

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ЗОКОР® ФОРТЕ**

**(ZOCOR® FORTE)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* simvastatin;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить симвастатину 40 мг;

*допоміжні речовини:* бутилгідроксіанізол (Е 320), кислота аскорбінова, кислота лимонна моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат, лактози моногідрат;

оболонка таблетки: гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (Е 171), тальк, оксид заліза червоний (Е 172).

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* кольору червоної цегли, овальної форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою; з одного боку маркування MSD 749, з іншого – гладенькі.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітор ГМГ-КоА редуктази. Код АТХ С10А А01.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Після прийому внутрішньо симвастатин, що є неактивним лактоном, гідролізується в печінці з утворенням відповідного бета-гідроксикислотного похідного, що має високу інгібуючу активність щодо ГМГ-КоА-редуктази (3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази) – ферменту, що каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонат, початкову та найбільш значущу стадію біосинтезу холестерину. Доведено, що Зокор® Форте знижує нормальні та підвищені рівні холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). ЛПНЩ утворюється з ліпопротеїну дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та катаболізується головним чином рецепторами з високою спорідненістю з ЛПНЩ. Механізм ЛПНЩ-знижувального ефекту препарату Зокор® Форте може складатись як зі зниження концентрації ХС ЛПДНЩ, так і зі стимуляції рецепторів ЛПНЩ, що призводить до зменшеного продукування та збільшеного катаболізму холестерину ЛПНЩ. Рівні аполіпопротеїну В також значно знижуються під час лікування препаратом Зокор® Форте. Крім того, Зокор® Форте помітно збільшує ХС ЛПВЩ та знижує рівень тригліцеридів у плазмі крові.

В результаті цих змін зменшується співвідношення загального ХС до ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ до ХС ЛПВЩ.

#### *Фармакокінетика.*

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

*Абсорбція.* У людини симвастатин добре всмоктується та проходить екстенсивний первинний печінковий метаболізм. Виділення в печінку залежить від кровотоку в печінці. Печінка є первинним центром дії активної форми. Було виявлено, що надходження 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. Супутній прийом їжі не впливає на абсорбцію.

Фармакокінетика однократної та багатократних доз симвастатину продемонструвала, що не відбувається ніякого накопичення лікарського засобу після багатократного застосування.

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

*Виведення.* Симвастатин є субстратом СYP3A4 (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Найбільшими метаболітами симвастатину, представленими в плазмі крові людини, є бета-гідроксикислота та чотири додаткові активні метаболіти. Після введення людині пероральної дози радіоактивного симвастатину через 96 годин 60 % міченого лікарського засобу було виявлено у фекаліях і 13 % – у сечі. Виявлена у фекаліях кількість засобу являє собою 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 з сечею виводиться в середньому тільки 0,3 % дози.

Симвастатинова кислота активно захоплюється гепатоцитами за допомогою переносника OATP1B1.

Симвастатин є субстратом ефлюксного переносника білка резистентності раку молочної залози (BCRP).

#### *Особливі групи пацієнтів*

##### *Поліморфізм SLCO1B1*

У носіїв алеля с.521Т>С гена SLCO1B1 спостерігається зменшена активність білка OATP1B1. Середня експозиція (AUC) головного активного метаболіту – симвастатинової кислоти – становить 120 % у гетерозиготних носіїв (СТ) алеля С і 221 % у гомозиготних носіїв (СС) порівняно з пацієнтами з найпоширенішим генотипом (ТТ). Алель С у пацієнтів європейської раси зустрічається з частотою 18 %. 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 прийнятними.

#### Серцево-судинна профілактика

Зниження серцево-судинної смертності та захворюваності у пацієнтів з явною атеросклеротичною серцево-судинною хворобою або цукровим діабетом з нормальними або підвищеними рівнями холестерину, як додаткова терапія для корекції інших факторів ризику та до іншої кардіопротективної терапії (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до симвастатину або будь-якої складової лікарського засобу.
- Захворювання печінки в активній фазі або незрозуміле та стійке підвищення рівнів трансаміназ сироватки.
- Вагітність і період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Супутній прийом потужних інгібіторів СYP3A4 (лікарських засобів, що збільшують AUC приблизно в 5 разів або більше), таких як ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавір), боцепревір, теллапревір, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин та нефазодон, і лікарських засобів, які містять кобіцистат (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Супутній прийом гемфіброзилу, циклоспорину або даназолу (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- У разі гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії пацієнтам, які отримують ломітапід, Зокор® Форте в дозах більше 40 мг протипоказаний (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### ***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 в плазмі крові та призвести до підвищення ризику міопатії/рабдоміолізу.

**Зверніться до інструкцій для медичного застосування всіх одночасно застосовуваних засобів для отримання додаткової інформації про їх потенційну взаємодію з симвастатином та/або зміни, які можуть відбуватися з ферментами або транспортерами, та можливе коригування дози та застосування.**

Дослідження взаємодії проводились тільки за участю дорослих.

