlipidemią lub bez) zalecaną dawką początkową jest zazwyczaj 20 mg do 40 mg symwastatyny raz na dobę, podawane wieczorem. Leczenie powinno być rozpoczęte jednocześnie ze stosowaniem diety i ćwiczeniami fizycznymi. W razie potrzeby dawkę można zwiększać w sposób opisany powyżej.

### Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Produkt Simvastatin Pfizer jest skuteczny zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe. Zalecaną dawkę symwastatyny należy przyjmować nie mniej niż 2 godziny przed lub nie mniej niż 4 godziny po podaniu leku wiążącego kwasy żółciowe.

U pacjentów przyjmujących cyklosporynę, danazol, gemfibrozyl lub inne fibraty (oprócz fenofibratu) jednocześnie z produktem Simvastatin Pfizer, dawka symwastatyny nie powinna przekroczyć 10 mg/dobę. W przypadku jednoczesnego stosowania produktu Simvastatin Pfizer z amiodaronem lub werapamilem dawka symwastatyny nie powinna przekroczyć 20 mg/dobę (patrz punkt 4.4 i 4.5).

### Niewydolność nerek

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek nie ma konieczności zmiany dawkowania.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) należy dokładnie rozważyć stosowanie dawki większej niż 10 mg na dobę i zachować ostrożność w przypadku konieczności stosowania produktu.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

### Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat)

Zalecana zazwyczaj dawka początkowa u dzieci i młodzieży (chłopcy w fazie II lub wyższej wg skali Tannera i dziewczęta, będące co najmniej jeden rok po wystąpieniu pierwszej miesiączki, w wieku od 10 do 17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wynosi 10 mg na dobę, jednorazowo wieczorem. Przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną u dzieci i młodzieży należy zastosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu. Dietę należy kontynuować w trakcie leczenia symwastatyną.

Zalecany zakres dawek wynosi od 10 mg do 40 mg na dobę; maksymalna zalecana dawka wynosi 40 mg na dobę. Dawki należy dostosowywać do indywidualnych potrzeb zgodnie z zalecanym celem terapii, rekomendowanym przez zalecenia pediatryczne (patrz punkt 4.4 oraz 5.1). Dawki należy dostosowywać w odstępach 4-tygodniowych lub większych.

Doświadczenie w stosowaniu symwastatyny u dzieci przed okresem pokwitania jest ograniczone.

#### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na symwastatynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Czynna choroba wątroby lub utrzymujące się niewyjaśnione, zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy.
- Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (np. itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, pozakonazol, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir), erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna i nefazodon) (patrz punkt 4.5).

#### 4.4 Ostrzeżenia specjalne i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Miopatia/ rabdomioliza

Symwastatyna, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może sporadycznie wywoływać miopatię, objawiającą się bólami mięśni, tkliwością lub osłabieniem z towarzyszącym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) ponad 10 razy powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. Miopatia przyjmuje czasem postać rabdomiolizy bez lub z wtórną ostrą niewydolnością nerek spowodowaną mioglobinurią. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki zgonów z tego powodu. Ryzyko wystąpienia miopatii zwiększa się w przypadku dużej aktywności inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu.

Podobnie jak w przypadku pozostałych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy zależy od przyjmowanej dawki leku. 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 podawaniu dawek odpowiednio 20, 40 i 80 mg na dobę. W tych badaniach pacjenci byli pod ścisłą kontrolą i nie otrzymywali leków powodujących interakcje z symwastatyną.

##### Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej

Kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać bezpośrednio po ciężkim wysiłku lub w przypadku obecności innych możliwych czynników mających prawdopodobny wpływ na podwyższenie aktywności CK, ponieważ utrudnia to interpretację otrzymanych wyników. Jeśli aktywność CK jest znacznie zwiększona na początku leczenia (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową), należy ponownie oznaczyć aktywność CK w ciągu 5 do 7 dni w celu potwierdzenia otrzymanych wyników.

##### Przed rozpoczęciem leczenia

Wszystkich pacjentów rozpoczynających leczenie symwastatyną lub u których zwiększa się dawkę symwastatyny należy poinformować o ryzyku wystąpienia miopatii z zaleceniem natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia trudnych do wyjaśnienia bólów, tkliwości lub osłabienia mięśni.

Należy zachować ostrożność w leczeniu pacjentów, u których występują czynniki predysponujące do wystąpienia rabdomiolizy. W celu ustalenia referencyjnej wartości początkowej aktywności CK powinna zostać oznaczona przed rozpoczęciem leczenia w przypadku:

- pacjentów w podeszłym wieku (> 70 lat);
- pacjentów z zaburzeniem czynności nerek;
- pacjentów z niekontrolowaną niedoczynnością tarczycy;
- indywidualnego lub rodzinnego wywiadu świadczącego o dziedzicznych zaburzeniach ze strony układu mięśniowego;

Ministerstwo Zdrowia  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

- wystąpienia w przeszłości toksycznego działania na mięśnie po podaniu statyn lub fibratów;
- pacjentów nadużywających alkoholu.

W powyższych przypadkach należy rozważyć czy przewidywane korzyści leczenia są większe od związanego z nim ryzyka. W trakcie leczenia zaleca się obserwację pacjenta. U pacjentów cierpiących w przeszłości na schorzenia mięśni po podaniu fibratu lub statyn, należy zachować szczególną ostrożność przy wprowadzaniu leczenia inną substancją z tej samej grupy. W przypadku znacząco zwiększonej aktywności CK (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową) nie należy rozpoczynać leczenia.

