

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СИМВАСТАТИН 20 АНАНТА

СИМВАСТАТИН 40 АНАНТА

(SIMVASTATIN 20 ANANTA

SIMVASTATIN 40 ANANTA)

Склад:

діюча речовина: симвастатин;

1 таблетка містить симвастатину ЄФ 20 мг або 40 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; крохмаль

```
прежелатинізований; бутилгідроксіанізол (Е 320); кислота аскорбінова (Е 300); кислота лимонна безводна (Е 330); етанол 96 %; вода очищена; кремнію діоксид колоїдний безводний; тальк; магнію стеарат;
```

плівкова оболонка: гіпромелоза, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), триетилцитрат, титану діоксид (Е 171), тальк, повідон, вода очищена.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

СИМВАСТАТИН 20 АНАНТА: від бежевого до жовто-коричневого кольору, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

СИМВАСТАТИН 40 АНАНТА: від персикового до червоно-коричневого кольору, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Гіполіпідемічні засоби, монокомпонентні. Інгібітори ГМГ-КоА редуктази. Код АТХ С10А А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Симвастатин, що є неактивним лактоном, після перорального прийому гідролізується в печінці до бета-гідроксикислотної форми, якій притаманна потужна активність стосовно пригнічення ГМГ-КоА-редуктази (3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази). Цей фермент каталізує перетворення ГМГ-КоА на мевалонат (початкова і лімітуюча стадія біосинтезу холестерину).

Підтверджено, що симвастатин знижує як нормальні, так і підвищені концентрації холестерину ліпопротеїнів низької щільності (Х-ЛПНЩ). Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) утворюються з протеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і переважно катаболізуються високоспорідненими рецепторами ЛПНЩ. Механізм ЛПНЩ-знижувального ефекту симвастатину може бути пов'язаний як зі зниженням концентрації ЛПДНЩ-холестерину (Х-ЛПДНЩ), так і з індукцією рецепторів ЛПНЩ, що призводить до скорочення продукції та підвищення катаболізму Х-ЛПНЩ. Також при застосуванні симвастатину істотно знижується рівень аполіпопротеїну В. Крім того, симвастатин помірно збільшує рівень концентрації холестерину ліпопротеїнів високої щільності (Х-ЛПВЩ) і знижує рівень тригліцеридів у плазмі крові. В результаті цих змін зменшуються співвідношення загального холестерину до Х-ЛПВЩ та Х-ЛПНЩ до Х-ЛПВЩ.

Клінічна ефективність та безпека.

Високий ризик ішемічної хвороби серця (ІХС) або існуюча ішемічна хвороба серця.

У дослідженні «*Heart Protection Study/Дослідження захисту серця*» (HPS) оцінювалася ефективність лікування симвастатином у 20536 пацієнтів (віком 40–80 років) з або без гіперліпідемії, які мали високий ризик розвитку ішемічної хвороби серця через інші оклюзійні захворювання артерій або цукровий діабет. У цьому дослідженні 10269 пацієнтів отримували симвастатин 40 мг на добу, а 10267 пацієнтів отримували плацебо, середня тривалість лікування становила 5 років. На початковому етапі у 6793 пацієнтів (33 %) початкові значення холестерину ЛПНЩ становили нижче 116 мг/дл; у 5063 пацієнтів (25 %) початкові значення становили від 116–135 мг/дл; у 8680 пацієнтів (42 %) – понад 135 мг/дл.

Лікування симвастатином у дозі 40 мг на добу порівняно з плацебо значно знизило ризик летальності від усіх причин (1328 [12,9 %] для пацієнтів, які отримували симвастатин, проти 1507 [14,7 %] для пацієнтів, які отримували плацебо; $p = 0,0003$), внаслідок зниження рівня коронарної смертності на 18 % (587 [5,7 %] проти 707 [6,9 %]; $p = 0,0005$; зниження абсолютного ризику на 1,2 %). Зниження летальних випадків, зумовлених некоронарними подіями, не було статистично значущим. Симвастатин також знижував ризик виникнення основних коронарних подій (узагальнений кінцевий пункт, що складається з нелетального інфаркту міокарда (ІМ) або летальності від ІХС) на 27 % ($p < 0,0001$).

Симвастатин знижував потребу у проведенні процедур коронарної реваскуляризації (включаючи операцію аортокоронарного шунтування або черезшкірну транслюмінальну коронарну ангіопластику), периферичних та інших некоронарних процедур реваскуляризації на 30 % ($p < 0,0001$) та 16 % ($p = 0,006$) відповідно. Симвастатин зменшив ризик виникнення інсульту на 25 % ($p < 0,0001$), що пояснюється зниженням частоти ішемічного інсульту на 30 % ($p < 0,0001$). Крім того, у підгрупі пацієнтів із цукровим діабетом симвастатин знижував ризик розвитку макросудинних ускладнень, у тому числі процедур периферичної реваскуляризації (хірургія або ангіопластика), ампутацій нижніх кінцівок або виразок ніг на 21 % ($p = 0,0293$). Пропорційне зниження частоти подій було подібним у кожній підгрупі досліджуваних

пацієнтів, включаючи тих, хто не мав ішемічної хвороби серця, але мав цереброваскулярне захворювання або захворювання периферичних артерій, чоловіків і жінок, осіб віком до або від 70 років на момент входу в дослідження, з наявною або відсутньою гіпертензією, особливо тих, у кого рівень холестерину ЛПНЩ був нижче 3,0 ммоль/л на момент включення.