#### Фармакодинамічна взаємодія

Взаємодії з ліпідознижувальними лікарськими засобами, які при прийомі окремо можуть спричинити міопатію. Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, зростає при одночасному введенні з фібратами. Крім того, спостерігається фармакокінетична взаємодія з гемфіброзилом, що призводить до збільшення рівнів симвастатину в плазмі крові (див. підрозділ «Фармакокінетична взаємодія» нижче та розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Щодо комбінації симвастатину і фенофібрату, то немає підтверджень того, що ризик міопатії перевищує суму індивідуальних ризиків внаслідок застосування кожного лікарського засобу. Стосовно інших фібратів адекватні дані фармаконагляду і фармакокінетичних досліджень відсутні.

Іноді випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювалися із супутнім прийомом симвастатину з ліпідомодифікуючими дозами ( $\geq 1$  г/добу) ніацину (див. також розділ «Особливості застосування»).

#### Фармакокінетична взаємодія

Рекомендації щодо одночасного призначення лікарських засобів, що взаємодіють з симвастатином, узагальнено в таблиці нижче (див. також розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування»).

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

Лікарські засоби взаємодії	Відповідні рекомендації
Потужні інгібітори СYP3A4, наприклад: ітраконазол, кетоназол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавір), боцепревір, телапревір, нефазодон, кобіцистат, циклоспорин, даназол, гемфіброзил	Протипоказані при прийомі симвастатину
Інші фібрати (за винятком фенофібрату)	Не перевищувати 10 мг симвастатину на добу
Фузидинова кислота	Не рекомендується з симвастатином
Ніацин (нікотинова кислота) ( $\geq 1$ г/добу)	Не рекомендується призначати разом із симвастатином пацієнтам-азіатам
Аміодарон, амлодипін, верапаміл, дилтіазем, елбасвір, гразопревір	Не перевищувати 20 мг симвастатину на добу

Ломітапід	Пацієнтам з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією (ГоСГ) симвастатин призначають у дозі не вище 40 мг на добу
Даптоміцин	Не рекомендується з симвастатином
Тикагрелор	Не рекомендується одночасне застосування тикагрелору з дозами симвастатину, які перевищують 40 мг на добу.
Грейпфрутовий сік	При прийомі симвастатину уникати споживання грейпфрутового соку

### *Вплив інших лікарських засобів на симвастатин*

*Взаємодія з інгібіторами СYP3A4.* Симвастатин - це субстрат цитохрому P450 3A4. Потужні інгібітори цитохрому P450 3A4 збільшують ризик міопатії та рабдоміолізу внаслідок підвищення інгібуючої активності щодо ГМГ-КоА-редуктази в плазмі крові під час терапії симвастатином. До таких інгібіторів належать ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавір), боцепревір, телапревір, нефазодон та лікарські засоби, що містять кобіцистат. Супутній прийом ітраконазолу призводив до підвищення більше ніж у 10 разів експозиції симвастатинової кислоти (активного метаболіту бета-гідроксикислоти). Телітроміцин призвів до 11-кратного підвищення експозиції симвастатинової кислоти.

Комбінація з ітраконазолом, кетоконазолом, посаконазолом, вориконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавіром), боцепревіром, телапревіром, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином та нефазодоном, також з лікарськими засобами, що містять кобіцистат, протипоказана, як і комбінація з гемфіброзілом, циклоспорином та даназолом (див. розділ «Протипоказання»).

Якщо терапію потужними інгібіторами СYP3A4 (лікарські засоби, що збільшують АUC приблизно в 5 разів або більше) неможливо відмінити, слід призупинити терапію симвастатином (та розглянути варіант застосування альтернативного статину). Слід з обережністю комбінувати симвастатин з іншими, менш потужними інгібіторами СYP3A4: флюконазолом, верапамілом або дилтіаземом (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

*Флюконазол.* Зрідка повідомлялося про випадки рабдоміолізу, що асоціювалися із супутнім прийомом симвастатину та флюконазолу (див. розділ «Особливості застосування»).

*Циклоспорин.* Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу зростає при поєднаному призначенні циклоспоринолу з симвастатином; тому застосування з циклоспорином протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Хоча механізм дії неповністю зрозумілий, було продемонстровано, що циклоспорин збільшує АUC інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Збільшення АUC симвастатину відбувається насамперед внаслідок пригнічення СYP3A4 та/або білка OATP1B1.

*Даназол.* Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу зростає при поєднаному призначенні даназолу з симвастатином; тому застосування з даназолом протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

*Гемфіброзіл.* Гемфіброзіл збільшує АUC симвастатинової кислоти в 1,9 раза, можливо, внаслідок пригнічення шляху глюкуронізації та/або білка OATP1B1 (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Супутнє застосування з гемфіброзілом

протипоказане.