#### W trakcie leczenia

Jeśli podczas leczenia u pacjenta otrzymującego statyny wystąpią bóle, osłabienie lub skurcze mięśni, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli aktywność CK okaże się istotnie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową) pomimo braku forsownego wysiłku, należy przerwać leczenie. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia jeżeli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują codzienny dyskomfort, nawet jeśli aktywność CK jest poniżej pięciokrotnej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową. W przypadku podejrzenia miopatii z jakiegokolwiek innego powodu, lek należy odstawić.

Jeśli objawy ze strony mięśni ustąpią i wartość CK powróci do normy, można rozważyć możliwość ponownego podjęcia leczenia przy użyciu tej samej lub innej statyny w najmniejszej dawce i przy dokładnym monitorowaniu pacjenta.

Leczenie symwastatyną należy przerwać na kilka dni przed planowanym dużym zabiegiem chirurgicznym lub w przypadku wystąpienia choroby o ciężkim przebiegu lub konieczności nagłego zabiegu chirurgicznego.

#### Środki zaradcze mające na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia miopatii spowodowanej interakcjami z innymi lekami (patrz punkt 4.5)

Ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy znacząco zwiększa się w przypadku jednoczesnego stosowania symwastatyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak: itrakonazol, ketokonazol, flukonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir), nefazodon), jak również z gemfibrozylem, cyklosporyną i danazolem (patrz punkt 4.2).

Ryzyko wystąpienia miopatii i rhabdomyolizy zwiększa się również przy jednoczesnym stosowaniu innych fibratów lub przy jednoczesnym stosowaniu amiodaronu lub werapamilu z dużymi dawkami symwastatyny (patrz punkt 4.2 i 4.5). Ryzyko jest także nieznacznie zwiększone, gdy podczas przyjmowania symwastatyny w dawce 80 mg na dobę jednocześnie stosuje się diltiazem. Ryzyko wystąpienia miopatii w tym rhabdomyolizy może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania kwasu fusydowego i statyn (patrz punkt 4.5).

W związku z powyższymi uwagami dotyczącymi inhibitorów CYP3A4, przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie symwastatyny z itrakonazolem, ketokonazolem, flukonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy wirusa HIV (np. nelfinawir), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną i nefazodonem (patrz punkt 4.3 i 4.5). W razie konieczności zastosowania itrakonazolu, ketokonazolu, flukonazolu, pozakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny lub telitromycyny, należy odstawić symwastatynę na czas leczenia wyżej wymienionymi lekami. Ponadto należy zachować ostrożność przy jednoczesnym przyjmowaniu z symwastatyną innych, słabszych inhibitorów CYP3A4: cyklosporyny, werapamilu, diltiazemu (patrz punkt 4.2 i 4.5).

Należy unikać spożywania soku grapefruitowego podczas leczenia symwastatyną.

U pacjentów leczonych jednocześnie cyklosporyną, danazolem lub gemfibrozylem dawka symwastatyny nie powinna przekroczyć 10 mg na dobę. Należy unikać równoczesnego podawania symwastatyny i gemfibrozylu, chyba że oczekiwane korzyści przewyższają zwiększone ryzyko wynikające z jednoczesnego podania tych leków. Należy uważnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania symwastatyny w dawce 10 mg na dobę łącznie z innymi fibratami (oprócz fenofibratu), niacyną, cyklosporyną lub danazolem w związku z potencjalnym ryzykiem związanym ze stosowaniem tych leków łącznie (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy również zachować ostrożność przy przepisywaniu fenofibratu lub niacyny (w dawkach  $\geq 1$ g/dobę) łącznie z symwastatyną, ponieważ każda z tych substancji może spowodować miopatię.

Należy unikać stosowania symwastatyny w dawkach większych niż 20 mg na dobę w skojarzeniu z amiodaronem lub werapamilem chyba, że oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii (patrz punkt 4.2 i 4.5).

Jeśli jednoczesne stosowanie kwasu fusydowego i symwastatyny jest konieczne, należy ściśle monitorować pacjentów (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć czasowe zaprzestanie leczenia symwastatyną.

#### Wpływ leczenia na czynność wątroby

Podczas badań klinicznych, u kilku dorosłych pacjentów otrzymujących symwastatynę odnotowano utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (ponad 3 krotnie powyżej górnej granicy wartości uznanej za prawidłową). Po przerwaniu lub zakończeniu podawania symwastatyny u tych pacjentów, aktywność aminotransferaz powracała zazwyczaj powoli do wartości wyjściowych.

Przed rozpoczęciem leczenia a następnie w razie wystąpienia wskazań klinicznych zaleca się przeprowadzenie badań oceniających czynność wątroby. Pacjenci, u których zwiększono dawkę symwastatyny do 80 mg, powinni zostać poddani dodatkowym badaniom czynności wątroby przed rozpoczęciem przyjmowania zwiększonej dawki, 3 miesiące po zwiększeniu dawki do 80 mg, a następnie co pewien czas (np. co pół roku) przez pierwszy rok leczenia. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów, u których dochodzi do zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy. W takim przypadku należy bezzwłocznie powtórzyć oznaczenia, a następnie wykonywać je częściej. Należy przerwać leczenie symwastatyną, jeżeli utrzymuje się stałe zwiększenie aktywności aminotransferaz, a zwłaszcza gdy osiągnie ono trzykrotność górnej granicy wartości uznanej za prawidłową i będzie się utrzymywać.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u osób spożywających znaczne ilości alkoholu.