У скандинавському дослідженні впливу симвастатину на виживання (4S) оцінювали вплив терапії симвастатину на загальну летальність у 4444 пацієнтів із ІХС і початковим рівнем загального холестерину 212–309 мг/дл (5,5–8,0 ммоль/л). У цьому багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні пацієнти зі стенокардією або попереднім інфарктом міокарда (ІМ) отримували дієту, стандартне лікування та/або симвастатин 20–40 мг/добу (n = 2221) або плацебо (n 2223) середня тривалість лікування становила 5,4 року. Симвастатин зменшив ризик летальності на 30 % (зниження абсолютного ризику на 3,3 %). Ризик летальності від ІХС зменшився на 42 % (зниження абсолютного ризику на 3,5 %). Симвастатин також зменшив виникнення складних коронарних подій (летальні випадки через ішемічну хворобу серця та підтверджений у клініці безсимптомний нелетальний інфаркт міокарда) на 34 %. Крім того, симвастатин значно зменшив ризик виникнення летальних і нелетальних цереброваскулярних подій (інсульту, транзиторної ішемічної атаки) на 28 %. Щодо некардіоваскулярної летальності статистично значущих відмінностей між групами лікування не виявлено.

Дослідження «Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH)» порівнювало дію лікування симвастатином у дозі 80 мг та в дозі 20 мг (середній період подальшого нагляду 6,7 року) на основні васкулярних подій (визначені як ішемічна хвороба серця з летальним наслідком, нелетальний інфаркт міокарда, втручання з приводу коронарної реваскуляризації, нелетальний інсульт або інсульт з летальним наслідком, втручання з приводу периферичної реваскуляризації) у 12064 пацієнтів з інфарктом міокарда в анамнезі. Суттєвої різниці між обома групами стосовно цих подій виявлено не було: 20 мг симвастатину (n=1,553; 25,7 %) порівняно з 80 мг симвастатину (n= 1477; 24,5 %); ОР 0,94, 95% ДІ: 0,88–1,01. Абсолютна різниця показників холестерину ЛПНЩ між обома групами протягом дослідження становила $0,35 \pm 0,01$ ммоль/л. Профіль безпеки був схожим в обох групах лікування, за винятком частоти розвитку міопатії, яка у пацієнтів, які приймали 80 мг симвастатину, становила приблизно 1,0 % порівняно з пацієнтами, які отримували 20 мг симвастатину, 0,02 %. Приблизно половина цих випадків розвитку міопатії трапилася у перший рік лікування. Частота розвитку міопатії у наступні роки становила приблизно 0,1 %.

Первинна гіперхолестеринемія та комбінована гіперліпідемія

У дослідженнях, у яких порівнювали ефективність і безпеку симвастатину в дозах 10, 20, 40 і 80 мг на добу у пацієнтів з гіперхолестеринемією, середнє зниження рівня холестерину ЛПНЩ становило 30, 38, 41 і 47 % відповідно. У дослідженнях пацієнтів із комбінованою (змішаною) гіперліпідемією, які отримували симвастатин у дозах 40 мг і 80 мг, середнє зниження тригліцеридів становило 28 і 33 % (плацебо: 2 %) відповідно, а середнє підвищення ХС-ЛПВЩ становило 13 і 16 % (плацебо: 3 %) відповідно.

Клінічні дослідження у підлітків віком 10–17 років.

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було рандомізовано 175 пацієнтів (99 хлопців вікової стадії ІІ за Таннером та старших і 76 дівчат, у яких, принаймні один рік присутній менструальний цикл) віком 10–17 років (середній вік 14,1 року) з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією протягом 24 тижнів (основне дослідження) щодо застосування симвастатину або плацебо. Для включення у дослідження необхідними були показник холестерину ЛПНЩ 160–400 мг/дл та щонайменше один з батьків з показником холестерину

ЛПНЩ >189 мг/дл. Доза симвастатину становила 10 мг 1 раз на добу ввечері протягом перших 8 тижнів, 20 мг – протягом наступних 8 тижнів, а потім – 40 мг. Під час 24-тижневого додаткового дослідження брали участь 144 пацієнти, які отримували 40 мг симвастатину або плацебо.

Симвастатин суттєво знижував показники холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів та аполіпопротеїну В у плазмі крові. Результати дослідження через 48 тижнів порівнювалися з результатами основного дослідження.

Через 24 тижні лікування середній досягнутий рівень холестерину ЛПНЩ становив 124,9 мг/дл (діапазон 64,0–289,0 мг/дл) у групі лікування симвастатином 40 мг порівняно з 207,8 мг/дл (діапазон 128,0–334,0 мг/дл) у групі плацебо.

Через 24 тижні лікування симвастатином (зі збільшенням дозування з 10, 20 і до 40 мг на добу з 8-тижневим інтервалом), він знижував середні початкові показники холестерину ЛПНЩ на 36,8 % (плацебо: збільшення 1,1 %), аполіпопротеїну В на 32,4 % (плацебо: 0,5 %), тригліцеридів на 7,9 % (плацебо: збільшення 3,2 %) та підвищував середні значення холестерину ЛПВЩ на 8,3 % (плацебо: 3,6 %). Довготривала дія лікування симвастатином серцево-судинних подій у дітей із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією невідома.