*Фузидинова кислота.* Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, може підвищуватися під час супутнього прийому системної фузидинової кислоти та статинів. Механізм такої взаємодії (фармакодинаміка або фармакокінетика, або обидва механізми) невідомий. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи декілька летальних випадків) у пацієнтів, які приймали цю комбінацію. Якщо необхідне систематичне лікування фузидиновою кислотою, на цей час терапію симвастатином слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»). Супутній прийом цієї комбінації може спричинити підвищення концентрації обох лікарських засобів у плазмі крові.

*Аміодарон.* Ризик міопатії та рабдоміолізу підвищується під час супутнього прийому симвастатину з аміодароном (див. розділ «Особливості застосування»). У ході 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 лікарський засіб супутньо з аміодароном.

#### *Блокатори кальцієвих каналів*

- *Верапаміл.* Ризик міопатії та рабдоміолізу підвищується під час супутнього прийому верапамілу з симвастатином 40 мг або 80 мг (див. розділ «Особливості застосування»). У ході фармакокінетичного дослідження супутній прийом з 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 лікарський засіб супутньо з верапамілом.
- *Дилтіазем.* Ризик міопатії та рабдоміолізу підвищується під час супутнього прийому дилтіазему з симвастатином 80 мг (див. розділ «Особливості застосування»). У ході фармакокінетичного дослідження супутній прийом з 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 лікарський засіб супутньо з дилтіаземом.
- *Амлодипін.* Пацієнти, які приймають амлодипін супутньо з симвастатином, мають підвищений ризик розвитку міопатії. У ході 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 лікарський засіб супутньо з амлодипіном.

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

*Помірні інгібітори CYP3A4.* Пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, що мають помірний інгібуючий вплив на CYP3A4, супутньо з симвастатином, особливо з вищими дозами симвастатину, мають підвищений ризик появи міопатії (див. розділ «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 і до підвищення ризику розвитку міопатії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

*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 «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

*Ніацин (нікотинова кислота).* Рідкісні випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювалися із супутнім прийомом ліпідомодифікуючих доз ( $\geq 1$  г/добу) ніацину (нікотинової кислоти). У ході фармакокінетичного дослідження супутній прийом однократно 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 в 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 з них може викликати міопатію та/або рабдоміоліз при застосуванні окремо. Пацієнтам, які застосовують даптоміцин, слід тимчасово призупинити застосування лікарського засобу Зокор® Форте.

*Тикагрелор.* Одночасне застосування тикагрелору із симвастатином підвищує  $C_{\max}$  і AUC симвастатину відповідно до 81 % і 56 % та підвищує  $C_{\max}$  і AUC симвастатинової кислоти відповідно до 64 % і 52 % з деякими індивідуальними випадками збільшення вказаних показників у 2–3 рази. Одночасне застосування тикагрелору з дозами симвастатину, що перевищують 40 мг на добу, може спричинити побічні реакції на симвастатин, тому рішення про одночасне застосування препаратів у зазначених дозах має бути зважене. Вплив симвастатину на рівень тикагрелору в плазмі крові не спостерігався. Одночасне застосування тикагрелору з дозами симвастатину понад 40 мг не рекомендується.

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

*Колхіцин.* Були повідомлення про міопатію та рабдоміоліз при супутньому прийомі колхіцину та симвастатину у пацієнтів з нирковою недостатністю. Рекомендується 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 ході фармакокінетичного дослідження за участю здорових добровольців площа під кривою «концентрація-час» (AUC) симвастатинової кислоти зменшилась на 93 % при супутньому введенні рифампіцину.

*Вплив симвастатину на фармакокінетику інших лікарських засобів.* Симвастатин не має інгібуючого впливу на цитохром P450 3A4, тому не очікують, що симвастатин впливатиме на концентрації в плазмі крові речовин, що метаболізуються за 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/добу помірно збільшував ефект кумаринових антикоагулянтів: протромбіновий час, який визначали як міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), зростав з 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 хворих, які лікуються кумариновими антикоагулянтами, слід перевіряти протромбіновий час перед початком терапії симвастатином і досить часто – на початку терапії, щоб упевнитись у відсутності значущої зміни цього показника. Після досягнення стабілізації протромбінового часу його можна перевіряти через інтервали, які зазвичай рекомендуються для хворих, що лікуються кумариновими антикоагулянтами. При зміні дози або при відміні симвастатину цю процедуру необхідно повторити. Під час терапії симвастатином у пацієнтів, які не приймають антикоагулянти, не спостерігалось кровотеч або зміни протромбінового часу.

### **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 більш ніж у десять разів вище верхньої межі норми (ВМН). Міопатія іноді набуває форми рабдоміолізу, з або без гострої ниркової недостатності, обумовленої міоглобінурією; дуже рідко визначалися летальні випадки. Ризик міопатії збільшується внаслідок високої інгібуючої активності щодо ГМГ-КоА-редуктази в плазмі крові (підвищення рівня симвастатину та симвастатинової кислоти в 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 у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу залежить від дози лікарського засобу. В базі даних клінічних досліджень, в яких 41413 пацієнтів приймали Зокор<sup>®</sup>, 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/добу. Під час цих досліджень за пацієнтами ретельно спостерігали та були виключені деякі одночасно використовувані лікарські засоби, що вступали у потенційну взаємодію.