Tak jak w przypadku innych substancji czynnych zmniejszających stężenie lipidów w surowicy, odnotowano umiarkowane (nieprzekraczające trzykrotności górnej granicy wartości uznawanej za prawidłową) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy u pacjentów leczonych symwastatyną. Zmiany te pojawiły się wkrótce po rozpoczęciu leczenia symwastatyną, często były przemijające, nie towarzyszyły im żadne inne objawy i nie było konieczne przerwanie leczenia.

#### Śródmiąższowa choroba płuc

Wyjątkowo rzadko zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie w leczeniu długoterminowym (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, kaszel nieproduktywny oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała oraz gorączka). W razie podejrzenia u pacjenta śródmiąższowej choroby płuc, leczenie statynami należy przerwać.

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat)

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania symwastatyny u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną w wieku od 10 do 17 lat, oceniano w kontrolowanym badaniu klinicznym u dojrzewających chłopców w fazie II lub wyższej wg skali Tannera oraz dziewcząt, będących, co najmniej jeden rok po wystąpieniu pierwszej miesiączki. Ogólnie, pacjenci leczeni symwastatyną i pacjenci otrzymujący placebo mieli podobny profil zdarzeń niepożądanych. W populacji tej nie badano dawek większych niż 40 mg. W tym ograniczonym kontrolowanym badaniu nie wykryto wpływu na wzrost lub dojrzewanie płciowe dorastających chłopców i dziewcząt, ani wpływu na długość cykli menstruacyjnych u dziewcząt (patrz punkt 4.2, 4.8 i 5.1). Dziewczęta w okresie dojrzewania należy pouczyć o konieczności stosowania odpowiednich metod antykoncepcji w trakcie leczenia symwastatyną (patrz punkt 4.3 i 4.6). Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania symwastatyny u pacjentów w wieku poniżej 18 lat przez dłużej niż 48 tygodni. Długotrwały wpływ na dojrzewanie fizyczne, intelektualne oraz płciowe jest nieznan. Symwastatyny nie badano u pacjentów w wieku poniżej 10 lat, u dzieci przed okresem pokwitania oraz dziewcząt przed wystąpieniem pierwszej miesiączki.

#### Substancje pomocnicze

Produkt zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją laktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji wykonano jedynie u osób dorosłych.

#### Interakcje farmakodynamiczne

*Interakcje z lekami zmniejszającymi stężenie lipidów, które stosowane w monoterapii mogą spowodować miopatię*

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, jest zwiększone podczas jednoczesnego podawania fibratów i niacyny (kwas nikotynowy) ( $\geq 1$  g na dobę). Farmakokinetyczna interakcja z gemfibrozylem powoduje zwiększenie stężenia symwastatyny w osoczu (patrz punkt 4.2 i 4.4). Nie ma dowodów na to, że jednoczesne podawanie symwastatyny z fenofibratem zwiększało ryzyko wystąpienia miopatii w stopniu większym, niż łączne ryzyko dla każdej substancji czynnej z osobna. Odpowiednie dane z monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii oraz dane farmakokinetyczne dla innych fibratów nie są dostępne.

#### Interakcje farmakokinetyczne

W poniższej tabeli przedstawiono zalecenia dotyczące przepisywania leków powodujących interakcje (szczegółowe informacje w tekście, patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

<b>Interakcje z lekami związane ze zwiększonym ryzykiem miopatii i (lub) rabdomiolizy</b>	
<b>Substancje czynne powodujące interakcje</b>	<b>Zalecenia dotyczące stosowania</b>
<i>Silne inhibitory CYP3A4:</i> Itrakonazol Ketokonazol Pozakonazol Flukonazol Erytromycyna Klarytromycyna	<b>Jednoczesne podawanie z symwastatyną jest przeciwwskazane.</b>

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15

Telitromycyna Inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir) Nefazodon	
Gemfibrozyl	Unikać jednoczesnego stosowania. Jeśli stosowanie jest konieczne, nie przekraczać dawki symwastatyny 10 mg na dobę.
Cyklosporyna Danazol Pozostałe fibraty (oprócz fenofibratu)	Nie przekraczać dawki symwastatyny 10 mg na dobę.
Amiodaron Werapamil	Nie przekraczać dawki symwastatyny 20 mg na dobę.
Diltiazem	Nie przekraczać dawki symwastatyny 40 mg na dobę.
Kwas fusydowy	Dokładnie monitorować pacjentów. Można rozważyć czasowe zaprzestanie leczenia symwastatyną.
Sok grejpfrutowy	Unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia symwastatyną.

### Wpływ innych produktów leczniczych na symwastatynę

#### *Interakcje z udziałem inhibitorów CYP3A4*

Symwastatyna jest substratem układu cytochromu P450 3A4. Silne inhibitory cytochromu P450 3A4 zwiększają aktywność inhibitorów reduktazy HMG-CoA w osoczu podczas leczenia symwastatyną, zwiększając możliwość wystąpienia miopatii i rabdomiolizy. Do takich inhibitorów należą itraconazol, ketokonazol, flukonazol, pozakonazol, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, inhibitory proteazy HIV (np. nelfinawir) oraz nefazodon. Jednoczesne podawanie itraconazolu ponad 10-krotnie zwiększa narażenie na kwas symwastatyny (aktywny metabolit beta-hydroksykwas). Jednoczesne podawanie telitromycyny 11-krotnie zwiększa narażenie na kwas symwastatyny.