Безпеку та ефективність дозування понад 40 мг на добу у дітей та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією не досліджували. Довготривала дія лікування симвастатином у дітей стосовно зниження захворюваності та летальності в дорослому віці не досліджувалася.

Фармакокінетика.

Симвастатин є неактивним лактоном, який легко гідролізується *in vivo* до відповідної бета-гідроксикислоти, потужним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази. Гідроліз відбувається головним чином у печінці; швидкість гідролізу у плазмі крові людини дуже низька.

Фармакокінетичні властивості оцінювали 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 основним місцем дії активної форми. Було встановлено, що доступність бета-гідроксикислоти в системній циркуляції крові після перорального прийому дози симвастатину становить менше 5 % дози. Максимальна концентрація активних інгібіторів у плазмі крові досягається приблизно через 1–2 години після прийому симвастатину. Одночасний прийом їжі не впливає на абсорбцію. Фармакокінетика одноразової та повторних доз симвастатину продемонстрували відсутність накопичення лікарського препарату після прийому повторних доз.

Розподіл.

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

Виведення.

Симвастатин є субстратом CYP3A4. Основними метаболітами симвастатину, які присутні у плазмі крові, є бета-гідроксикислота і чотири додаткових активних метаболіти. Після прийому пероральної дози радіоактивного симвастатину у людини 13 % виділялося з сечею і 60 % з калом протягом 96 годин. Виявлена у випорожненнях кількість представляє еквівалентний абсорбований лікарський препарат, що виділяється з жовчю, а також неабсорбований лікарський препарат. Після внутрішньовенного введення метаболіту бета-гідроксикислоти його період напіввиведення в середньому становив 1,9 години. У середньому тільки 0,3 % внутрішньовенної дози виділялося в сечі у вигляді інгібіторів.

Симвастатинова кислота активно захоплюється гепатоцитами за допомогою переносника OATP1B1.

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

Поліморфізм SLCO1B1.

У носіїв алеля c.521T > C гена SLCO1B1 спостерігається зменшена активність білка OATP1B1. Середня експозиція (AUC) головного активного метаболіту – симвастатинової кислоти – становить 120 % у гетерозиготних носіїв (CT) алеля C і 221 % у гомозиготних (CC) носіїв порівняно з пацієнтами, які мають найпоширеніший генотип (TT). Алель C у європейській популяції зустрічається з частотою 18 %, при цьому гомозиготний генотип CC виявляють з частотою 1,5 %. У пацієнтів з поліморфізмом гена SLCO1B1 існує ризик підвищеної експозиції симвастатинової кислоти, що збільшує ризик розвитку рабдоміолізу (див. розділ «Особливості застосування»).

Доклінічні дані.

Грунтуючись на результатах традиційних досліджень на тваринах щодо фармакодинаміки, токсикології при повторному прийомі, генотоксичності та канцерогенності у пацієнтів не спостерігалися інші ризики за винятком тих, які очікувалися на основі фармакологічних механізмів симвастатину. При переносимій максимальній дозі у щурів та кролів симвастатин не призводив до аномалій розвитку плода та не впливав на фертильність, розмноження або неонатальний розвиток.

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 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 до будь-якої складової лікарського засобу.
- Захворювання печінки в активній фазі або незрозуміле та стійке підвищення рівнів трансаміназ сироватки крові.
- Вагітність або період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Супутній прийом потужних інгібіторів СYP3A4 (препаратів, що збільшують AUC приблизно в 5 разів або більше), таких як ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавір), боцепревір, телапревір, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин та нефазодон, і лікарських засобів, які містять кобіцистат (див. розділи «Особливості застосування» і «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»).
- Протипоказано застосовувати пацієнтам із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які отримують ломітапід і симвастатин у дозах більше 40 мг (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Декілька механізмів можуть сприяти взаємодії з інгібіторами ГМГ-Ко-А редуктази. Лікарські засоби або препарати рослинного походження, які гальмують деякі шляхи ферментів (наприклад СYP3A4) та/або транспортера (наприклад OATP1B), можуть збільшити концентрацію симвастатину та симвастатинової кислоти в плазмі та призвести до міопатії/рабдоміолізу.

Необхідно звернутися до інструкцій для медичного застосування одночасно використовуваних препаратів для отримання додаткової інформації про їх потенційну взаємодію з симвастатином, зміни, які можуть відбуватися з ферментами або транспортерами, та можливе коригування дози та режимів лікування.

Дослідження взаємодії проводили тільки з 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 у плазмі крові (див. підрозділ «Фармакокінетична взаємодія» нижче та розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»). Щодо комбінації симвастатину і фенофібрату, то немає підтверджень того, що ризик міопатії перевищує суму ризиків при застосуванні кожного окремого препарату. Стосовно інших фібратів адекватні дані фармаконагляду і фармакокінетичних досліджень відсутні.