В ході клінічного дослідження, в якому пацієнти з інфарктом міокарда в анамнезі приймали Зокор<sup>®</sup> 80 мг/добу (середній період спостереження – 6,7 року), частота міопатії становила приблизно 1,0 % порівняно з 0,02 % у пацієнтів, які приймали 20 мг/добу. Приблизно половина з цих випадків міопатії спостерігалися протягом першого року лікування. Частота появи міопатії протягом кожного наступного року лікування становила приблизно 0,1 % (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»). Ризик появи міопатії більший у пацієнтів, які приймають 80 мг симвастатину, порівняно з таким у пацієнтів, які отримують терапію, засновану на інших статинах з подібною ефективністю щодо зниження холестерину ЛПНЩ. Тому дозу засобу Зокор<sup>®</sup> Форте 80 мг потрібно застосовувати тільки пацієнтам з тяжкою гіперхолестеринемією та з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень, які не досягли ефекту лікування нижчими дозами, та коли очікується, що користь переважатиме потенційні ризики. Для пацієнтів, які приймають симвастатин 80 мг і яким необхідно одночасно застосовувати лікарський засіб, що може потенційно взаємодіяти, слід застосовувати нижчу дозу симвастатину або альтернативний статин з



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

У клінічному дослідженні, в якому пацієнти з високим ризиком серцево-судинних захворювань отримували симвастатин у дозі 40 мг/добу (медіана періоду спостереження становила 3,9 року), частота розвитку міопатії становила приблизно 0,05 % у пацієнтів-некитайців (n = 7367) у порівнянні 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 і призначати їм найменшу дозу.

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

У носіїв алеля 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 приблизно 1 %. Результати дослідження SEARCH показують, що гомозиготні носії алеля C (яких позначають як CC), які приймають симвастатин у дозі 80 мг, мають 15 %-й ризик розвитку міопатії протягом року, тоді як ризик у гетерозиготних носіїв алеля C (CT) становить 1,5 %. Відповідний показник ризику у пацієнтів з найбільш розповсюдженим генотипом (TT) становить 0,3 %. За можливості, перш ніж призначати симвастатин в дозі 80 мг окремим пацієнтам, слід вважати доцільним проведення у них генотипування на наявність алеля C в 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 енергійних фізичних вправ або за наявності будь-якої ймовірної альтернативної причини підвищення креатинкінази, оскільки це ускладнює тлумачення наявних значень. При значному підвищенні рівнів креатинкінази (більше ніж 5-кратне порівняно з ВМН) слід провести повторне вимірювання через 5-7 днів для підтвердження результатів.

*Перед лікуванням.* Усіх пацієнтів, що починають терапію симвастатином, а також пацієнтів, яким було збільшено дозу симвастатину, потрібно попередити про можливість виникнення міопатії та необхідність негайного звернення до лікаря у разі виникнення будь-якого м'язового болю неясного характеру, хворобливості у м'язах або м'язової слабкості. Слід дотримуватися обережності щодо пацієнтів зі сприятливими факторами розвитку рабдоміолізу. З метою встановлення відповідного початкового значення рівень креатинкінази слід виміряти до початку лікування в 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'язів;
- наявність в анамнезі м'язової токсичності, спричиненої статином або фібратом;
- зловживання алкоголем.

У таких ситуаціях ризик лікування слід розглядати відносно можливої користі, а також рекомендується клінічний моніторинг. Якщо раніше у пацієнта було порушення з боку м'язів при прийомі фібрату або статину, лікування іншим засобом цього класу потрібно починати з обережністю. При значному вихідному підвищенні рівнів креатинкінази (більше ніж 5-кратне порівняно з ВМН) лікування не слід розпочинати.

Під час лікування. При виникненні болю, слабкості або спазмів під час прийому пацієнтом статину слід виміряти рівні креатинкінази. Якщо виявлено, що ці рівні за відсутності серйозних фізичних навантажень значно підвищені (більше ніж 5-кратне порівняно з ВМН), лікування слід припинити. Якщо симптоми з боку м'язів є тяжкими та викликають щоденний дискомфорт, навіть якщо рівні креатинкінази нижчі ніж 5-кратні порівняно з ВМН, то можна розглянути можливість 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 в сироватці, які не зникають після припинення прийому статинів (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо симптоми зникли та рівні креатинкінази повернулись до норми, слід розглянути повторний прийом того ж статину або альтернативного статину у низькій дозі та під ретельним контролем. Вищий відсоток міопатії спостерігався у пацієнтів, яким збільшували дозу до 80 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Рекомендовано проводити періодичне визначення рівня креатинкінази, оскільки це допоможе виявити субклінічні випадки міопатії. Однак немає достовірних даних про те, що такий моніторинг здатний запобігти розвитку міопатії.

Терапію симвастатином потрібно тимчасово припинити за кілька днів до великих оперативних втручань, а також після медичних або хірургічних втручань.