Z tego powodu stosowanie symwastatyny w skojarzeniu z itraconazolem, ketokonazolem, flukonazolem, pozakonazolem, inhibitorami proteazy HIV (np. nelfinawirem), erytromycyną, klarytromycyną, telitromycyną oraz nefazodonom jest przeciwwskazane. W razie konieczności zastosowania itraconazolu, ketokonazolu, flukonazolu, pozakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny lub telitromycyny, należy odstawić symwastatynę na czas leczenia lekami zawierającymi powyższe substancje. Należy zachować ostrożność podczas podawania symwastatyny z innymi, słabszymi inhibitorami CYP3A4: cyklosporyną, werapamilem, diltiazemem (patrz punkt 4.2 i 4.4).

#### *Cyklosporyna*

Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy jest zwiększone przy jednoczesnym podawaniu cyklosporyny, zwłaszcza z symwastatyną w dużych dawkach (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg na dobę u pacjentów otrzymujących równocześnie cyklosporynę. Mimo niepełnego zrozumienia mechanizmu reakcji wykazano, że cyklosporyna zwiększa AUC inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie AUC kwasu symwastatyny jest prawdopodobnie częściowo spowodowane hamowaniem CYP3A4.

#### *Danazol*

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy jest zwiększone przy jednoczesnym podawaniu danazolu z dużymi dawkami symwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.4).

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
2014.04.14

### ***Gemfibrozyl***

Gemfibrozyl zwiększa 1,9-krotnie AUC kwasu symwastatyny, prawdopodobnie przez hamowanie szlaku glukuronidowego (patrz punkt 4.2 i 4.4).

### ***Amlodypina***

W badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podawanie symwastatyny z amlodypiną powodowało 1,4-krotny wzrost stężenia maksymalnego ( $C_{max}$ ) oraz 1,3-krotny wzrost całkowitego narażenia na (pole pod krzywą stężenie-czas, ang. *area under the concentration-time curve* (AUC)) czynne metabolity symwastatyny, bez wpływu na jej działanie zmniejszające stężenie cholesterolu. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane.

### ***Amiodaron i werapamil***

Ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy wzrasta przy jednoczesnym podawaniu amiodaronu lub werapamilu z dużymi dawkami symwastatyny (patrz punkt 4.4). W trwających badaniach klinicznych zanotowano wystąpienie miopatii u 6% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg i amiodaron.

Analiza dostępnych badań klinicznych wykazała wystąpienie miopatii u około 1% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 40 mg lub 80 mg i werapamil. W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie z werapamilem skutkowało 2,3-krotnym wzrostem ekspozycji na kwas symwastatyny, prawdopodobnie po części spowodowanym hamowaniem CYP3A4. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę u pacjentów otrzymujących jednocześnie amiodaron lub werapamil, chyba że oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

### ***Diltiazem***

Analiza dostępnych badań klinicznych wykazała wystąpienie miopatii u 1% pacjentów otrzymujących symwastatynę w dawce 80 mg na dobę i diltiazem. Ryzyko wystąpienia miopatii u pacjentów przyjmujących symwastatynę w dawce 40 mg nie było zwiększone przez jednoczesne stosowanie diltiazemu (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych jednoczesne podawanie diltiazemu powodowało 2,7-krotny wzrost ekspozycji na kwas symwastatyny, prawdopodobnie spowodowany hamowaniem CYP3A4. Dlatego też dawka symwastatyny nie powinna przekraczać 40 mg na dobę u pacjentów otrzymujących równocześnie diltiazem, chyba że oczekiwane korzyści terapeutyczne przewyższają zwiększone ryzyko wystąpienia miopatii i rabdomiolizy.

### ***Kwas fusydowy***

Jednoczesne przyjmowanie kwasu fusydowego ze statynami, w tym symwastatyną, może zwiększać ryzyko wystąpienia miopatii. Opisywano pojedyncze przypadki rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania kwasu fusydowego i symwastatyny. Można rozważyć czasowe zaprzestanie leczenia symwastatyną. Jeśli okaże się konieczne, pacjentów przyjmujących kwas fusydowy i symwastatynę należy dokładnie monitorować (patrz punkt 4.4).

### ***Sok grejpfrutowy***

Sok grejpfrutowy hamuje cytochrom P450 3A4. Spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1 litr na dobę) w trakcie leczenia symwastatyną powodowało 7-krotny wzrost narażenia na kwas symwastatyny. Spożycie 240 ml soku grejpfrutowego rano i przyjęcie symwastatyny wieczorem także skutkowało 1,9-krotnym wzrostem narażenia. Należy więc unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia symwastatyną.

### ***Kolchicyna***

Zgłaszano występowanie miopatii przy jednoczesnym podawaniu kolchicyny i symwastatyny. Dane są jednak ograniczone.



