

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЛЛЕСТА®

(ALLESTA®)

## **Склад:**

*діюча речовина:* симвастатин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить симвастатину 10 мг або 20 мг, або 40 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; кислота лимонна, моногідрат; кислота аскорбінова; магнію стеарат; бутилгідрокситолуол (Е 321); крохмаль прежелатинізований; повідон; опадрай ІІ рожевий.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі двоопуклі таблетки червоно-рожевого кольору з рискою з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні препарати, монокомпонентні. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А01.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Після прийому внутрішньо симвастатин, що є неактивним лактоном, гідролізується у печінці з утворенням відповідного бета-гідроксикислотного похідного, що має високу інгібуючу активність щодо ГМГ-КоА-редуктази (3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази) – фермента, що каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонат, початкову та найбільш значущу стадію біосинтезу холестерину. Доведено, що симвастатин знижує нормальний та підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ). Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) утворюються з ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та катаболізуються головним чином рецепторами з високою спорідненістю до ЛПНЩ. Механізм ЛПНЩ-знижувального ефекту симвастатину може складатись як зі зниження концентрації ХС-ЛПДНЩ, так і зі стимуляції рецепторів ЛПНЩ, призводячи до зменшеного продукування та збільшеного катаболізму холестерину ЛПНЩ. Рівень аполіпопротеїну В також значно знижується під час лікування симвастатином. Крім того, симвастатин помітно збільшує холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) та знижує рівень тригліцеридів у

плазмі крові. У результаті цих змін знижується співвідношення загального ХС до ХС-ЛПВЩ та ХС-ЛПНЩ до ХС-ЛПВЩ.

#### *Фармакокінетика.*

Симвастатин є неактивним лактоном, що легко гідролізується, перетворюючись *in vivo* у бета-гідроксикислоту, потужний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази. Гідроліз відбувається головним чином у печінці; швидкість гідролізу у плазмі крові людини дуже мала. Фармакокінетичні властивості оцінювалися за участю дорослих. Фармакокінетичні дані щодо дітей та підлітків відсутні.

**Абсорбція.** У людини симвастатин добре всмоктується та проходить екстенсивний первинний печінковий метаболізм. Виділення у печінку залежить від кровотоку в печінці. Печінка є первинним центром дії активної форми. Було виявлено, що доступність бета-гідроксикислоти до системного кровообігу після пероральної дози симвастатину становить менше 5 % дози. Максимальна концентрація активних інгібіторів у плазмі крові досягається приблизно через 1-2 години після прийому симвастатину. Супутнє вживання їжі не впливає на абсорбцію. Фармакокінетика одноразової та багаторазових доз симвастатину продемонструвала, що не відбувається ніякого накопичення лікарського засобу після багаторазового дозування.

**Розподіл.** Зв'язування симвастатину та його активного метаболіту з білками плазми крові становить > 95 %.

**Виведення.** Симвастатин є субстратом CYP3A4 (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Найбільшими метаболітами симвастатину, представленими у плазмі крові людини, є бета-гідроксикислота та чотири додаткові активні метаболіти. Після введення людині пероральної дози радіоактивного симвастатину за 96 годин 60 % міченого препарату було виділено у випорожненнях і 13 % – у сечі. Виявлена у випорожненнях кількість представляє еквівалентний абсорбований лікарський засіб, що виділяється з жовчю, а також неабсорбований лікарський засіб. Після внутрішньовенної ін'єкції метаболіту бета-гідроксикислоти його період напіввиведення становить у середньому 1,9 години. У формі інгібіторів зі сечею виводиться у середньому тільки 0,3 % дози.

Симвастатинова кислота активно захоплюється гепатоцитами за допомогою переносника OATP1B1.

#### *Поліморфізм SLCO1B1*

У носіїв алелі с.521T>C гена SLCO1B1 спостерігається зменшена активність білка OATP1B1. Середня площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) головного активного метаболіту – симвастатинової кислоти – становить 120 % у гетерозиготних носіїв (СТ) алелі С і 221 % у гомозиготних (СС) носіїв порівняно з пацієнтами, які мають найпоширеніший генотип (ТТ). Алель С у європейській популяції зустрічається з частотою 18 %, при цьому гомозиготний генотип СС виявляють із частотою 1,5 %. У пацієнтів з поліморфізмом гена SLCO1B1 існує ризик підвищеної експозиції симвастатинової кислоти, що може збільшувати ризик розвитку рабдоміолізу (див. розділ «Особливості застосування»).

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

## Гіперхолестеринемія

Лікування первинної гіперхолестеринемії або змішаної дисліпідемії як доповнення до дієти, коли відповідь на дієту та інші немедикаментозні засоби лікування (наприклад, фізичні вправи, зниження маси тіла) є недостатньою.

Лікування гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та іншого ліпідознижувального лікування (наприклад, аферезу ліпідів низької щільності) або якщо такі методи лікування не є належними.

## Серцево-судинна профілактика

Зниження ризику летальності у пацієтів із серцево-судинними захворюваннями та захворюваності у пацієнтів з явною атеросклеротичною серцево-судинною хворобою або цукровим діабетом з нормальним або підвищеним рівнем холестерину як додаткова терапія для корекції інших факторів ризику та до іншої кардіопротективної терапії.

## ***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до симвастатину або до будь-якого компонента цього препарату.
- Захворювання печінки у гострій стадії або незрозуміле персистуюче підвищення рівня трансаміназ сироватки крові.
- Вагітність і період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Супутній прийом потужних інгібіторів СYP3A4 (препаратів, що збільшують AUC приблизно у 5 разів або більше), таких як ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавір), боцепревір, телапревір, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин і нефазодон, та лікарських засобів, які містять кобіцистат (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).
- Супутній прийом гемфіброзилу, циклоспорину або даназолу.
- У разі гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії пацієнтам, які отримують ломітапід, протипоказано застосовувати симвастатин у дозах більше 40 мг (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

## ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Декілька механізмів дії лікарського засобу можуть сприяти потенційній взаємодії з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази. Лікарські засоби та препарати рослинного походження, які гальмують деякі дії ферментів (наприклад, СYP3A4) та/або транспортера (наприклад, OATP1B), можуть збільшити концентрацію симвастатину та симвастатинової кислоти у плазмі крові та призвести до підвищення ризику міопатії/рабдоміолізу.