Заходи для зниження ризику розвитку міопатії, спричиненої взаємодією з іншими лікарськими засобами (також див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу значно збільшується при супутньому застосуванні симвастатину з потужними інгібіторами СУР3А4, такими як ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавір), боцепревір, телапревір, нефазодон, лікарськими засобами, що містять кобіцистат, а також з гемфіброзілом, циклоспорином та даназолом. Застосування цих лікарських засобів протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу також збільшується при супутньому застосуванні аміодарону, амлодипіну, верапамілу або дилтіазему з певними дозами симвастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Ризик розвитку міопатії, включаючи рабдоміоліз, збільшується при супутньому застосуванні фузидинової кислоти зі статинами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У пацієнтів з ГоСГ при одночасному застосуванні ломітапідусу і симвастатину цей ризик зростає.

Таким чином, застосування симвастатину з інгібіторами СУР3А4 ітраконазолом, кетоконазолом, посаконазолом, вориконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавіром), боцепревіром, телапревіром, 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 СYP3A4 (засоби, що збільшують AUC приблизно в 5 разів або більше) неможливо відмінити, слід припинити терапію симвастатином на час застосування даних препаратів (та розглянути варіант застосування альтернативного статину). Більше того, слід з обережністю одночасно застосовувати симвастатин з певними менш потужними інгібіторами СYP3A4: флюконазолом, верапамілом, дилтіаземом (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати супутнього 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 «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід з обережністю призначати фенофібрат з симвастатином, оскільки кожен з цих засобів може спричинити міопатію.

Симвастатин не слід приймати одночасно з системними лікарськими засобами, що містять фузидинову кислоту, або протягом 7 днів після припинення застосування фузидинової кислоти. Якщо застосування фузидинової кислоти є необхідним, лікування статинами потрібно припинити на весь період прийому фузидинової кислоти. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи декілька летальних випадків) у пацієнтів, які приймали комбінацію фузидинової кислоти і статинів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнту слід порекомендувати негайно звернутись до лікаря у разі появи у нього м'язового болю, хворобливості у м'язах або м'язової слабкості. Терапію статином можна відновити через сім днів після прийому останньої дози фузидинової кислоти. У виняткових випадках, коли необхідне довготривале системне лікування фузидиновою кислотою, наприклад для лікування тяжких інфекцій, необхідність супутнього прийому симвастатину та фузидинової кислоти потрібно розглядати тільки у кожному окремому випадку та проводити під ретельним медичним спостереженням.

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

Пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, що мають помірний інгібуючий вплив на СYP3A4, супутньо з симвастатином, особливо у високих дозах, можуть мати підвищений ризик розвитку міопатії. При супутньому прийомі симвастатину з помірним інгібітором СYP3A4 (лікарські засоби, які збільшують AUC приблизно в 2-5 разів) може бути потрібне коригування дози симвастатину. У разі супутнього застосування певних помірних інгібіторів СYP3A4, наприклад дилтіазему, рекомендується максимальна доза 20 мг симвастатину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Симвастатин є субстратом ефлюксного переносника білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Одночасне застосування з інгібіторами BCRP (наприклад елбасвір і гразопревір) 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 із 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 асоціювались із супутнім прийомом інгібіторів ГМК-КоА-редуктази та ліпідомодифікуючих доз ( $\geq 1$  г/добу) ніацину (нікотинової кислоти); кожен з цих лікарських засобів може викликати міопатію.

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 холестерину ЛПНЩ на фоні прийому симвастатину в дозі 40 мг/добу разом з езетимібом в дозі 10 мг або без нього, додаткова користь для серцево-судинної системи при додаванні ліпідомодифікуючих доз ( $\geq 1$  г/добу) ніацину (нікотинової кислоти) не відзначалася. Лікарі, які розглядають варіант комбінованої терапії симвастатином з ліпідомодифікуючими дозами ( $\geq 1$  г/добу) ніацину (нікотинової кислоти) або лікарськими засобами, що містять ніацин, повинні добре зважити потенційну користь та ризики. Потрібно ретельно спостерігати за пацієнтами щодо появи м'язового болю, хворобливості у м'язах або м'язової слабкості, зокрема 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 в дозі 40 мг або езетиміб/симвастатин в дозі 10/40 мг, у порівнянні з 1,24 % пацієнтів-китайців, яким призначали симвастатин в дозі 40 мг або езетиміб/симвастатин в дозі 10/40 мг разом із комбінованим лікарським засобом модифікованого вивільнення нікотинової кислоти/ларопіпранту 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/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 підвищуватись при супутньому застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з даптоміцином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на печінку. У ході клінічних досліджень у декількох дорослих пацієнтів, які одержували симвастатин, відзначалося стійке підвищення рівня трансаміназ сироватки (більше ніж 3-кратне порівняно з ВМН). При перерві в прийомі симвастатину або відміні лікарського засобу у цих пацієнтів активність трансаміназ звичайно поступово верталася до вихідного рівня. Перед початком лікування, а потім відповідно до клінічних показань усім пацієнтам рекомендується проводити функціональні печінкові проби. Пацієнтам, яким планується підвищити дозу симвастатину до 80 мг на добу, додаткові функціональні печінкові проби слід проводити до початку титрування, потім через 3 місяці після досягнення дози 80 мг на добу, після чого періодично повторювати (наприклад 1 раз на півроку) протягом першого року лікування. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам, у яких підвищився рівень сироваткових трансаміназ. Цим пацієнтам контроль функції печінки слід повторити негайно та частіше проводити надалі. У разі коли рівень трансаміназ наростає, особливо при стійкому перевищенні більше ніж 3-кратне порівняно з ВМН, лікарський засіб необхідно відмінити. Слід зауважити, що