### ***Rifampicyna***

Należy monitorować stężenie cholesterolu w osoczu u pacjentów długotrwanie leczonych ryfampicyną (np. w leczeniu gruźlicy) w skojarzeniu z symwastatyną, ponieważ ryfampicyna jest induktorem P450 3A4. Właściwe dostosowanie dawki symwastatyny może zapewnić zadowalające zmniejszenie stężenia lipidów. W badaniu farmakokinetycznym u zdrowych ochotników pole pod krzywą stężeń w osoczu (AUC) dla kwasu symwastatyny uległo zmniejszeniu o 93% podczas skojarzonego podawania symwastatyny z ryfampicyną.

### ***Doustne leki przeciwzakrzepowe***

W dwóch badaniach klinicznych, jednym przeprowadzonym w grupie zdrowych ochotników, a drugim u pacjentów z hipercholesterolemią, dawka 20-40 mg symwastatyny na dobę nieznacznie nasilała działanie leków przeciwzakrzepowych (pochodnych kumaryny): czas protrombinowy, wyrażony jako wskaźnik INR (International Normalized Ratio), wzrósł od wartości wyjściowej 1,7 do 1,8 u ochotników, do wartości od 2,6 do 3,4 u pacjentów z hipercholesterolemią. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki podwyższonego INR. U pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe - pochodne kumaryny, należy oznaczyć czas protrombinowy przed rozpoczęciem leczenia symwastatyną oraz powtarzać oznaczenia dostatecznie często w trakcie terapii, w celu uniknięcia znaczących zmian czasu protrombinowego. Po potwierdzeniu stabilności czasu protrombinowego, oznaczenia tego parametru można przeprowadzać z częstością zalecaną dla pacjentów poddawanych leczeniu pochodnymi kumaryny. W razie zmiany dawkowania lub zakończenia leczenia symwastatyną należy przeprowadzić taką samą procedurę. Leczenie symwastatyną nie powodowało wystąpienia krwawień ani zmian w czasie protrombinowym u pacjentów nie przyjmujących antykoagulantów.

### ***Wpływ symwastatyny na farmakokinetykę innych leków***

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### ***Ciąża***

Nie należy stosować produktu Simvastatin Pfizer w ciąży (patrz punkt 4.3).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania symwastatyny u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych z symwastatyną z udziałem kobiet w ciąży. Odnotowano rzadkie doniesienia wystąpienia wad wrodzonych u dzieci eksponowanych wewnątrzmacicznie na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Jednakże analiza prospektywna około 200 ciąż eksponowanych w pierwszym trymestrze na symwastatynę lub inne pokrewne inhibitory reduktazy HMG-CoA wykazała, że odsetek wad wrodzonych był porównywalny do występującego w ogólnej populacji. Ta ilość ciąż była wystarczająca pod względem statystycznym, aby wykluczyć 2,5-krotny lub większy wzrost częstości występowania wad wrodzonych na tle ogólnej zapadalności.

Mimo iż nie udowodniono, aby zapadalność na wady wrodzone u potomstwa pacjentek przyjmujących symwastatynę lub inne pokrewne inhibitory reduktazy HMG-CoA różniła się od obserwowanej w ogólnej populacji, leczenie matki symwastatyną może zmniejszać u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycą jest procesem przewlekłym i przerwanie terapii lekami obniżającymi stężenie lipidów w okresie ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii. Dlatego nie wolno stosować symwastatyny u kobiet ciężarnych, planujących zajście w ciążę lub tych, u których podejrzewana jest ciąża. Przyjmowanie produktu Simvastatin Pfizer musi być przerwane na czas ciąży lub dopóki nie zostanie potwierdzone, że pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3 i 5.3).

### **Laktacja**

Nie wiadomo, czy symwastatyna lub metabolity są wydzielane do mleka matki. Ponieważ wiele leków jest wydzielanych do mleka matki, podczas przyjmowania produktu Simvastatin Pfizer nie wolno karmić piersią ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka (patrz punkt 4.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Simvastatin Pfizer nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże w razie prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn należy wziąć pod uwagę rzadkie przypadki występowania zawrotów głowy, odnotowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

### **4.8 Działania niepożądane**

Częstość występowania poniższych działań niepożądanych, zaobserwowanych w trakcie badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu leku do obrotu, została sklasyfikowana według oceny częstości występowania w dużych, długoterminowych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w tym w badaniu HPS (Heart Protection Study) z udziałem 20 536 pacjentów oraz w badaniu 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) z udziałem 4 444 pacjentów (patrz punkt 5.1). W badaniu HPS brano pod uwagę tylko ciężkie działania niepożądane, takie jak ból mięśni, zwiększenie aktywności aminotransferaz oraz CK w surowicy. W badaniu 4S odnotowano wszystkie działania niepożądane wymienione poniżej. Jeżeli częstość występowania działań niepożądanych w grupie przyjmującej symwastatynę była mniejsza lub porównywalna z częstością występowania w grupie przyjmującej placebo oraz jeśli spontanicznie zgłaszane działania niepożądane były przypuszczalnie przyczynowo związane ze stosowaniem leku, to takie działania niepożądane zostały sklasyfikowane jako „rzadkie”.