Необхідно звернутися до інструкцій для медичного застосування всіх лікарських засобів, які застосовують одночасно, щодо отримання додаткової інформації про їх потенційну взаємодію зі симвастатином та/або щодо змін, які можуть відбуватися з

ферментами або транспортерами, та можливе коригування дози і застосування.

Дослідження взаємодії проводили тільки з участю дорослих.

### Фармакодинамічна взаємодія

*Взаємодія з ліпідознижувальними лікарськими засобами, які при прийомі окремо можуть спричинити міопатію*

Ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз, підвищується під час супутнього прийому лікарського засобу з фібратами. Крім того, існує фармакокінетична взаємодія з гемфіброзилом, яка призводить до підвищення рівня симвастатину у плазмі крові (див. підрозділ «Фармакокінетична взаємодія» нижче і розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). При одночасному прийомі симвастатину та фенофібрату немає жодного доказу того, що ризик виникнення міопатії перевищує суму індивідуальних ризиків кожного окремого препарату. Немає достатніх даних фармакопостереження та фармакокінетичних даних про інші фібрати. Іноді випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювалися зі супутнім прийомом симвастатину з ліпідомодифікуючими дозами ( $\geq 1$  г на добу) ніацину (див. розділ «Особливості застосування»).

### Фармакокінетична взаємодія

Нижче у таблиці узагальнені рекомендації щодо призначення препаратів взаємодії (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами, що асоціюється з підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу

| Препарати взаємодії                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Відповідні рекомендації                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Потужні інгібітори СYP3A4, наприклад:<br>Ітраконазол<br>Кетоконазол<br>Посаконазол<br>Вориконазол<br>Еритроміцин<br>Кларитроміцин<br>Телітроміцин<br>Інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавір)<br>Боцепревір<br>Телапревір<br>Нефазодон<br>Кобіцистат<br>Циклоспорин<br>Даназол<br>Гемфіброзил | Протипоказані при прийомі симвастатину                                |
| Інші фібрати (за винятком фенофібрату)                                                                                                                                                                                                                                                               | Не перевищувати 10 мг симвастатину на добу                            |
| Фузидова кислота                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Не рекомендується зі симвастатином                                    |
| Ніацин (нікотинова кислота) ( $\geq 1$ г на добу)                                                                                                                                                                                                                                                    | Не рекомендується призначати разом зі симвастатином пацієнтам-азіатам |

|                                                                             |                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Аміодарон<br>Амлодипін<br>Верапаміл<br>Дилтіазем<br>Елбасвір<br>Гразопревір | Не перевищувати 20 мг симвастатину на добу                                                                          |
| Ломітапід                                                                   | Пацієнтам із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією (ГоСГ) симвастатин призначають у дозі не вище 40 мг на добу |
| Даптоміцин                                                                  | Не рекомендується зі симвастатином                                                                                  |
| Грейпфрутовий сік                                                           | При прийомі симвастатину уникати вживання грейпфрутового соку                                                       |

### *Вплив інших лікарських засобів на симвастатин*

#### *Взаємодія з інгібіторами CYP3A4*

Симвастатин – це субстрат цитохрому P450 3A4. Потужні інгібітори цитохрому P450 3A4 підвищують ризик виникнення міопатії та рабдоміолізу шляхом підвищення концентрації інгібуючої активності ГМГ-КоА-редуктази у плазмі крові під час лікування симвастатином. До таких інгібіторів належать ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавір), боцепревір, талапревір та нефазодон, а також лікарські засоби, що містять кобіцистат. Одночасний прийом ітраконазолу призводить до підвищення більш ніж у 10 разів експозиції симвастатинової кислоти (активний метаболіт бета-гідроксикислоти). Телітроміцин призводить до 11-кратного підвищення експозиції симвастатинової кислоти.

Протипоказана комбінація з ітраконазолом, кетоконазолом, посаконазолом, вориконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад, із нелфінавіром), боцепревіром, талапревіром, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином та нефазодоном, а також із лікарськими засобами, що містять кобіцистат, як і комбінація з гемфіброзилом, циклоспорином та даназолом (див. розділ «Протипоказання»). Якщо терапію потужними інгібіторами CYP3A4 (препаратами, що збільшують AUC приблизно у 5 разів або більше) неможливо відмінити, необхідно призупинити терапію симвастатином на час прийому даних препаратів та розглянути варіант застосування альтернативного статину. Слід з обережністю призначати симвастатин у комбінації з іншими, менш потужними інгібіторами CYP3A4: флуконазолом, верапамілом або дилтіаземом (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

#### *Флуконазол*

Зрідка повідомлялося про випадки рабдоміолізу, пов'язаного зі супутнім прийомом симвастатину та флуконазолу (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Циклоспорин*

Ризик виникнення міопатії/рабдоміолізу зростає при одночасному прийомі циклоспорину зі симвастатином, тому застосування лікарського засобу з циклоспорином протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Хоча механізм дії неповністю вивчений, було продемонстровано, що циклоспорин збільшує AUC інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Збільшення AUC для симвастатину відбувається, насамперед, частково через інгібування CYP3A4 та/або білка OATP1B1.

#### *Даназол*

Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу зростає при одночасному прийомі даназолу зі симвастатином, тому застосування лікарського засобу з даназолом протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

#### *Гемфіброзил*

Гемфіброзил збільшує AUC симвастатинової кислоти в 1,9 раза, можливо, за рахунок інгібування глюкуронізації та/або білка OATP1B1 (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Одночасне застосування з гемфіброзилом протипоказане.

#### *Фузидова кислота*

Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, може підвищуватися під час супутнього прийому системної фузидової кислоти та статинів. Одночасний прийом цієї комбінації може спричинити підвищення концентрації обох препаратів у плазмі крові. Механізм такої взаємодії (фармакодинаміка або фармакокінетика, або обидва механізми) дотепер невідомий. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи летальні випадки) у пацієнтів, які приймали цю комбінацію. Якщо вважається за необхідне застосування фузидової кислоти, лікування симвастатином слід припинити на час застосування фузидової кислоти (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

#### *Аміодарон*

Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу підвищується під час одночасного прийому симвастатину з аміодароном (див. розділ «Особливості застосування»). У процесі клінічного дослідження про міопатію повідомили 6 % пацієнтів, які приймали симвастатин 80 мг та аміодарон. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат одночасно з аміодароном.