аланінамінотрансфераза може виділятися з м'язової тканини, тому підвищення аланінамінотрансферази з креатинкіназою може вказувати на міопатію (див. вище «Міопатія/рабдоміоліз»).

У постмаркетинговий період рідко повідомлялося про летальну та нелетальну печінкову недостатність у пацієнтів, які приймали статини, у тому числі симвастатин. При появі серйозного ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемії або жовтяниці під час лікування препаратом Зокор® Форте слід негайно перервати терапію. Якщо не знайдено іншої причини таких симптомів, не слід знову розпочинати прийом лікарського засобу Зокор® Форте.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які зловживають алкоголем.

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

Цукровий діабет. Є докази того, що статини як клас підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів з високим ризиком розвитку цукрового діабету в майбутньому можуть спричинити рівень гіперглікемії, при якому рекомендується розпочинати лікування цукрового діабету. Однак над таким ризиком переважає користь зниження статинами судинного ризику, і тому він не повинен бути причиною для припинення лікування статинами. Стан пацієнтів з ризиком розвитку цукрового діабету (глюкоза натще 5,6–6,9 ммоль/л, індекс маси тіла  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, підвищені тригліцериди, артеріальна гіпертензія) потрібно контролювати як клінічно, так і біохімічно відповідно до національних настанов.

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 здоров'я (втом, втрата маси тіла та гарячка). Якщо є підозра, що у пацієнта розвинулась інтерстиціальна хвороба легень, терапію статином слід припинити.

Офтальмологічне обстеження. За відсутності будь-якого медикаментозного лікування збільшення площі помутніння кришталика вважається наслідком процесу старіння. Відомі на сьогодні дані довготривалих клінічних випробувань не вказують на існування шкідливого впливу симвастатину на кришталик ока людини.

Застосування пацієнтам літнього віку. Ефективність застосування симвастатину для лікування хворих віком понад 65 років, які отримували його під час контрольованих клінічних досліджень, оцінювалась відносно зниження рівнів загального холестерину та холестерину ЛПНЩ і виявлялась такою ж, як і для популяції загалом. Збільшення частоти побічних реакцій, які б виявлялись клінічно або за лабораторними показниками, не відмічено.

Допоміжні речовини. Лікарський засіб містить лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими розладами, такими як непереносимість галактози, лактазна недостатність Лаппа або синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції, не повинні приймати цей лікарський засіб.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

## Вагітність.

Зокор<sup>®</sup> Форте протипоказаний вагітним (див. розділ «Протипоказання»).

Безпека застосування лікарського засобу вагітним не встановлена. Не було проведено жодних контрольованих клінічних досліджень симвастатину за участю вагітних. Були отримані рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоутробного впливу інгібіторів ГМК-КоА-редуктази. Однак, аналіз приблизно 200 вагітних, за якими спостерігали проспективно і в яких протягом першого триместру була експозиція лікарського засобу Зокор<sup>®</sup> Форте або іншого подібного інгібітору ГМК-КоА-редуктази, частота вроджених аномалій була порівнянною з такою в загальній популяції. Такої кількості випадків вагітності було статистично достатньо для виключення збільшення кількості вроджених аномалій в 2,5 раза та вище порівняно з частотою в загальній популяції. Хоча немає жодного доказу того, що частота появи вроджених аномалій у нащадків пацієнтів, які приймали Зокор<sup>®</sup> Форте або інший подібний інгібітор ГМК-КоА-редуктази, відрізняється від такої в загальній популяції, лікування матері лікарським засобом Зокор<sup>®</sup> Форте може знизити у плода рівень мевалонату, який є прекурсором біосинтезу холестерину. Атеросклероз є хронічним процесом, і зазвичай припинення прийому ліпідознижувальних засобів під час вагітності має незначно впливати на віддалений ризик, пов'язаний з первинною гіперхолестеринемією. З цих причин Зокор<sup>®</sup> Форте не можна призначати вагітним, а також жінкам, які намагаються завагітніти, або є підозра, що вони вагітні. Зокор<sup>®</sup> Форте слід призупинити на весь термін вагітності або доти, доки не буде підтвердження, що жінка не вагітна (див. розділ «Протипоказання»).