W badaniu HPS (patrz punkt 5.1) obejmującym 20 536 pacjentów otrzymujących 40 mg symwastatyny na dobę (n = 10 269) lub przyjmujących placebo (n = 10 267), parametry bezpieczeństwa były porównywalne pomiędzy pacjentami przyjmującymi symwastatynę w dawce 40 mg a pacjentami przyjmującymi placebo przez okres badań wynoszący średnio 5 lat. Częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach (4,8% u pacjentów leczonych symwastatyną i 5,1% u pacjentów przyjmujących placebo). Miopatia wystąpiła u <0,1% pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg. Zwiększona aktywność aminotransferaz (więcej niż trzykrotnie powyżej górnej granicy wartości uznawanej za prawidłową potwierdzone powtórным badaniem) wystąpiła u 0,21% (n = 21) pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 40 mg w porównaniu do 0,09% (n = 9) pacjentów przyjmujących placebo.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych została uszeregowana następująco:  
bardzo często ( $\geq 1/10$ );  
często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );  
niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ );  
rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ );  
bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ );  
nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

*Rzadko:* niedokrwistość.

#### Zaburzenia układu nerwowego:

*Rzadko:* bóle głowy, parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, polineuropatia obwodowa.

*Niezbyt często:* zaburzenia snu (łącznie z bezsennością), koszmary senne, depresja, utrata pamięci.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
ul. Senkowska 15  
01-582 Warszawa

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

*Bardzo rzadko:* śródmiąższowa choroba płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit:

*Rzadko:* zaparcia, ból brzucha, wzdęcia, 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 (w tym zapalenie mięśni), rabdomioliza z lub bez ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.4), ból mięśni, skurcze mięśni, zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe.

Zaburzenia układu rozrodczego:

*Niezbyt często:* dysfunkcja seksualna.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

*Rzadko:* astenia.

Rzadko obserwowano objawy zespołu nadwrażliwości obejmujące następujące objawy: obrzęk naczyńioruchowy, zespół toczniopodobny, ból wielomięśniowy typu reumatoidalnego, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie naczyń, trombocytopenia, eozynofilia, podwyższone OB, zapalenie i bóle stawów, pokrzywka, nadwrażliwość na światło, gorączka, zaczerwienienie, trudności w oddychaniu, złe samopoczucie.

Badania diagnostyczne:

*Rzadko:* zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa, gamma-glutamylotranspeptydaza) (patrz punkt 4.4 *Wpływ leczenia na czynność wątroby*), podwyższone stężenie fosfatazy zasadowej oraz aktywności kinazy kreatynowej w surowicy (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież (w wieku od 10 do 17 lat)

W trwającym 48 tygodni badaniu, obejmującym dzieci i młodzież (chłopcy w fazie II lub wyższej wg skali Tannera oraz dziewczęta, będące, co najmniej jeden rok po wystąpieniu pierwszej miesiączki) w wieku od 10 do 17 lat z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną (n = 175), profil bezpieczeństwa i tolerancji w grupie leczonej produktem Simvastatin Pfizer był w zasadzie, podobny do profilu w grupie otrzymującej placebo. Długotrwały wpływ na dojrzewanie fizyczne, intelektualne oraz seksualne jest nieznany. Obecnie, po jednym roku leczenia brak dostatecznych danych (patrz punkt 4.2, 4.4 i 5.1).

## 4.9 Przedawkowanie

Dotychczas odnotowano kilka przypadków przedawkowania. Maksymalna przyjęta dawka wynosiła 3,6 g. Wszyscy pacjenci powrócili do zdrowia bez powikłań. W przypadku przedawkowania nie istnieje specyficzne leczenie. Zalecane jest wtedy leczenie objawowe i podtrzymujące.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
01-952 Warszawa

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA  
Kod ATC: C10A A01

Po podaniu doustnym symwastatyna, która jest nieaktywnym laktonem, jest hydrolizowana w wątrobie do odpowiedniego aktywnego beta-hydroksykwasu będącego silnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA (reduktaza 3 – hydroksy – 3 – metyloglutarylo – koenzymu A). Enzym ten katalizuje konwersję HMG-CoA do mewalonianu, czyli wczesną reakcję i zarazem etap kontrolny biosyntezy cholesterolu.

Wykazano, że symwastatyna zmniejsza zarówno prawidłowe, jak i zwiększone stężenie cholesterolu LDL. LDL są wytwarzane z lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i są przeważnie katabolizowane za pomocą receptora LDL o wysokim powinowactwie. Mechanizm zmniejszania stężenia cholesterolu LDL przez symwastatynę może być wynikiem zarówno zmniejszenia stężenia cholesterolu VLDL (VLDL-C), jak i indukcji receptora LDL, co prowadzi do zmniejszenia produkcji i zwiększonego katabolizmu LDL-C. Stężenie apolipoproteiny B również znacząco obniża się podczas leczenia symwastatyną. Ponadto, symwastatyna umiarkowanie zwiększa stężenie HDL-C i zmniejsza stężenie TG w osoczu. W wyniku tych zmian stosunek stężenia cholesterolu całkowitego do stężenia cholesterolu HDL oraz stężenia LDL-C do stężenia HDL-C zmniejsza się.

#### Duże ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca lub istniejąca choroba niedokrwienna serca

W badaniu, które dotyczyło ochronnego wpływu na serce (*Heart Protection Study (HPS)*), oceniono efekty leczenia symwastatyną u 20 536 pacjentów (w wieku 40-80 lat), z hiperlipidemią lub bez oraz z chorobą niedokrwienną serca, innymi chorobami tętnic zmniejszającymi przepływ krwi lub cukrzycą. W tym badaniu 10 269 pacjentów leczonych było symwastatyną w dawce 40 mg na dobę, a 10 267 pacjentów przyjmowało placebo przez okres badania wynoszący średnio 5 lat. Na początku badania u 6 793 pacjentów (33%) stężenie LDL-C wynosiło poniżej 116 mg/dl; u 5 063 pacjentów (25%) było pomiędzy 116 mg/dl a 135 mg/dl; a u 8 680 pacjentów (42%) stężenie LDL-C wynosiło powyżej 135 mg/dl.