#### *Блокатори кальцієвих каналів*

##### *• Верапаміл*

Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу підвищується під час супутнього прийому верапамілу зі симвастатином у дозі 40 мг або 80 мг (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). У процесі фармакокінетичного дослідження супутній прийом із верапамілом призвів до 2,3-кратного збільшення експозиції симвастатинової кислоти, насамперед внаслідок пригнічення CYP3A4. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат

одночасно з верапамілом.

- *Дилтіазем*

Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу підвищується під час супутнього прийому дилтіазему зі симвастатином у дозі 80 мг (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). У процесі фармакокінетичного дослідження супутній прийом лікарського засобу із дилтіаземом призвів до 2,7-кратного підвищення експозиції симвастатинової кислоти, насамперед внаслідок пригнічення CYP3A4. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат супутньо з дилтіаземом.

- *Амлодипін*

Пацієнти, які приймають амлодипін одночасно зі симвастатином, мають підвищений ризик розвитку міопатії. У процесі фармакокінетичного дослідження супутній прийом з амлодипіном призвів до 1,6-кратного збільшення експозиції симвастатинової кислоти. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат одночасно з амлодипіном.

*Ломітапід.* Ризик міопатії та рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні ломітапіді та симвастатину (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). Отже, для пацієнтів із ГоСГ при одночасному призначенні з ломітапідом доза симвастатину не повинна перевищувати 40 мг на добу.

#### *Помірні інгібітори CYP3A4*

Пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, марковані як такі, що мають помірний інгібуючий ефект на CYP3A4, одночасно зі симвастатином, особливо з вищими дозами симвастатину, можуть мати підвищений ризик виникнення міопатії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

#### *Інгібітори білка-переносника OATP1B1*

Симвастатинова кислота є субстратом білка-переносника OATP1B1. Супутнє призначення лікарських засобів, які відомі як інгібітори білка-переносника OATP1B1, може призводити до збільшення концентрації симвастатинової кислоти у плазмі крові та до підвищення ризику розвитку міопатії.

#### *Інгібітори білка резистентності раку молочної залози (BCRP)*

Одночасне застосування з інгібіторами BCRP (включаючи лікарські засоби, які містять елбасвір або grazoprevir) може призвести до підвищення концентрації симвастатину в плазмі крові і підвищення ризику розвитку міопатії (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

#### *Ніацин (нікотинова кислота)*

Рідкісні випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювалися з супутнім прийомом

симвастатину з ліпідомодифікуючими дозами ( $\geq 1$  г на добу) ніацину (нікотинової кислоти). У процесі фармакокінетичного дослідження супутній прийом одноразово 2 г нікотинової кислоти пролонгованої дії з 20 мг симвастатину призвів до помірного підвищення AUC симвастатину та симвастатинової кислоти та показника  $C_{\max}$  симвастатинової кислоти у плазмі крові.

#### *Даптоміцин*

Випадки міопатії та/або рабдоміолізу спостерігалися при супутньому прийомі інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з даптоміцином. Слід дотримуватися обережності при призначенні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з даптоміцином, оскільки будь-який із них може викликати міопатію та/або рабдоміоліз при застосуванні окремо. Пацієнтам, які застосовують даптоміцин, слід тимчасово призупинити застосування симвастатину.

#### *Сік грейпфрута*

Сік грейпфрута пригнічує активність цитохрому P450 3A4. Одночасне вживання великих кількостей соку грейпфрута (понад 1 л на добу) і симвастатину викликало семикратне збільшення активності лікарського засобу. Вживання 240 мл грейпфрутового соку зранку і застосування симвастатину ввечері також призводило до збільшення дії в 1,9 раза. Тому під час лікування симвастатином слід уникати вживання соку грейпфрута.

#### *Колхіцин*

Були повідомлення про міопатію та рабдоміоліз при одночасному прийомі колхіцину та симвастатину пацієнтами з нирковою недостатністю. Рекомендується частий ретельний клінічний моніторинг пацієнтів, які приймають цю комбінацію.

#### *Рифампіцин*

Оскільки рифампіцин є потужним стимулятором CYP3A4, у пацієнтів, які проходять довготривалу терапію рифампіцином (наприклад, при лікуванні туберкульозу), можлива втрата ефективності симвастатину. У процесі фармакокінетичного дослідження за участю здорових добровольців AUC симвастатинової кислоти зменшилася на 93 % при супутньому введенні рифампіцину.

#### *Вплив симвастатину на фармакокінетику інших лікарських засобів*

Симвастатин не має інгібуючого впливу на цитохром P450 3A4. Тому не очікується, що симвастатин впливатиме на концентрацію у плазмі крові речовин, що метаболізуються з участю цитохрому P450 3A4.

#### *Пероральні антикоагулянти*

У двох клінічних дослідженнях, в одному з яких брали участь здорові добровольці, а в іншому – хворі з гіперхолестеринемією, симвастатин у дозах 20 – 40 мг на добу помірно збільшував ефект кумаринових антикоагулянтів: протромбіновий час, який визначали як міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), зростав із початкового значення 1,7 до 1,8 і з 2,6 до 3,4 у здорових добровольців та хворих відповідно. У дуже рідкісних випадках спостерігалися підвищені показники МНС. У пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти, протромбіновий час потрібно визначати до початку лікування симвастатином, а також досить



часто – на початку терапії, щоб пересвідчитися, що не відбувалося жодного значного впливу на протромбіновий час. Якщо протромбіновий час досягає стабільного рівня, то далі цей показник перевіряють з інтервалами, що зазвичай рекомендовані пацієнтам, які приймають кумаринові антикоагулянти.

При зміні дозування або припиненні прийому симвастатину також необхідно проводити контроль протромбінового часу. Терапія симвастатином не асоціюється з виникненням кровотечі або змінами протромбінового часу у пацієнтів, які не приймали антикоагулянти.

### **Особливості застосування.**

#### Міопатія/рабдоміоліз

Симвастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, може спричинити міопатію, що проявляється у вигляді м'язового болю, хворобливості або слабкості та супроводжується зростанням активності креатинкінази більше ніж у 10 разів вище верхньої межі норми (ВМН). Міопатія іноді набуває форми рабдоміолізу, з або без гострої ниркової недостатності, зумовленої міоглобінурією; дуже рідко визначалися летальні випадки. Ризик виникнення міопатії збільшується за рахунок високого рівня інгібуючої активності щодо ГМГ-КоА-редуктази у плазмі крові (підвищення рівня симвастатину та симвастатинової кислоти у плазмі крові), що частково може бути пов'язане із взаємодією з лікарськими засобами, які перешкоджають обміну речовин та/або транспорту симвастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу залежить від дози препарату. В базі даних клінічних досліджень, у яких 41413 пацієнтів приймали симвастатин, 24747 (приблизно 60 %) з яких були залучені до досліджень із середнім періодом спостереження принаймні 4 роки, частота появи міопатії становила приблизно 0,03 %, 0,08 % та 0,61 % відповідно при дозах 20, 40 та 80 мг на добу. Під час цих досліджень за пацієнтами ретельно спостерігали, були виключені деякі лікарські засоби, які застосовували одночасно, що вступали у потенційну взаємодію.

У процесі клінічного дослідження, в якому пацієнти з інфарктом міокарда в анамнезі приймали симвастатин у дозі 80 мг на добу (середній період спостереження – 6,7 року), частота міопатії становила приблизно 1,0 % порівняно з 0,02 % у пацієнтів, які приймали симвастатин у дозі 20 мг на добу. Приблизно половину з цих випадків міопатії зафіксовано протягом першого року лікування. Частота появи міопатії протягом кожного наступного року лікування становила приблизно 0,1 % (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Побічні реакції»).

У пацієнтів, які застосовують симвастатин у дозі 80 мг, ризик виникнення міопатії вищий, ніж при застосуванні інших статинів з аналогічною ефективністю щодо зниження ХС-ЛПНЩ. Тому симвастатин у дозі 80 мг потрібно застосовувати тільки пацієнтам з тяжкою гіперхолестеринемією та з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень, у яких не було досягнуто лікувального ефекту при застосуванні нижчих доз, а також у разі, коли очікується, що користь переважатиме потенційний ризик. Для пацієнтів, які приймають симвастатин у дозі 80 мг та потребують призначення препарату, що взаємодіє зі симвастатином, слід застосовувати нижчу дозу симвастатину або призначати альтернативний препарат групи статинів з меншим

потенціалом взаємодії з іншими препаратами (див. нижче «Заходи для зниження ризику появи міопатії, спричиненої взаємодією з іншими лікарськими засобами», а також розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»).

У клінічному дослідженні, в якому пацієнти з високим ризиком серцево-судинних захворювань отримували симвастатин у дозі 40 мг на добу (медіана періоду спостереження становила 3,9 року), частота розвитку міопатії становила приблизно 0,05 % у пацієнтів-некитайців (n=7367) порівняно із 0,24 % у пацієнтів-китайців (n=5468). Незважаючи на те, що у цьому клінічному дослідженні азійська популяція була представлена лише китайцями, слід з обережністю застосовувати симвастатин пацієнтам азійського походження, призначаючи їм найменшу дозу.

### Знижена функція білків-переносників

При зниженій функції печінкових білків-переносників зі сімейства OATP може збільшуватися системна експозиція симвастатинової кислоти і підвищуватися ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу. Знижена функція може виникнути як результат інгібіції взаємодіючих засобів (наприклад, циклоспорин) або у пацієнтів, які є носіями SLCO1B1 (c.521T>C) генотипу.

У пацієнтів, які несуть алель гена SLCO1B1 (c.521T>C), що кодує менш активний білок OATP1B1, відзначається збільшена системна експозиція симвастатинової кислоти і підвищений ризик міопатії. Без прив'язки до генетичного тестування ризик розвитку міопатії, пов'язаної з високими дозами (80 мг) симвастатину, становить, у цілому, приблизно 1 %.

Результати дослідження SEARCH показують, що у гомозиготних носіїв алелі С (яких позначають як CC), які приймають симвастатин у дозі 80 мг, ризик розвитку міопатії протягом року становить 15 %, тоді як ризик у гетерозиготних носіїв алелі С (СТ) становить 1,5 %.

Відповідний показник ризику у пацієнтів з найбільш розповсюдженим генотипом становить 0,3 % (див. розділ «Фармакокінетика»). Подібне специфічне генотипування не розповсюджене у клінічній практиці. У разі можливості, перш ніж призначати симвастатин у дозі 80 мг окремим пацієнтам, слід вважати доцільним проведення у них генотипування на наявність алелі С у рамках оцінки співвідношення користь-ризик і уникати призначення високих доз носіям генотипу CC. Однак відсутність цього гена за результатами генотипування не виключає можливості розвитку міопатії у цих пацієнтів.

### Вимірювання креатинкінази

Рівень креатинкінази не слід вимірювати після інтенсивного фізичного навантаження або при наявності будь-яких імовірних альтернативних причин для підвищення креатинкінази, оскільки це ускладнює інтерпретацію отриманих результатів. При значному підвищенні рівня креатинкінази на початку (більше ніж у 5 разів порівняно з ВМН) слід провести повторний аналіз через 5-7 днів для підтвердження результатів.

### Перед початком лікування

Усіх пацієнтів, які починають терапію симвастатином, а також пацієнтів, яким було

збільшено дозу симвастатину, потрібно попередити про ризик виникнення міопатії та необхідність негайного звернення до лікаря у разі виникнення болю у м'язах незрозумілого характеру, хворобливості або м'язової слабкості.

Слід дотримуватися обережності у пацієнтів зі сприятливими факторами для виникнення рабдоміолізу. З метою встановлення відповідного початкового значення рівень креатинкінази слід виміряти до початку лікування у таких ситуаціях:

- літній вік (вік  $\geq 65$  років);
- жіноча стать;
- порушення функції нирок;
- неконтрольований гіпотиреоз;
- наявність в особистому або сімейному анамнезі спадкових порушень з боку м'язової системи;
- наявність в анамнезі м'язової токсичності при застосуванні статинів або фібратів;
- зловживання алкоголем.

У таких ситуаціях ризик при лікуванні слід розглядати відносно можливої користі, також рекомендується проводити клінічний моніторинг. Якщо раніше у пацієнта спостерігалися порушення з боку м'язової системи при лікуванні фібратами або статинами, застосування інших лікарських засобів цього класу потрібно починати з обережністю.

При значному початковому підвищенні рівня креатинкінази (більше ніж у 5 разів порівняно з ВМН) призначати лікування не слід.

#### Під час лікування

При виникненні болю, слабкості або спазмів у пацієнта під час прийому статину слід перевірити рівень креатинкінази. Якщо виявлено, що цей рівень при відсутності інтенсивного фізичного навантаження значно підвищений (більше ніж у 5 разів порівняно з ВМН), лікування слід припинити. Якщо симптоми є тяжкими та спричиняють щоденний дискомфорт, навіть якщо рівень креатинкінази у 5 разів менше ВМН, то слід розглянути необхідність припинення лікування. Якщо підозрюється міопатія з будь-якої іншої причини, лікування слід припинити. Дуже рідко під час або після лікування статинами спостерігалися випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ), пов'язаної із застосуванням статинів. ІОНМ клінічно характеризується стійкою слабкістю проксимальних м'язів і підвищенням рівня креатинкінази у сироватці крові, які не зникають після припинення прийому статинів (див. розділ «Побічні реакції»).

Якщо симптоми зникли та рівень креатинкінази повернувся до норми, можна розглядати відновлення прийому того ж статину або альтернативного препарату групи статинів у найнижчій дозі та під ретельним контролем.

Міопатія частіше спостерігається у пацієнтів, яким збільшували дозу до 80 мг. Рекомендовано проводити періодичне визначення рівня креатинінази, оскільки це допоможе виявити субклінічні випадки міопатії. Однак не завжди такий моніторинг здатний запобігти розвитку міопатії.

Терапію симвастатином потрібно тимчасово припинити за кілька днів до проведення запланованого обширного хірургічного втручання, а також після медичних або хірургічних втручань.

Заходи для зниження ризику розвитку міопатії, спричиненої взаємодією з іншими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу значно збільшується при одночасному застосуванні симвастатину з потужними інгібіторами CYP3A4, такими як ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавір), боцепревір, талапревір, нефазодон, із лікарськими засобами, що містять кобіцистат, а також із гемфіброзілом, циклоспорином та даназолом. Застосування цих лікарських засобів протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу також збільшується при одночасному застосуванні аміодарону, амлодипіну, верапамілу або дилтіазему з певними дозами симвастатину (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»). Ризик розвитку міопатії, включаючи рабдоміоліз, може збільшитися при одночасному застосуванні фузидивої кислоти зі статинами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У пацієнтів з ГоСГ при одночасному застосуванні ломітапіду і симвастатину цей ризик зростає.

Відповідно, щодо інгібіторів CYP3A4, застосування симвастатину з ітраконазолом, кетоконазолом, посаконазолом, вориконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад, із нелфінавіром), боцепревіром, талапревіром, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином, нефазодоном та лікарськими засобами, що містять кобіцистат, протипоказано (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо терапію потужними інгібіторами CYP3A4 (препаратами, що збільшують AUC приблизно у 5 разів або більше) неможливо відмінити, слід припинити терапію симвастатином на час прийому даних препаратів (або розглянути варіант застосування альтернативного препарату групи статинів). Також слід з обережністю призначати симвастатин у комбінації з деякими менш потужними інгібіторами CYP3A4: флуконазолом, верапамілом, дилтіаземом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати одночасного прийому грейпфрутового соку та симвастатину.

Застосування симвастатину з гемфіброзілом протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). Через підвищений ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу доза симвастатину не повинна перевищувати 10 мг на добу для пацієнтів, які приймають симвастатин з іншими фібратами, крім фенофібрату (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»). Слід з обережністю приймати фенофібрат зі симвастатином, оскільки кожен із цих

препаратів при монотерапії може спричинити виникнення міопатії.

Симвастатин не приймати одночасно з фузидовою кислотою або протягом 7 днів після припинення застосування фузидинової кислоти. Були повідомлення про виникнення рабдоміолізу (включаючи кілька летальних випадків) у пацієнтів, які приймали цю комбінацію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам, для яких системне застосування фузидової кислоти є життєво важливим, лікування статином слід припинити на весь період лікування фузидовою кислотою. Пацієнту потрібно порекомендувати негайно звернутися до лікаря у разі появи будь-яких симптомів слабкості, болю або хворобливості у м'язах. Терапію статином можна відновити через 7 днів після прийому останньої дози фузидової кислоти. У виняткових випадках, коли необхідне довготривале системна терапія фузидовою кислотою, наприклад для лікування тяжких інфекцій, необхідність супутнього прийому симвастатину та фузидової кислоти потрібно розглядати тільки в індивідуальному порядку та під ретельним наглядом лікаря.

Слід уникати комбінованого застосування симвастатину в дозах понад 20 мг на добу разом з аміодароном, амлодипіном, верапамілом або дилтіаземом. Пацієнтам з ГоСГ протипоказано одночасне застосування ломітапіду і симвастатину в дозах більше ніж 40 мг на добу (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, що виявляють помірний інгібуючий ефект на CYP3A4, супутньо зі симвастатином, особливо з високими дозами симвастатину, можуть мати підвищений ризик розвитку міопатії. При одночасному прийомі симвастатину з помірним інгібітором CYP3A4 (препарати, які збільшують AUC приблизно у 2-5 разів) може знадобитися коригування дози симвастатину. Для деяких помірних інгібіторів CYP3A4, наприклад дилтіазему, рекомендується максимальна доза симвастатину 20 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Симвастатин є субстратом ефлюксного переносника білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Одночасне застосування з інгібіторами BCRP (наприклад, із елбасвіром і гразопревіром) може призвести до підвищення концентрації симвастатину в плазмі крові і підвищення ризику розвитку міопатії. Тому залежно від призначеної дози інгібіторів BCRP необхідно коригувати дозу симвастатину. Одночасне застосування елбасвіру і гразопревіру зі симвастатином не вивчалось, однак добова доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг для пацієнтів, які отримують супутню терапію лікарськими засобами, що містять елбасвір або гразопревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Рідкісні випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювалися з одночасним прийомом інгібіторів ГМК-КоА-редуктази та ніацину (нікотинової кислоти) у ліпідомодифікуючих дозах ( $\geq 1$  г на добу); окреме застосування кожного з цих препаратів може спричинити виникнення міопатії.

У клінічному дослідженні (медіана періоду спостереження становила 3,9 року), в якому брали участь пацієнти з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань і з добре контрольованим рівнем ХС-ЛПНЩ на тлі прийому симвастатину в дозі 40 мг на

добу разом з езетимібом у дозі 10 мг або без нього, додаткова користь для серцево-судинної системи при додаванні ліпідомодифікуючих доз ( $\geq 1$  г на добу) ніацину (нікотинової кислоти) не відзначалася. Лікарі, які розглядають варіант комбінованої терапії симвастатину з ніацином (нікотиною кислотою) у ліпідомодифікуючих дозах ( $\geq 1$  г на добу) або з іншими препаратами, що містять ніацин, повинні ретельно проаналізувати потенційну користь та ризики, а також пильно спостерігати за станом пацієнтів щодо появи таких проявів та симптомів як біль, хворобливість або слабкість у м'язах, особливо протягом перших місяців терапії та при збільшенні дози будь-якого з цих лікарських засобів.

У дослідженні частота розвитку міопатії становила приблизно 0,24 % серед пацієнтів-китайців, які приймали симвастатин у дозі 40 мг або езетиміб/симвастатин у дозі 10/40 мг, порівняно з 1,24 % пацієнтів-китайців, яким призначали симвастатин у дозі 40 мг або езетиміб/симвастатин у дозі 10/40 мг разом із комбінованим лікарським засобом модифікованого вивільнення нікотинової кислоти/ларопіранту 2000 мг/40 мг. Незважаючи на те, що у цьому клінічному дослідженні азійська популяція була представлена лише китайцями, оскільки частота розвитку міопатії серед пацієнтів-китайців вища, ніж серед пацієнтів-некитайців, призначати пацієнтам азійського походження одночасно симвастатин та ліпідомодифікуючі дози ( $\geq 1$  г на добу) ніацину (нікотинової кислоти) не рекомендується. Аципімокс за структурою схожий на ніацин. Незважаючи на те, що аципімокс не досліджувався, ризик розвитку м'язових токсичних ефектів може бути схожим на такий при прийомі ніацину.

Ризик міопатії та/або рабдоміолізу може підвищуватися при супутньому застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з даптоміцином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Вплив на печінку

У декількох дорослих пацієнтів, які одержували симвастатин, відзначалося стійке підвищення рівня трансаміназ сироватки крові (більше ніж у 3 рази порівняно з ВМН). Рівні трансаміназ зазвичай повільно поверталися до початкових показників після тимчасового припинення застосування симвастатину або його відміни.

Рекомендовано перевіряти показники функції печінки перед початком лікування і, якщо клінічно показано, протягом лікування. Пацієнтам, яким планується підвищити дозу симвастатину до 80 мг на добу, слід провести додатковий аналіз перед підвищенням дози, потім через 3 місяці після підвищення дози до 80 мг на добу, після чого періодично повторювати (наприклад, 1 раз на півроку) протягом першого року лікування. Особливу увагу потрібно приділяти пацієнтам, у яких підвищився рівень сироваткових трансаміназ. У таких пацієнтів слід негайно повторити тести функції печінки і надалі проводити їх частіше.

Якщо рівень трансаміназ продовжує підвищуватися, зокрема у 3 рази порівняно з ВМН і є стійким, симвастатин слід відмінити. Потрібно враховувати, що рівень аланінамінотрансферази може змінюватися залежно від стану м'язової системи, тому підвищення аланінамінотрансферази і креатинкінази може вказувати на міопатію (див. вище «Міопатія/рабдоміоліз»).

Рідко повідомлялося про випадки розвитку летальної та нелетальної печінкової недостатності у пацієнтів, які приймали статини, у тому числі симвастатин. Якщо при

лікуванні симвастатином виникає серйозне ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемія або жовтяниця, слід негайно припинити терапію. Якщо альтернативна етіологія не визначена, не слід знову розпочинати прийом препарату.

Препарат потрібно з обережністю застосовувати пацієнтам, які зловживають алкоголем.

При лікуванні симвастатином, як і іншими ліпідознижувальними засобами, повідомлялося про помірне (менше ніж у 3 рази порівняно з ВМН) збільшення активності сироваткових трансаміназ. Ці зміни з'являлися незабаром після початку лікування, часто мали мимолетний характер, не супроводжувалися будь-якими симптомами та не потребували відміни терапії.

### Цукровий діабет

Певні докази вказують на те, що статини як клас підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів із високим ризиком розвитку цукрового діабету в майбутньому можуть спричинити підвищення рівня цукру в крові, при якому рекомендовано лікування цукрового діабету. Однак над таким ризиком переважає користь зниження статинами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, тому це не повинно бути причиною для припинення лікування статинами. Є підстави для періодичного клінічного та біохімічного моніторингу глікемії у пацієнтів групи ризику (глюкоза натще 5,6-6,9 ммоль/л, індекс маси тіла  $> 30 \text{ кг/м}^2$ , підвищення рівня тригліцеридів, гіпертензія) відповідно до чинних рекомендацій.

### Інтерстиціальна хвороба легень

Про випадки інтерстиціальної хвороби легень повідомляли при прийомі деяких статинів, включаючи симвастатин, особливо під час довготривалої терапії (див. розділ «Побічні реакції»). Відповідні прояви можуть включати диспное, непродуктивний кашель та погіршення загального стану (підвищена втомлюваність, втрата маси тіла та гарячка). Якщо є підозра, що у пацієнта розвинулась інтерстиціальна хвороба легень, терапію статином слід припинити.

### Офтальмологічне обстеження

У разі відсутності будь-якого медикаментозного лікування збільшення площі помутніння кришталика вважається наслідком процесу старіння. Відомі дотепер дані не вказують на існування шкідливого впливу симвастатину на кришталик ока людини.

### Міастенія

У поодиноких випадках повідомлялося, що статини індукують «de novo» або загострюють вже існуючу міастенію гравіс або очну міастенію (див. розділ «Побічні реакції»). У разі загострення симптомів слід припинити прийом лікарського засобу АЛЛЕСТА®.

Повідомлялося про рецидиви при повторному застосуванні того самого або іншого статину.

### Застосування пацієнтам літнього віку

Ефективність застосування симвастатину для лікування хворих віком від 65 років, які отримували його під час контрольованих клінічних досліджень, оцінювалась щодо зниження рівня загального холестерину та ХС-ЛПНЩ і виявлялась такою ж, як і для загальної популяції. Збільшення частоти побічних ефектів, які б проявлялися клінічно або за лабораторними показниками, не відзначено.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, лактазною недостатністю Лаппа або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати його.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### Вагітність

Симвастатин протипоказаний у період вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Безпека застосування препарату вагітним не встановлена. Не було проведено жодних контрольованих клінічних досліджень з участю вагітних. Рідко повідомлялося про вроджені аномалії після внутрішньоматкової експозиції інгібіторів ГМК-КоА-редуктази. Однак при аналізі даних, отриманих при подальшому спостереженні приблизно 200 вагітних, які застосовували симвастатин або інші аналогічні інгібітори ГМК-КоА-редуктази у I триместрі вагітності, було встановлено, що частота виникнення вродженої патології була порівнянна з частотою у загальній популяції. Спостереження такої кількості вагітностей було статистично достатньо, щоб виключити підвищення частоти вроджених аномалій у 2,5 раза та вище порівняно з початковою частотою в загальній популяції. Хоча немає жодного доказу того, що частота появи вроджених аномалій у дітей пацієнток, які приймали симвастатин або інші аналогічні інгібітори ГМК-КоА-редуктази, відрізняється від частоти в загальній популяції, лікування матері симвастатином може зменшити у плода рівень мевалонату, який є прекурсором біосинтезу холестерину. Атеросклероз є хронічним процесом, і зазвичай припинення прийому ліпідознижувальних засобів у період вагітності має незначно впливати на віддалений ризик, пов'язаний із первинною гіперхолестеринемією. З цих причин симвастатин не можна призначати вагітним, а також жінкам, які намагаються завагітніти або є підозра, що вони вагітні. Лікування симвастатином слід призупинити на весь термін вагітності або поки не буде підтвердження, що жінка не вагітна (див. розділ «Протипоказання»).

### Період годування груддю

Невідомо, чи проникає симвастатин або його метаболіти у грудне молоко. Оскільки значна кількість лікарських засобів проникає у грудне молоко, а також через великий ризик серйозних побічних реакцій жінкам, які приймають симвастатин, слід відмовитися від годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

### Фертильність

Немає даних про клінічні дослідження впливу симвастатину на фертильність людини. Симвастатин не впливав на фертильність самців та самок щурів.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*



Симвастатин не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механічними засобами. Однак при керуванні автомобілем або роботі з іншими механічними засобами слід врахувати, що протягом періоду постмаркетингових досліджень зрідка надходили повідомлення про запаморочення.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Діапазон дозування препарату – від 5 до 80 мг перорально 1 раз на добу ввечері. Підбір дози препарату, у разі необхідності, слід здійснювати з інтервалами не менше ніж 4 тижні до досягнення максимальної добової дози 80 мг, яку слід приймати 1 раз на добу, ввечері. Доза 80 мг рекомендується тільки для пацієнтів з тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, у яких необхідні результати не були досягнуті при застосуванні нижчих доз, а також у разі, коли очікується, що користь переважатиме потенційні ризики (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

#### Гіперхолестеринемія

Пацієнту слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої він повинен дотримуватися протягом усього курсу лікування симвастатином. Зазвичай початкова доза становить 10-20 мг на добу, приймати одноразово ввечері. Для пацієнтів, яким необхідне значне (більше ніж на 45 %) зниження рівня ХС-ЛПНЩ, початкова доза може становити 20-40 мг 1 раз на добу, ввечері. Підбір дози, при необхідності, потрібно здійснювати способом, викладеним вище.

#### Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Рекомендована початкова доза симвастатину – 40 мг на добу одноразово, ввечері. Симвастатин слід застосовувати як доповнення до іншого ліпідознижувального лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ) або якщо таке лікування недоступне.

Для пацієнтів, які одночасно зі симвастатином приймають ломітапід, доза симвастатину не має перевищувати 40 мг на добу (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

#### Серцево-судинна профілактика

Зазвичай доза симвастатину пацієнтам із високим ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (у поєднанні з гіперліпідемією або без неї) становить 20-40 мг на добу, застосовувати одноразово ввечері. Медикаментозну терапію можна розпочати одночасно з дієтою та фізкультурою. Підбір дози, при необхідності, потрібно здійснювати способом, викладеним вище.

#### Супутня терапія

Симвастатин ефективний як монотерапія, а також у комбінації із секвестрантами жовчних кислот. Препарат слід приймати не пізніше ніж за 2 години до або не раніше ніж через 4 години після прийому секвестрантів жовчних кислот.

Для пацієнтів, які приймають симвастатин одночасно з фібратами, крім гемфіброзилу (див. розділ «Протипоказання»), або з фенофібратом, доза симвастатину не повинна перевищувати 10 мг на добу. Для пацієнтів, які одночасно зі симвастатином приймають аміодарон, амлодипін,

верапаміл або дилтіазем, лікарські засоби, що містять елбасвір або гразопревір, добова доза препарату не повинна перевищувати 20 мг (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

#### Дозування при нирковій недостатності

У пацієнтів із помірною нирковою недостатністю немає необхідності зміни дозування.

У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) слід ретельно зважити доцільність призначення препарату в дозі 10 мг на добу та, якщо таке дозування вважається необхідним, препарат слід призначати з обережністю.

#### Застосування пацієнтам літнього віку

Немає потреби у коригуванні дози.

#### Застосування дітям (10-17 років)

Дітям (хлопці вікової стадії Таннера II і старші та дівчата, у яких принаймні один рік наявний менструальний цикл) віком 10-17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, рекомендована звичайна початкова доза становить 10 мг 1 раз на добу, ввечері. До початку лікування симвастатином дітям слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої слід дотримуватися під час лікування симвастатином.

Рекомендовані дози – 10-40 мг на добу; максимальна рекомендована доза становить 40 мг на добу. Дозу слід підбирати індивідуально, згідно з метою лікування, за рекомендаціями лікування у педіатрії (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»). Підбір дози слід проводити з інтервалами у 4 тижні або більше.

Безпека та ефективність застосування доз понад 40 мг на добу дітям із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією не вивчалися. Довгострокова ефективність терапії симвастатином у дитинстві для зниження захворюваності та смертності у дорослому віці не встановлена.

Досвід застосування симвастатину дітям препубертатного віку обмежений.

#### Діти.

Безпеку та ефективність застосування симвастатину дітям 10-17 років із гетерозиготною сімейною гіперліпідемією оцінювали у процесі контрольованого клінічного дослідження з участю хлопців вікової стадії Таннера II та старших і дівчат, у яких принаймні один рік наявний менструальний цикл. Профіль побічних реакцій у пацієнтів, які приймали симвастатин, загалом був подібний до такого у пацієнтів, які приймали плацебо. Застосування доз понад 40 мг не досліджували у даної групи пацієнтів. У цьому дослідженні не було зафіксовано впливу симвастатину на ріст та статевий розвиток дітей, а також на тривалість менструального циклу у дівчат (див. розділи «Фармакодинаміка», «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Дівчат слід проконсультувати щодо наявних методів контрацепції при застосуванні симвастатину (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Для пацієнтів віком до 18 років ефективність та безпеку не досліджували протягом періодів лікування тривалістю довше 48 тижнів; віддалені ефекти на фізичний,

розумовий та статевий розвиток невідомі.

Симвастатин не досліджували у пацієнтів віком до 10 років, у дітей препубертатного віку, а також у дівчаток, у яких ще не почалися менструації.

### ***Передозування.***

На даний час відомі кілька випадків передозування. Максимальна прийнята доза становила 3,6 г. Усі пацієнти одужали без наслідків. Не існує специфічного лікування передозування. У разі передозування слід застосовувати симптоматичні та підтримуючі заходи.

### ***Побічні реакції.***

Частота побічних реакцій вказана як: дуже часто ( $>1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), дуже рідко ( $<1/10000$ ), частота невідома (не можна підрахувати за наявними даними).

#### З боку крові та лімфатичної системи

*Рідко:* анемія.

#### З боку імунної системи

*Дуже рідко:* анафілаксія.

#### Психічні порушення

*Дуже рідко:* безсоння.

*Частота невідома:* депресія.

#### З боку нервової системи

*Рідко:* головний біль, парестезія, запаморочення, периферична невропатія.

*Дуже рідко:* порушення пам'яті.

*Частота невідома:* міастенія гравіс.

#### З боку органів зору

*Рідко:* затуманення зору, погіршення зору.

*Частота невідома:* очна міастенія.

#### З боку респіраторного тракту, органів грудної клітки і середостіння

*Частота невідома:* інтерстиціальна хвороба легенів (див. розділ «Особливості застосування»).

#### З боку шлунково-кишкового тракту

*Рідко:* запор, абдомінальний біль, метеоризм, диспепсія, діарея, нудота, блювання, панкреатит.

### З боку гепатобіліарного тракту

*Рідко:* гепатит/жовтяниця.

*Дуже рідко:* летальна та нелетальна печінкова недостатність.

### З боку шкіри та підшкірних тканин

*Рідко:* висипання, свербіж, алопеція.

*Дуже рідко:* ліхеноїдні реакції.

### З боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини

*Рідко:* міопатія\* (включаючи міозит), рабдоміоліз з або без гострої ниркової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»), міалгія, м'язові спазми.

\*Під час клінічних досліджень міопатія частіше виникала у пацієнтів, які приймали симвастатин у дозі 80 мг на добу, порівняно з пацієнтами, які приймали 20 мг на добу (1,0 % проти 0,02 % відповідно).

*Дуже рідко:* розрив м'язів.

*Частота невідома:* тендинопатія, іноді ускладнена розривом, імуноопосередкована некротична міопатія\*\*.

### З боку репродуктивної системи та молочних залоз

*Дуже рідко:* гінекомастія.

*Частота невідома:* еректильна дисфункція.

### Порушення загального стану і пов'язані зі способом застосування препарату

*Рідко:* астенія.

Зрідка повідомляли про синдром гіперчутливості, що включав деякі з таких проявів: ангіоневротичний набряк, вовчакоподібний синдром, ревматична поліміалгія, дерматоміозит, васкуліт, тромбоцитопенія, еозинофілія, підвищена ШОЕ, артрит та артралгія, кропив'янка, світлочутливість, гарячка, припливи, диспное та слабкість.

### Вплив на результати лабораторних досліджень

*Рідко:* підвищення рівня сироваткових трансаміназ (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази і гамма-глутамілтранспептидази) (див. розділ «Особливості застосування», «Вплив на печінку»); підвищення рівня лужної фосфатази; підвищення рівня сироваткової креатинкінази (див. розділ «Особливості застосування»).

При прийомі статинів, включаючи симвастатин, повідомляли про підвищення HbA1c та рівня глюкози сироватки крові у стані натще.

Зрідка були повідомлення про порушення когнітивної функції (наприклад, втрата пам'яті,

забудькуватість, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів, включаючи симвастатин. У цілому випадки були несерйозними та оборотними після припинення прийому статину.

**\*\*Дуже рідко спостерігалися випадки ІОНМ, аутоімунної міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів. ІОНМ характеризується слабкістю проксимальних м'язів і підвищенням рівня креатинкінази у сироватці крові, які не зникають, незважаючи на припинення прийому статинів; ознаками некротизуючої міопатії на біопсії м'язів без значного запалення; поліпшенням при застосуванні імунодепресивних засобів (див. розділ «Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз»).**

При прийомі деяких статинів повідомляли про такі додаткові побічні явища:

§ розлади сну, включаючи нічні жахи;

§ статева дисфункція;

§ цукровий діабет: частота виникнення залежить від наявності або відсутності факторів ризику (рівень глюкози крові натще  $\geq 5,6$  ммоль/л, індекс маси тіла  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

-

#### Діти та підлітки (віком 10-17 років)

У ході 48-тижневого дослідження за участю дітей та підлітків (хлопчики вікової стадії Таннера II і старші та дівчата, в яких принаймні один рік присутній менструальний цикл) віком 10-17 років з гетерозиготною сімейною гіперліпідемією (n = 175) профіль безпеки та переносимості у пацієнтів, які приймали симвастатин, був загалом подібний до такого у пацієнтів, які приймали плацебо. Довготривалий вплив на фізичний, розумовий та статевий розвиток невідомий. Немає достатньої кількості даних після одного року лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

#### **Термін придатності.**

2 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг

По 10 або 14 таблеток у блістері; по 3 блістери (по 10 таблеток у блістері) або по 2 блістери (по 14 таблеток у блістері) у картонній коробці.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 40 мг

По 15 або 14 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

АЛКАЛОЇД АД Скоп'є.

ALKALOID AD Skopje.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія.

Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, Republic of North Macedonia.