**Годування груддю.** Невідомо, чи виділяється симвастатин або його метаболіти в грудне молоко жінок. Оскільки значна кількість ліків виділяється в грудне молоко, а також через великий ризик серйозних побічних реакцій, жінкам, які приймають Зокор<sup>®</sup> Форте, слід утриматись від годування груддю (див. «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.*

Зокор<sup>®</sup> Форте не має жодного або має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механічними засобами. Однак, при керуванні автомобілями або роботі з іншими механічними засобами слід врахувати, що протягом періоду постмаркетингового застосування зрідка надходили повідомлення про запаморочення.

## **Спосіб застосування та дози.**

Діапазон дозування симвастатину – від 5 до 80 мг перорально один раз на добу ввечері. У разі потреби дозу Зокор<sup>®</sup> Форте слід збільшувати з інтервалами не менше ніж 4 тижні до максимальної добової дози 80 мг, яку приймають один раз на добу ввечері. Доза 80 мг рекомендується тільки для пацієнтів з тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних ускладнень, які не досягли цілей лікування нижчими дозами, та коли очікується, що користь переважатиме потенційні ризики (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Гіперхолестеринемія. Пацієнту слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої він повинен дотримуватися протягом усього курсу лікування засобом Зокор® Форте.

Звичайно початкова доза становить 10 – 20 мг на добу, яку приймають одноразово ввечері. Для пацієнтів, яким необхідне значне (більше як на 45 %) зниження рівня ХС-ЛПНЩ, початкова доза може становити 20 – 40 мг один раз на добу ввечері. У разі необхідності підбір доз потрібно здійснювати способом, викладеним вище.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. З огляду на результати контрольованого клінічного дослідження, рекомендована початкова доза лікарського засобу Зокор® Форте – 40 мг на добу одноразово ввечері. Зокор® Форте слід застосовувати як доповнення до іншого ліпідознижувального лікування (наприклад аферезу ЛПНЩ) або якщо таке лікування не є прийнятним.

Для пацієнтів, які одночасно з лікарським засобом Зокор® Форте приймають ломітапід, доза лікарського засобу Зокор® Форте не має перевищувати 40 мг/добу (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Серцево-судинна профілактика. Звичайна доза лікарського засобу Зокор® Форте для пацієнтів з високим ризиком розвитку ІХС (у поєднанні з гіперліпідемією або без неї) становить 20 – 40 мг на добу одноразово ввечері. Медикаментозну терапію можна почати одночасно із дієтою та фізкультурою. У разі необхідності підбір доз потрібно здійснювати способом, викладеним вище.

#### Супутня терапія

Зокор® Форте ефективний як монотерапія, а також у комбінації із секвестрантами жовчних кислот. Дозу слід приймати або за > 2 години до, або через > 4 години після прийому секвестранту жовчних кислот. Для пацієнтів, які приймають Зокор® Форте одночасно з фібратами, крім гемфіброзилу (див. розділ «Протипоказання»), або з фенофібратом, доза симвастатину не повинна перевищувати 10 мг/добу. Для пацієнтів, які одночасно з симвастатином приймають аміодарон, амлодипін, верапаміл або дилтіазем, лікарські засоби, що містять елбасвір або гразопревір добова доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ниркова недостатність. Пацієнтам з помірною нирковою недостатністю немає необхідності зміни дозування. Для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) слід ретельно зважити доцільність призначення дози 10 мг на добу. Якщо таке дозування вважається необхідним, лікарський засіб слід призначати з обережністю.

Застосування літнім пацієнтам. Немає потреби в корегуванні дози.

Застосування дітям та підліткам (10–17 років). Для дітей та підлітків (хлопці вікової стадії II за Таннером і старші та дівчата, у яких принаймні один рік присутній менструальний цикл) з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією рекомендована звичайна початкова доза становить 10 мг один раз на добу ввечері. До початку лікування симвастатином дітям та підліткам 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 в педіатрії (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»). Підбір дози слід проводити з інтервалами в 4 тижні або більше. Досвід

застосування засобу Зокор® Форте дітям препубертатного віку обмежений.

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

### *Діти.*

Безпеку та ефективність симвастатину для пацієнтів віком 10-17 років з гетерозиготною сімейною гіперліпідемією оцінювали в ході контрольованого клінічного дослідження за участю хлопців вікової стадії II за Таннером та старших і дівчат, у яких принаймні один рік присутній менструальний цикл. Профіль побічних реакцій у пацієнтів, які приймали симвастатин, загалом був подібний до такого у пацієнтів, які приймали плацебо. **Дози понад 40 мг не досліджувалися у даній групі пацієнтів.** У цьому дослідженні не було зафіксовано впливу симвастатину на ріст та статевий розвиток дітей, а також на тривалість менструального циклу в дівчаток (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка»). Дівчаток слід проконсультувати щодо наявних методів контрацепції при застосуванні симвастатину (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності і годування груддю»). Для пацієнтів віком до 18 років ефективність та безпеку не досліджували протягом періодів лікування тривалістю довше 48 тижнів; віддалений вплив на фізичний, розумовий та статевий розвиток невідомий. Симвастатин не досліджувався у пацієнтів віком до 10 років, у дітей препубертатного віку, а також у дівчаток, у яких ще не почалися менструації.