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

Фармакокінетична взаємодія.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами, що асоціюється з підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу	
<i>Препарати взаємодії</i>	<i>Відповідні рекомендації</i>
Потужні інгібітори СYP3A4, наприклад: Ітраконазол Кетоконазол 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) (≥ 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 сімейною гіперхолестеринемією (ГоСГ) симвастатин призначати у дозі не вище 40 мг на добу.
Даптоміцин	Слід розглянути питання про тимчасове припинення прийому симвастатину у пацієнтів, які приймають даптоміцин, якщо користь від одночасного застосування не переважає ризик (див. розділ «Особливості застосування»).
Тикагрелор	Дози, що перевищують 40 мг симвастатину на добу, не рекомендуються
Грейпфрутовий сік	При прийомі симвастатину уникати споживання грейпфрутового соку

Ефекти інших лікарських засобів на симвастатин

Взаємодія з інгібіторами СYP3A4

Симвастатин є субстратом цитохрому P450 3A4. Потужні інгібітори цитохрому P450 3A4 підвищують ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу внаслідок підвищення концентрації інгібіторної активності ГМГ-КоА-редуктази у плазмі крові під час терапії із застосуванням симвастатину. До таких інгібіторів належать ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавір), боцепревір, талапревір, нефазодон та лікарські засоби, що містять кобіцистат. Одночасне застосування ітраконазолу призводило до більш ніж 10-кратного збільшення 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, талапревіром, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином та нефазодоном та лікарськими засобами, що містять кобіцистат, а також з гемфіброзилом, циклоспорином та даназолом протипоказана (див. розділ «Протипоказання»).

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

Флуконазол.

Зрідка повідомлялося про випадки рабдоміолізу, що асоціювалися з супутнім прийомом симвастатину та флуконазолу (див. розділ «Особливості застосування»).

Циклоспорин.

Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу зростає при поєднаному призначенні циклоспорину з симвастатином; тому застосування з циклоспорином протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Хоча механізм дії не повністю зрозумілий,

було продемонстровано, що циклоспорин збільшує AUC інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Збільшення AUC симвастатину відбувається насамперед частково через пригнічення CYP3A4 та/або білка OATP1B1.

Даназол.

Ризик розвитку міопатії і рабдоміолізу збільшується при супутньому призначенні даназолу з симвастатином, тому застосування з даназолом протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Гемфіброзил.

Гемфіброзил збільшує AUC симвастатинової кислоти у 1,9 раза, можливо, внаслідок пригнічення шляху глюкуронізації та/або білка OATP1B1 (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Супутнє застосування з гемфібросилом протипоказане.

Фузидинова кислота.

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

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 при одночасному застосуванні верапамілу з симвастатином 40 мг або 80 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Відомо, що супутній прийом з верапамілом призводив до 2,3-кратного збільшення експозиції симвастатинової кислоти, насамперед частково через пригнічення CYP3A4. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які отримують препарат одночасно з верапамілом.

- *Дилтіазем.* Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні дилтіазему з симвастатином 80 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Відомо, що супутній прийом з дилтіаземом призводив до 2,7-кратного підвищення експозиції симвастатинової кислоти, насамперед частково через пригнічення CYP3A4. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які отримують одночасно дилтіазем.

- *Амлодипін.* Пацієнти, які приймають амлодипін одночасно з симвастатином, мають

підвищений ризик розвитку міопатії. Відомо, що супутній прийом з амлодипіном призводив до 1,6-кратного збільшення експозиції симвастатинової кислоти. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які отримують одночасно амлодипін.

Ломітапід.

Ризик міопатії та рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні ломітапиду 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 помірно інгібують CYP3A4, супутньо з симвастатином, особливо з високими 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 є інгібіторами білка-переносника OATP1B1, може призводити до збільшення концентрації симвастатинової кислоти у плазмі крові і до 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 у плазмі крові і розвитку міопатії (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Ніацин (нікотинова кислота).

Рідкісні випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювалися з супутнім прийомом з ліпідомодифікуючими дозами (≥ 1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти). У ході фармакокінетичного дослідження одночасне застосування одноразової дози нікотинової кислоти пролонгованої дії 2 г із симвастатином 20 мг призводило до помірного підвищення показників AUC симвастатину і симвастатинової кислоти і показника концентрації симвастатинової кислоти у плазмі крові $C_{\max}$.

Тикагрелор.

Одночасне застосування тикагрелору із симвастатином збільшувало $C_{\max}$ симвастатину на 81 % і AUC на 56 %, а також збільшувало $C_{\max}$ симвастатинової кислоти на 64 % та AUC на 52 % (в окремих випадках відзначалося збільшення у 2–3 рази). Одночасне застосування тикагрелору із симвастатином у дозах понад 40 мг на добу може спричинити побічні ефекти симвастатину, що слід зважувати з можливою користю. Впливу симвастатину на плазмові рівні тикагрелору не спостерігалось. Тикагрелор може мати подібний вплив на ловастатин. Одночасне застосування тикагрелору із симвастатином у дозах понад 40 мг не рекомендується.

Грейпфрутовий сік.

Грейпфрутовий сік пригнічує цитохром P450 3A4. Одночасний прийом великих кількостей (більше 1 літра в день) грейпфрутового соку і симвастатину спричиняло семикратне збільшення активності препарату. Споживання 240 мл грейпфрутового соку зранку і симвастатину ввечері також призводило до збільшення дії в 1,9 раза. Тому під час лікування симвастатином слід уникати споживання соку грейпфрута.

Колхіцин.

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

Даптоміцин.

Ризик розвитку міопатії та/або рабдоміолізу може підвищитися при супутньому прийомі інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (наприклад, симвастатину) з даптоміцином (див. розділ «Особливості застосування»).

Рифампіцин.

Оскільки рифампіцин є потужним стимулятором CYP3A4, у пацієнтів, які проходять довготривалу терапію рифампіцином (наприклад, при лікуванні туберкульозу), можлива втрата ефективності симвастатину. Відомо, що у ході фармакокінетичного дослідження з участю здорових добровольців площа під кривою «концентрація – час» (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 очікують, що симвастатин впливатиме на концентрації 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/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 пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти, протромбіновий час потрібно визначати до початку терапії симвастатином, а також досить часто на початку лікування, щоб пересвідчитися, що не відбувалося жодної значної зміни протромбінового часу. Як тільки досягається стабільний рівень протромбінового часу, його подальший контроль варто проводити з інтервалами, що зазвичай рекомендуються для пацієнтів, які одержують терапію кумариновими антикоагулянтами. При зміні дозування або припиненні прийому симвастатину також необхідно проводити контроль протромбінового часу. Терапія симвастатином не асоціюється з кровотечею або змінами протромбінового часу у пацієнтів, які не приймали антикоагулянти.

Особливості застосування.

Міопатія/рабдоміоліз.

Симвастатин, подібно до інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, може спричинити міопатію, що проявляється у вигляді м'язового болю, хворобливості або слабкості та супроводжується зростанням активності креатинфосфокінази більше ніж у 10 разів вище верхньої межі норми (ВМН). Міопатія іноді набуває форми рабдоміолізу з або без гострої ниркової недостатності, зумовленої міоглобінурією, і дуже рідко призводить до летальних наслідків. Ризик розвитку міопатії зростає при високих рівнях інгібіторної активності 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 транспортування 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. У 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»).

Ризик появи міопатії більший у пацієнтів, які приймають 80 мг симвастатину, порівняно з таким у пацієнтів, які отримують терапію іншими статинами з подібною ефективністю щодо зниження холестерину ЛПНЩ. Тому дозу симвастатину 80 мг потрібно застосовувати тільки пацієнтам з тяжкою гіперхолестеринемією та з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень, які не досягли ефекту лікування на нижчих дозах, та коли очікується, що користь переважатиме потенційні ризики. Для пацієнтів, які приймають симвастатин 80 мг і яким потрібен препарат, який вступає у взаємодію, слід застосовувати нижчу дозу симвастатину або альтернативний статин з меншим потенціалом взаємодії з іншими лікарськими засобами (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» і «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 з 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.

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 симвастатину. Повідомляти про рецидиви при повторному застосуванні того самого або іншого статину.

Знижена функція білків-переносників.

При зниженій функції печінкових білків-переносників із сімейства OATP може збільшуватися системна експозиція симвастатинової кислоти і підвищуватися ризик 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 гену 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 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 % (див розділ «Фармакокінетика»). По можливості, перш ніж призначати симвастатин у дозі 80 мг окремим пацієнтам, слід провести у них генотипування на наявність алеля C в рамках оцінки співвідношення «користь/ризик», і уникати призначення високих доз тим, хто виявиться носієм генотипу CC. Однак відсутність цього гену 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 результатів. При значному підвищенні рівнів креатинкінази на початку (більше ніж 5-кратне порівняно з ВМН) рівні слід повторно виміряти через 5–7 днів для підтвердження результатів.

Перед лікуванням.

Усіх пацієнтів, які 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 статинами або фібратами;
- зловживання спиртним.

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 початковому підвищенні рівнів креатинкінази (більше ніж у 5 разів 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 (> 5 разів ВМН), лікування слід припинити. Якщо симптоми з боку м'язів є тяжкими та спричиняють щоденний дискомфорт, навіть якщо рівні креатинкінази < 5 разів ВМН, то можна розглянути можливість припинення лікування. Якщо підозрюється міопатія з будь-якої іншої причини, лікування слід припинити.

Дуже рідко спостерігалися випадки імуноопосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ), аутоімунної міопатії під час або після лікування статинами, пов'язаної із застосуванням статинів. ІОНМ клінічно характеризується стійкою слабкістю проксимальних м'язів і підвищенням рівня креатинкінази в сироватці крові, які не зникають, незважаючи на припинення прийому статинів (див. розділ «Побічні реакції»).

Якщо симптоми зникли та рівні креатинкінази повернулися 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 «Фармакодинаміка»). 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 для пацієнтів за кілька днів до виконання виборних великих оперативних втручань, 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 супутньому застосуванні симвастатину з потужними інгібіторами СYP3A4, такими як ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавір), боцепревір, талапревір, нефазодон, лікарськими засобами, що містять кобіцистат, а також з гемфіброзилом, 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 «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Спосіб застосування та дози»). 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 ломітапіді і симвастатину цей ризик зростає.

Таким чином, застосування симвастатину з інгібіторами СYP3A4, ітраконазолом, кетоконазолом, посаконазолом, вориконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавіром), боцепревіром, талапревіром, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином, нефазодоном та лікарськими засобами, що містять кобіцистат, протипоказано (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо терапію потужними інгібіторами СYP3A4 (препаратами, що збільшують AUC приблизно в 5 разів або більше) неможливо відмінити, слід припинити терапію симвастатином на час приймання даних препаратів (та розглянути варіант застосування альтернативного статину). Крім того, слід з обережністю одночасно застосовувати симвастатин з певними менш потужними інгібіторами СYP3A4: флуконазолом, верапамілом, дилтіаземом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Спосіб застосування та дози»). Слід уникати супутнього прийому грейпфрутового соку та симвастатину.

Застосування симвастатину з гемфіброзилом 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» і «Спосіб застосування та дози»). Слід з обережністю призначати фенофібрат з симвастатином, оскільки кожен з цих препаратів може спричинити міопатію.

Симвастатин не слід приймати одночасно з системними препаратами, що містять фузидинову кислоту, або протягом 7 днів після припинення застосування фузидинової кислоти. Якщо застосування фузидинової кислоти є необхідним, лікування статинами має бути припинено 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 звернутися до лікаря у разі появи у нього симптомів слабкості, болю у м'язах або іншого болю. Терапію статином можна відновити через 7 днів після прийому останньої дози фузидинової кислоти. У виняткових випадках, коли необхідне довготривале системне лікування фузидиновою кислотою, наприклад при тяжких інфекціях, супутній прийом симвастатину та фузидинової кислоти можливий тільки 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 ломітапіді і симвастатину в дозах більше 40 мг на добу (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, що мають помірний інгібуючий ефект на

СУР3А4, супутньо з симвастатином, особливо з високими дозами симвастатину, мають підвищений ризик розвитку міопатії. При супутньому прийомі симвастатину з помірним інгібітором СУР3А4 (препарати, які збільшують АУС приблизно в 2–5 разів) може потребуватися коригування дози симвастатину. У разі супутнього застосування певних помірних інгібіторів СУР3А4, 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 у плазмі крові і підвищення ризику розвитку міопатії; залежно від призначеної дози інгібіторів BCRP, необхідно взяти до уваги коригування дози симвастатину. Одночасне застосування елбасвіру і гразопревіру із симвастатином не вивчали, однак **добова доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг для пацієнтів, які отримують супутню терапію препаратами, що містять елбасвір або гразопревір** (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Рідкісні випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювалися із супутнім прийомом інгібіторів ГМК-КоА-редуктази та ліпідомодифікуючих доз (≥ 1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти); кожен з цих препаратів може спричинити 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 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 (≥ 1 г на добу) ніацину (нікотинової кислоти) не відзначалася. Лікарі, які розглядають варіант комбінованої терапії симвастатину з ліпідомодифікуючими дозами (≥ 1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти) або препаратами, що містять ніацин, повинні добре зважити потенційну користь та ризики. Потрібно ретельно спостерігати за пацієнтами на предмет появи болю у м'язах, хворобливості або слабкості, зокрема протягом перших місяців терапії, та при збільшенні дози будь-якого з цих лікарських препаратів.

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 (≥ 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.

Дантоміцин.

Повідомляли про випадки міопатії та/або рабдоміолізу при супутньому застосуванні інгібіторів ГМК-КоА-редуктази з дантоміцином. Слід дотримуватися обережності при призначенні

інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази з даптоміцином, оскільки будь-який із них може спричинити міопатію та/або рабдоміоліз при застосуванні окремо. Слід розглянути питання про тимчасове припинення прийому симвастатину у пацієнтів, які приймають даптоміцин, якщо користь від одночасного застосування не переважає ризик. Слід ознайомитися з інформацією про призначення даптоміцину, щоб отримати додаткову інформацію про цю потенційну взаємодію з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази (наприклад, симвастатином), а також для подальшого моніторингу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на печінку.

Є дані, що у декількох дорослих пацієнтів, які одержували симвастатин, відзначалося стійке підвищення рівня трансаміназ сироватки крові ($u > 3$ рази ВМН). При перерві у прийомі симвастатину або відміні препарату у цих пацієнтів активність трансаміназ зазвичай поступово верталася до початкового рівня.

Перед початком лікування, а потім відповідно до клінічних показань усім пацієнтам рекомендується проводити функціональні печінкові проби. Пацієнтам, у яких 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 ВМН у 3 рази, препарат необхідно відмінити. Аланінамінотрансфераза може виходити з м'язової тканини, тому підвищення аланінамінотрансферази та креатинкінази може вказувати на міопатію (див. вище «Міопатія/рабдоміоліз»).

У постмаркетинговий період рідко повідомляли про летальну та нелетальну печінкову недостатність у пацієнтів, які приймали статини, у тому числі симвастатин. При появі серйозного ураження печінки з клінічними симптомами гіпербілірубінемії або жовтяниці під час лікування препаратом слід негайно перервати терапію. Якщо не знайдено альтернативної етіології, не слід знову розпочинати прийом препарату.

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

При лікуванні симвастатином, як і іншими ліпідознижувальними засобами, повідомляли про помірне (< 3 ВМН) збільшення активності сироваткових трансаміназ. Ці зміни з'являлися незабаром після початку лікування, часто мали мінущий характер, не супроводжувалися жодними 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 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 це не повинно 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/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) потрібно контролювати як клінічно, так і біохімічно відповідно до національних настанов.

Інтерстиціальна хвороба легень.

Випадки інтерстиціальної хвороби легень вказувалися у звітах щодо застосування деяких статинів, особливо при довгостроковій терапії (див. розділ «Побічні реакції»). Симптоми можуть включати диспное, непродуктивний кашель і погіршення загального стану здоров'я (втома, зниження маси тіла і гарячка). У разі, якщо підозрюють розвиток у пацієнта інтерстиціальної хвороби легень, терапію із застосуванням статинів варто припинити.

Допоміжні речовини.

Лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам зі встановленою непереносимістю деяких цукрів слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Лікарський засіб містить невелику кількість етанолу (алкоголю), менше 100 мг/дозу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Препарат протипоказаний вагітним (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Безпека застосування препарату для вагітних не встановлена. Не було проведено жодних контрольованих клінічних досліджень симвастатину з участю вагітних. Були отримані рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоутробного впливу інгібіторів ГМК-КоА-редуктази. Однак проспективний аналіз приблизно 200 вагітностей, коли протягом першого триместру мав місце вплив симвастатину 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 у 2,5 раза та вище порівняно із загальною популяцією. Хоча немає жодного доказу того, що частота появи вроджених аномалій у нащадків пацієнтів, які приймали симвастатин або інший подібний інгібітор ГМК-КоА-редуктази, відрізняється від тієї, що спостерігається 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 з первинною гіперхолестеринемією. З цих причин препарат не можна призначати вагітним, а також жінкам, які намагаються завагітніти або є підозра, що вони вагітні. Прийом препарату слід призупинити на весь термін вагітності або доти, поки не буде підтвердження, що жінка не вагітна (див. розділи «Протипоказання» та «Доклінічні дані»).

Годування груддю.

Невідомо, чи проникає симвастатин або його метаболіти в молоко матері. Оскільки значна кількість ліків проникає у материнське молоко, а також через великий ризик серйозних побічних реакцій, жінкам, які приймають препарат, слід утриматися від годування груддю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фертильність.

Немає даних про клінічні дослідження впливу симвастатину на фертильність людини. Симвастатин не впливав на фертильність самців та самок щурів (див. розділ «Доклінічні дані»).

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

Лікарський засіб не впливає або незначно впливає 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 симвастатину зрідка надходили повідомлення про запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування.

Препарат застосовувати внутрішньо. Препарат можна застосовувати один раз на добу ввечері.

Дозування.

Добова доза симвастатину становить від 5 мг (застосовувати препарат у відповідному дозуванні) до 80 мг перорально один раз на добу ввечері.

Коригування дози у разі необхідності слід здійснювати з інтервалами не менше ніж 4 тижні до досягнення максимальної добової дози 80 мг, яку приймають один раз на добу ввечері. Доза 80 мг рекомендована тільки пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, які не досягли мети лікування нижчими дозами та коли очікується, що користь переважатиме потенційні ризики (див. розділи «Фармакодинаміка» 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, яку слід приймати одноразово ввечері. Для пацієнтів, яким необхідне значне зниження рівня ХС-ЛПНЩ (більше ніж на 45 %), початкова доза може становити 20–40 мг один раз на добу ввечері. Коригування дози за необхідності потрібно здійснювати способом, викладеним вище.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія.

Грунтуючись на результатах контрольованого клінічного дослідження, рекомендована початкова доза препарату становить 40 мг на добу одноразово ввечері. Препарат слід застосовувати як доповнення до іншого ліпідознижувального лікування (наприклад аферезу ЛПНЩ) або якщо таке лікування недоступне.

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

Серцево-судинна профілактика.

Звичайна доза симвастатину для пацієнтів з високим рівнем ризику розвитку ішемічної хвороби

серця (з гіперліпідемією або без неї) становить 20–40 мг на добу одноразово ввечері. Медикаментозну терапію можна розпочинати одночасно з дієтою та фізичними вправами. Підбір доз за необхідності потрібно здійснювати способом, викладеним вище.

Супутня терапія

Симвастатин ефективний як монотерапія, а також у комбінації з секвестрантами жовчних кислот. Прийом дози потрібно проводити більше ніж за 2 години до або більше ніж через 4 години після прийому лікарських препаратів, що підсилюють екскрецію 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 (застосовувати препарат у відповідному дозуванні). Для пацієнтів, які приймають симвастатин одночасно з аміодароном, амлодипіном, верапамілом, дилтіаземом або препаратами, які містять елбасвір або гразопревір одночасно з симвастатином, добова доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність

Пацієнти з нирковою недостатністю помірного ступеня не потребують корекції дози. При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) слід ретельно зважити доцільність призначення препарату у дозі 10 мг на добу (застосовувати препарат у відповідному дозуванні), та якщо таке дозування вважається необхідним, препарат слід призначати з обережністю.

Застосування пацієнтам літнього віку

Немає потреби в коригуванні дози.

Застосування дітям та підліткам (10–17 років)

Для дітей та підлітків (хлопці вікової стадії Таннера II і старші та дівчатка, в яких щонайменше 1 рік як почалися менструації) віком 10–17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією рекомендована звичайна початкова доза яка становить 10 мг один раз на добу ввечері (застосовувати препарат у відповідному дозуванні). До початку лікування симвастатином дітям та підліткам слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої потрібно дотримуватися під час лікування. Рекомендовані дози – 10–40 мг на добу, максимальна рекомендована добова доза становить 40 мг. 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 в 4 тижні або більше.

Досвід застосування симвастатину дітям препубертатного віку обмежений.

Діти.

Є дані про безпеку та ефективність симвастатину для дітей (дівчат, у яких щонайменше 1 рік як почалися менструації, та хлопчиків вікової стадії Таннера II та вище) віком 10–17 років із гетерозиготною сімейною гіперліпідемією. Профіль побічних ефектів у пацієнтів, які приймали

симвастатин, був подібний до такого у пацієнтів, які приймали плацебо. **Дози більше 40 мг не досліджували у даної групи пацієнтів.** У ході дослідження не було зафіксовано впливу симвастатину на ріст та статевий розвиток дітей, а також на тривалість менструального циклу в дівчаток (див. розділи «Фармакодинаміка», «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Дівчат слід проконсультувати щодо методів контрацепції при застосуванні симвастатину (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

У пацієнтів віком до 18 років ефективність та безпека не досліджували протягом періодів лікування тривалістю довше 48 тижнів; віддалений вплив на фізичний, розумовий та статевий розвиток невідомий.

Симвастатин не досліджували у пацієнтів віком до 10 років, 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 нижчезазначених побічних реакцій, про які повідомили під час клінічних досліджень та/або у період постмаркетингового застосування, класифікована за оцінкою їхніх рівнів у процесі великих довготривалих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, включаючи HPS та 4S з участю відповідно 20536 та 4444 пацієнтів (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У HPS відзначалися тільки серйозні побічні реакції, а також міалгія, підвищення трансаміназ сироватки крові та креатинкінази. У 4S записувались усі зазначені нижче побічні реакції. Якщо у процесі 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.

У ході дослідження HPS (див. розділ «Фармакодинаміка») з участю 20536 пацієнтів, які приймали 40 мг/добу симвастатину (n=10269) або плацебо (n=10267), профілі безпеки були порівнянними у пацієнтів, які приймали симвастатин 40 мг, 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 симвастатин 40 мг, та 5,1 % у пацієнтів, які приймали плацебо). Частота міопатії становила <0,1 % у пацієнтів, які приймали симвастатин 40 мг. Підвищення трансаміназ (>3 разів вище ВМН, підтверджене повторним аналізом) відбулось у 0,21 % (n=21) пацієнтів, які приймали симвастатин 40 мг, порівняно з 0,09 % (n=9) пацієнтів, які приймали плацебо.

Частота побічних явищ: 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).

З боку крові та лімфатичної системи:

Рідко – анемія.

З боку імунної системи:

Дуже рідко – анафілаксія.

Психічні порушення:

Дуже рідко – безсоння.

Невідомо – депресія.

З боку нервової системи:

Рідко – головний біль, парестезія, запаморочення, периферична невропатія;

Дуже рідко – порушення пам'яті.

Невідомо – міастенія гравіс.

З боку органів зору:

Рідко – затуманення зору, погіршення зору.

Невідомо – очна міастенія.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення:

Невідомо – інтерстиціальна хвороба легень (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.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

Рідко – висип, свербіж, алопеція.

Дуже рідко – ліхеноїдні реакції.

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

Рідко – міопатія* (включаючи міозит), рабдоміоліз з гострою нирковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування»), міалгія, м'язові спазми.

* Міопатія частіше виникала у пацієнтів, які приймали симвастатин у дозі 80 мг на добу порівняно з пацієнтами, які приймали 20 мг на добу (0,1 % проти 0,02 %, відповідно) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

Дуже рідко – розрив м'язів.

Невідомо – тендінопатія, 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 крові, які не зникають незважаючи на припинення прийому статинів, ознаками некротичної міопатії на біопсії м'язів без значного запалення, поліпшенням при застосуванні імунодепресивних засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

Дуже рідко – гінекомастія.

Невідомо – еректильна дисфункція.

Загальні порушення:

Рідко – астенія.

Зрідка повідомляли про синдром гіперчутливості, який включав такі прояви: ангіоневротичний набряк, вовчакоподібний синдром, ревматична поліміалгія, дерматоміозит, васкуліт, тромбоцитопенія, еозинофілія, підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), артрит та артралгія, кропив'янка, світлочутливість, гарячка, припливи, диспное та слабкість.

За дослідженнями:

Рідко – підвищення рівнів сироваткових трансаміназ (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази 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 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, амнезія, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів, включаючи симвастатин. У цілому випадки були не серйозними та оборотними після припинення прийому статину; час до початку появи симптомів (від 1 дня до кількох років) та зникнення симптомів (у середньому 3 тижні) був різним.

При прийомі деяких статинів повідомляли про такі додаткові побічні явища:

- 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/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

Діти та підлітки (віком 10–17 років)

У процесі 48-тижневого дослідження з участю дітей та підлітків (хлопчики віку стадії Таннера II та вище та дівчата, в яких принаймні один рік присутній менструальний цикл) віком 10–17 років із гетерозиготною сімейною гіперліпідемією (n = 175) профіль безпеки та переносимості у пацієнтів, які приймали симвастатин, був загалом подібний до такого у пацієнтів, які приймали плацебо. Довготривалі ефекти на фізичний, розумовий та статевий розвиток невідомі. Немає достатньої кількості даних після одного року лікування (див. розділи «Фармакодинаміка», «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

СИМВАСТАТИН 20 АНАНТА – по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

СИМВАСТАТИН 40 АНАНТА – по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Марксанс Фарма Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ділянка № Л-82, Л-83, Верна Індастріал Істейт, Верна Гоа, ІН – 403 722, Індія.

Заявник. Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника.

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.