Leczenie symwastatyną w dawce 40 mg na dobę w porównaniu do placebo znacząco zmniejszało ryzyko zgonu z powodu wszystkich przyczyn (1328 [12,9%] u pacjentów leczonych symwastatyną w porównaniu do 1507 [14,7%] u pacjentów przyjmujących placebo;  $p = 0,0003$ ), co było spowodowane 18% zmniejszeniem ryzyka zgonów z przyczyn wieńcowych (587 [5,7%] w porównaniu do 707 [6,9%];  $p = 0,0005$ ; bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 1,2%).

Zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn innych niż dotyczące naczyń nie osiągnęło poziomu istotnego statystycznie. Symwastatyna zmniejszała także ryzyko poważnych incydentów wieńcowych (złożony punkt końcowy obejmujący zawał serca niezakończony zgonem lub zgon spowodowany chorobą wieńcową) o 27% ( $p < 0,0001$ ). Symwastatyna zmniejszała konieczność wykonywania zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (w tym pomostowania aortalno-wieńcowego lub przezskórnej angioplastyki wieńcowej), rewaskularyzacji tętnic obwodowych oraz naczyń innych niż wieńcowe o odpowiednio 30% ( $p < 0,0001$ ) i 16% ( $p = 0,006$ ).

Symwastatyna zmniejszała ryzyko udaru o 25% ( $p < 0,0001$ ), a o 30% zmniejszała ryzyko udaru niedokrwiennego ( $p < 0,0001$ ). Dodatkowo w obrębie podgrupy pacjentów z cukrzycą symwastatyna redukowała ryzyko wystąpienia powikłań ze strony dużych naczyń, włączając konieczność rewaskularyzacji tętnic obwodowych (chirurgia i angioplastyka), konieczność amputacji kończyn dolnych lub owrzodzenia kończyn dolnych o 21% ( $p = 0,0293$ ).

Proporcjonalne zmniejszenie częstości zdarzeń było podobne w każdej podgrupie badanych pacjentów, włączając w to osoby bez choroby niedokrwiennej serca ale z miażdżycą naczyń mózgowych lub tętnic obwodowych, kobiet i mężczyzn, chorych włączonych do badania w

ODDZIAŁ OCHRONY ZDROWIA  
Instytut Farmacji  
ul. Mińska 15

wieku poniżej i powyżej 70 lat, z nadciśnieniem lub bez, a szczególnie osoby ze stężeniem cholesterolu LDL poniżej 3,0 mmol/l w momencie włączenia do badania.

W badaniu 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*) wpływ leczenia symwastatyną na całkowitą liczbę zgonów oceniano u 4 444 pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych i wyjściowym stężeniem cholesterolu całkowitego między 212 mg/dl a 309 mg/dl (5,5-8,0 mmol/l). W tym wieloośrodkowym randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo u pacjentów z dławicą piersiową lub przebyłym zawałem serca stosowano leczenie dietą, standardowe leki oraz symwastatynę w dawce 20-40 mg na dobę (n = 2 221) lub placebo (n = 2 223) przez średnio 5,4 roku. Symwastatyna zmniejszała ryzyko zgonu o 30% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło 3,3%). Ryzyko zgonu z przyczyn wieńcowych zmalało o 42% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło 3,5%). Symwastatyna zmniejszała także ryzyko poważnych incydentów wieńcowych (zgon z powodu choroby wieńcowej oraz potwierdzony w trakcie hospitalizacji lub bezobjawowy zawał serca nie zakończony zgonem) o 34%. Ponadto symwastatyna znacząco (o 28%) zmniejszała ryzyko śmiertelnych oraz nie zakończonych zgonem zdarzeń mózgowo-naczyniowych (udar mózgu i przemijające ataki niedokrwienne). Nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy w śmiertelności z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe w obu grupach.

#### Hipercholesterolemia pierwotna i hiperlipidemia mieszana

W badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo symwastatyny w dobowej dawce 10, 20, 40 i 80 mg u pacjentów z hipercholesterolemią, średnie obniżenie stężenia LDL-C wynosiło odpowiednio 30, 38, 41 i 47%. W badaniach z udziałem pacjentów z mieszaną hiperlipidemią, którzy przyjmowali symwastatynę w dawce 40 mg i 80 mg, mediana zmniejszenia stężenia trójglicerydów wynosiła odpowiednio 28 i 33% (placebo: 2%), a średni wzrost stężenia HDL-C odpowiednio 13 i 16% (placebo: 3%).

#### Badania kliniczne u dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat)

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, 175 pacjentów (99 chłopców w fazie II lub wyższej wg skali Tannera oraz 76 dziewcząt, będących, co najmniej jeden rok po wystąpieniu pierwszej miesiączki) w wieku od 10 do 17 lat (średni wiek 14,1 lat) z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną (*ang. heterozygous familial hypercholesterolaemia, heFH*) randomizowano do otrzymywania przez 24 tygodnie symwastatyny lub placebo (badanie podstawowe). Kryterium włączenia do badania było wyjściowe stężenie LDL-C między 160 a 400 mg/dl oraz występowanie, u co najmniej jednego rodzica stężenia LDL-C > 189 mg/dl. Dawka symwastatyny (jednorazowo wieczorem) wynosiła 10 mg przez pierwsze 8 tygodni, 20 mg przez następne 8 tygodni oraz później 40 mg. W ciągu dodatkowego, trwającego 24 tygodnie, okresu czasu 144 pacjentów wybranych do kontynuowania terapii otrzymywało symwastatynę w dawce 40 mg lub placebo.

Symwastatyna znacząco obniżała stężenia LDL-C, TG oraz Apo B w osoczu. Rezultaty z końca okresu dodatkowego w 48 tygodniu były porównywalne z tymi obserwowanymi w badaniu podstawowym.

Po 24 tygodniach leczenia, średnia wartość osiągniętego stężenia LDL-C wyniosła 124,9 mg/dl (zakres: 64,0-289,0 mg/dl) w grupie otrzymującej 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 (dawki zwiększane od 10, 20 do 40 mg na dobę w odstępach 8-tygodniowych), symwastatyna obniżyła średnie stężenie LDL-C o 36,8 % (placebo: wzrost o 1,1 % w stosunku do wartości wyjściowej), Apo B o 32,4 % (placebo: 0,5 %), a średnie stężenia TG o 7,9 % (placebo: 3,2 %) oraz zwiększyła średnie stężenia HDL-C o 8,3 % (placebo: 3,6 %). Korzystny, długotrwały wpływ symwastatyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe u dzieci z heFH jest nieznany.

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Mińska 15

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności dawek powyżej 40 mg na dobę u dzieci z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną. Nie ustalono skuteczności długotrwałego leczenia symwastatyną w dzieciństwie w zmniejszaniu zachorowalności i umieralności w życiu dorosłym.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Symwastatyna jest nieaktywnym laktonem, który w warunkach *in vivo* jest łatwo hydrolizowany do odpowiedniego beta-hydroksykwasu, silnego inhibitora reduktazy HMG-CoA. Hydroliza zachodzi głównie w wątrobie; hydroliza w ludzkim osoczu przebiega bardzo powoli. Właściwości farmakokinetyczne oceniano u pacjentów dorosłych. Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących dzieci i młodzieży.

### *Wchłanianie*

Symwastatyna jest bardzo dobrze wchłaniana u ludzi i podlega w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę. Metabolizm wątrobowy zależy od przepływu krwi przez wątrobę. Wątroba jest głównym miejscem działania aktywnego metabolitu. Po podaniu doustnym symwastatyny do krążenia ogólnego dociera mniej niż 5% beta-hydroksykwasu podanej dawki. Maksymalne stężenie aktywnych inhibitorów w osoczu występuje w ciągu 1-2 godzin po podaniu symwastatyny. Jednoczesne spożywanie pokarmów nie wpływa na wchłanianie leku.

Farmakokinetyka dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych symwastatyny nie wykazuje kumulowania się leku po wielokrotnym podaniu.

### *Dystrybucja*

Wiązanie się symwastatyny i jej aktywnych metabolitów z białkami wynosi > 95%.

### *Wydalanie*

Symwastatyna jest substratem CYP3A4 (patrz punkt 4.3 i 4.5). Głównymi metabolitami symwastatyny w ludzkim osoczu są beta-hydroksykwas i cztery pozostałe aktywne metabolity. Po podaniu znakowanej symwastatyny u ludzi, w ciągu 96 godzin 13% aktywności promieniotwórczej wykrywano w moczu, a 60% w kale. Ilość wykryta w kale odpowiada ilości wchłoniętych metabolitów, które zostały wydalone z żółcią oraz lekowi niewchłoniętemu. Po podaniu dożylnym metabolitu beta-hydroksykwasu, jego okres półtrwania wynosił przeciętnie 1,9 godziny. Przeciętnie tylko 0,3% dawki podanej dożylnie było wydalone do moczu w postaci inhibitorów.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W oparciu o konwencjonalne badania na zwierzętach dotyczące farmakodynamiki, toksyczności po podaniu dawki wielokrotnej, genotoksyczności i rakotwórczości nie wykazały występowania żadnego innego zagrożenia dla ludzi niż to wynikające z działania farmakologicznego leku. Zastosowanie maksymalnej tolerowanej dawki symwastatyny u szczurów i królików nie powodowało wad rozwojowych u płodów i nie miało wpływu na płodność, funkcje rozrodcze ani rozwój noworodków.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### *Rdzeń tabletki:*

Butylohydroksyanizol (E320)  
Kwas askorbowy (E300)  
Kwas cytrynowy jednowodny (E330)  
Celuloza mikrokrystaliczna (E460a)  
Skrobia kukurydziana żelowana

WYDZIAŁ FARMACJI  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Żwirki i Głuski 15

Laktoza jednowodna  
Magnezu stearynian (E470B)

*Skład otoczki:*

Hypromeloza  
Hydroksypropyloceluloza (E464)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk (E553b)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

**6.3 Okres ważności**

3 lata

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki są pakowane w blistry PVC/PE/PVDC/aluminium po 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pfizer Europe, MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Wielka Brytania

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA/POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

17379

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

15/10/2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

15/10/2010

MINISTERSTWO ZDROWIA  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Mińska 15

2010-10-15  
15