### *Передозування.*

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

### *Побічні реакції.*

Частота нижчезазначених побічних реакцій, про які повідомили під час клінічних досліджень та/або в період постмаркетингового застосування, класифікована за оцінкою їхніх рівнів у ході великих довготривалих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, включаючи HPS та 4S за участю відповідно 20 536 та 4 444 пацієнтів. У HPS відмічались тільки серйозні побічні реакції, а також міалгія, підвищення трансаміназ сироватки та креатинкінази. У 4S записувались усі зазначені нижче побічні реакції. Якщо в ході цих досліджень рівні при прийомі симвастатину були нижчі або подібні до тих, що і при прийомі плацебо, та були подібні спонтанні повідомлення про явища, які мали обґрунтований причинний зв'язок, ці побічні реакції класифікувались як рідкісні. В ході дослідження HPS за участю 20 536 пацієнтів, які приймали 40 мг/день лікарського засобу Зокор® Форте (n = 10 269) або плацебо (n = 10 267), профілі безпеки були порівнянними у пацієнтів, які приймали Зокор® Форте, та пацієнтів, які приймали плацебо в середньому протягом 5 років дослідження. Рівні припинення участі через побічні реакції були порівнянними (4,8 % у пацієнтів, які приймали Зокор® Форте 40 мг, та 5,1 % у пацієнтів, які приймали плацебо). Частота міопатії становила < 0,1 % у пацієнтів, які



приймали Зокор® Форте 40 мг. Підвищення трансаміназ (більше ніж 3-кратне порівняно з ВМН, підтвержене повторним аналізом) відбулось у 0,21 % (n = 21) пацієнтів, які приймали Зокор® Форте, порівняно з 0,09 % (n = 9) пацієнтів, які приймали плацебо.

Частота побічних реакцій: 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), невідомо (не можна підрахувати за наявними даними).

Порушення з боку крові та лімфатичної системи. Рідко: анемія.

Порушення з боку імунної системи. Дуже рідко: анафілаксія.

Психічні порушення. Дуже рідко: безсоння. Невідомо: депресія.

Порушення з боку нервової системи. Рідко: головний біль, парестезія, запаморочення, периферична невротія. Дуже рідко: порушення пам'яті.

Порушення з боку зору. Рідко: затуманений зір, порушення зору.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення.

Невідомо: інтерстиціальна хвороба легенів (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту. Рідко: запор, абдомінальний біль, метеоризм, диспепсія, діарея, нудота, блювання, панкреатит.

Гепатобіліарні порушення. Рідко: гепатит/жовтяниця. Дуже рідко: летальна та нелетальна печінкова недостатність.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин. Рідко: висип, свербіж, алопеція. Дуже рідко: ліхеноїдний лікарський висип.

Порушення 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 Зокор® в дозі 80 мг на добу, у порівнянні з пацієнтами, які приймали 20 мг на добу (1,0 % проти 0,02 % відповідно).

Дуже рідко: розрив м'язів.

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

\*\* Дуже рідко спостерігалися випадки імуноопосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ), аутоімунної міопатії під час або після лікування статинами. ІОНМ клінічно характеризується стійкою слабкістю проксимальних м'язів і підвищенням рівня креатинкінази в сироватці, які не зникають після припинення прийому статинів, ознаками некротичної міопатії на біопсії м'язів без значного запалення, поліпшенням при застосуванні імунодепресивних засобів (див. розділ «Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз»).

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз. Дуже рідко: гінекомастія.

Невідомо: еректильна дисфункція.

Загальні порушення та порушення умов прийому. Рідко: астения. Зрідка повідомляли про синдром гіперчутливості, який 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.

#### За дослідженнями

Рідко: підвищення рівнів сироваткових трансаміназ (аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази і гамма-глутамілтранспептидази) (див. розділ «Особливості застосування», «Вплив на печінку»); підвищення рівня лужної фосфатази; підвищення рівнів сироваткової креатинкінази (див. розділ «Особливості застосування»). При прийомі статинів, включаючи Зокор<sup>®</sup> Форте, повідомляли про підвищення HbA1c та рівнів глюкози сироватки в стані натще.

У ході постмаркетингового періоду 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 нетяжкими та оборотними після припинення прийому статину; час до початку появи симптомів (від 1 дня до років) та зникнення симптомів (у середньому 3 тижні) був різним.

При прийомі деяких статинів повідомляли про такі додаткові побічні реакції: розлади сну, включаючи нічні кошмари; статева дисфункція; цукровий діабет: частота появи залежатиме 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 II за Таннером 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 Зокор<sup>®</sup> Форте, 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 можна застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі нижче 30 °С.

**Упаковка.**

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди/

Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands.

Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/

Schering-Plough Labo NV, Belgium.

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

Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди/

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands.

Індустріепарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/

Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium.