ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СИМВАСТАТИН САНДОЗ®

(SIMVASTATIN SANDOZ®)

Склад:

діюча речовина: симвастатин;

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

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, бутилгідроксіанізол (Е 320), кислота лимонна, моногідрат, магнію стеарат, гіпромелоза, в'язкість 6 сП, гіпромелоза, в'язкість 15 сП, тальк, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172)*, заліза оксид червоний (Е 172), етанол 96 %**, вода**.

* Міститься тільки в таблетках із дозуванням 20 мг.

** Компоненти випаровуються в процесі виробництва.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 20 мг: овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, оранжевого кольору, з рискою з обох боків і тисненням **20** з одного боку.

таблетки по 40 мг: овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, червоно-коричневого кольору, з рискою з обох боків і тисненням **40** з одного боку.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Симвастатин – гіпоглікемічна речовина, яку отримують з продукту ферментації *Aspergillus terreus*. 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-метилглютарил-КоА-редуктази) – ферменту, що каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонат, початкову та найбільш значущу стадію біосинтезу холестерину. Симвастатин знижує нормальний та підвищений рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ). ЛПНЩ утворюється з ліпопротеїну дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та катаболізується головним чином рецепторами з високою спорідненістю до ЛПНЩ. Механізм ЛПНЩ-знижувального ефекту симвастатину може складатись як зі зниження концентрації ХС-ЛПДНЩ, так і зі стимуляції рецепторів ЛПНЩ, призводячи до зменшеного продукування та збільшеного катаболізму ХС-ЛПНЩ. Рівень аполіпопротеїну В також значно знижується під час лікування симвастатином. Крім того, симвастатин помітно збільшує ХС-ЛПВЩ та знижує рівень тригліцеридів у плазмі крові. В результаті цих змін знижується співвідношення загального ХС до ХС-ЛПВЩ та ХС-ЛПНЩ до ХС-ЛПВЩ.

Фармакокінетика.

Симвастатин є неактивним лактоном, що легко гідролізується, перетворюючись *in vivo* до бета-гідроксикислоти, потужного інгібітора 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 доступність бета-гідроксикислоти до системного кровообігу після пероральної дози симвастатину становить менше 5 % дози. Максимальна концентрація активних інгібіторів у плазмі крові досягається приблизно через 1-2 години після прийому симвастатину. Супутнє вживання їжі не впливає на абсорбцію.

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

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

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

Поліморфізм SLCO1B1

У носіїв алелі c.521T > C гена SLCO1B1 спостерігається зменшена активність білка OATP1B1. Середня експозиція (AUC) головного активного метаболіту – симвастатинової кислоти – становить 120 % у гетерозиготних носіїв (CT) алелі 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 із частотою 1,5 %. У пацієнтів з поліморфізмом гена SLCO1B1 існує ризик підвищеної експозиції симвастатинової кислоти, що може збільшувати ризик розвитку рабдоміолізу (див. розділ «Особливості застосування»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Гіперхолестеринемія

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

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

Серцево-судинна профілактика

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

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату.

- Захворювання печінки в активній фазі або незрозуміле та стійке підвищення рівня трансаміназ сироватки.

- Вагітність і період годування груддю (див. також розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

- Супутній прийом потужних інгібіторів CYP3A4 (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 «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

- Супутній прийом гемфіброзилу, циклоспорину або даназолу (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

- Пацієнтам із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які отримують ломітапід і симвастатин в дозах більше 40 мг (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Декілька механізмів можуть сприяти потенційній взаємодії з інгібіторами ГМГ-Ко-А редуктази. Лікарські засоби або препарати рослинного походження, які гальмують деякі шляхи ферментів (наприклад, CYP3A4) та/або транспортера (наприклад, OATP1B), можуть збільшити концентрацію симвастатину та симвастатинової кислоти в плазмі крові та призвести до підвищення ризику міопатії/рабдоміолізу.

Необхідно звернутися до інструкції для медичного застосування на всі одночасно використовувані препарати для отримання додаткової інформації про їх потенційну взаємодію із симвастатином та/або можливість змін, які можуть відбуватися з ферментами або транспортерами, та можливе коригування дози і режимів застосування.

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих.

Фармакодинамічна взаємодія

Взаємодія з ліпідознижувальними лікарськими засобами, яка при прийомі окремо може спричинити міопатію. Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, підвищується при одночасному застосуванні з фібратами. Крім того, спостерігається фармакокінетична взаємодія з гемфіброзилом, що призводить до збільшення рівня симвастатину в 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 індивідуальних ризиків кожного препарату. Стосовно інших фібратів адекватні дані фармаконагляду і фармакокінетичних досліджень відсутні.

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

Фармакокінетична взаємодія

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

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

Препарати взаємодії	Відповідні рекомендації
Потужні інгібітори CYP3A4, 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 із симвастатином
Ніацин (нікотинова кислота) (≥ 1 г на добу)	Не рекомендується призначати разом із симвастатином пацієнтам азійського походження
Аміодарон, амлодипін, верапаміл, дилтіазем, елбасвір, гразопревір	Не перевищувати 20 мг симвастатину на добу
Ломітапід	Пацієнтам із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією (ГоСГ) симвастатин призначають у дозі не вище 40 мг на добу
Даптоміцин	Слід розглянути можливість тимчасового припинення застосування симвастатину пацієнтам, які приймають даптоміцин, за винятком випадків, коли користь від одночасного застосування переважає ризик (див. розділ «Особливості застосування»)
Тикагрелор	Не рекомендується одночасне застосування тикагрелору з дозами симвастатину, які перевищують 40 мг на добу
Грейпфрутовий сік	При прийомі симвастатину уникати вживання грейпфрутового соку

Вплив інших лікарських засобів на симвастатин

*Взаємодія з інгібіторами CYP3*A4. Симвастатин – це субстрат цитохрому P450 3A4. Потужні інгібітори цитохрому P450 3A4 збільшують ризик міопатії та рабдоміолізу шляхом підвищення концентрації інгібуючої активності 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, нефазодоном та лікарськими засобами, що містять кобіцистат, протипоказана, а також з гемфіброзилом, циклоспорином та даназолом (див. розділ «Протипоказання»).

Якщо терапію потужними інгібіторами CYP3A4 (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. Потрібно з обережністю комбінувати симвастатин з іншими менш потужними інгібіторами CYP3A4: флюконазолом, верапамілом або дилтіаземом (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

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

Циклоспорин. Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу зростає при поєднаному призначенні циклоспорину із 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 для симвастатину відбувається, насамперед, частково через пригнічення CYP3A4 та/або білка OATP1B1.

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

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

Фузидинова кислота. Ризик розвитку міопатії, включаючи рабдоміоліз, може бути підвищений у разі одночасного застосування системної фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодинамічний, фармакокінетичний або обидва) дотепер невідомий. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи летальні випадки) у пацієнтів, які приймали цю комбінацію. Одночасне застосування цієї комбінації може спричинити підвищення концентрації обох препаратів у плазмі крові. Якщо вважається за необхідне застосування системних препаратів фузидинової кислоти, застосування лікарського засобу Симвастатин Сандоз® слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

• *Ломітапід*. Ризик міопатії та рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні ломітапіду та симвастатину (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та

«Спосіб застосування та дози»). Отже, для пацієнтів з ГоСГ при одночасному призначенні з ломітапідом доза симвастатину не повинна перевищувати 40 мг на добу.

Помірні інгібітори CYP3A4. Пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, марковані як такі, що виявляють помірний інгібуючий ефект на CYP3A4, супутньо із 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 та 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 гразопревір) може призвести до підвищення концентрації симвастатину в плазмі крові та до підвищення ризику розвитку міопатії (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Ніацин (*нікотинова кислота*). Рідкісні випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювалися із супутнім прийомом з ліпідомодифікуючими дозами (≥ 1 г на добу) ніацину (нікотинової кислоти). У процесі фармакокінетичного дослідження супутній прийом однократно дози 2 г нікотинової кислоти пролонгованої дії із симвастатином 20 мг призвів до помірного підвищення AUC симвастатину та симвастатинової кислоти та максимальної концентрації (C_{max}) симвастатинової кислоти в плазмі крові.

Даптоміцин. Ризик міопатії та/або рабдоміолізу може підвищуватися при одночасному застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази та даптоміцину (див. розділ «Особливості застосування»). 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 Симвастатин Сандоз®.

Тикагрелор. Одночасне застосування тикагрелору із симвастатином підвищує C_{max} симвастатину на 81 % і AUC на 56 % та підвищує C_{max} симвастатинової кислоти на 64 % і AUC на 52 %, причому 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 їх слід порівняти з потенційною користю.

Симвастатин не впливав на рівень тикагрелору в плазмі крові. Одночасне застосування тикагрелору з дозами симвастатину понад 40 мг не рекомендується.

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

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 процесі фармакокінетичного дослідження за участю здорових добровольців AUC для 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 концентрацію 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 на добу помірно збільшував ефект кумаринових антикоагулянтів: протромбіновий час, який визначали як міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), зростав із початкового значення 1,7 до 1,8 і з 2,6 до 3,4 у здорових добровольців та хворих відповідно. У дуже рідкісних випадках спостерігався підвищений показник 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 часу, 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 спостерігалося кровотечі 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 траплялися летальні випадки. Ризик міопатії збільшується за рахунок високого рівня 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 випадку з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу залежить від дози препарату. У базі даних клінічних досліджень, у яких 41413 пацієнтів приймали лікарський засіб Симвастатин Сандоз®, 24747 (приблизно 60 %) з яких були залучені до досліджень із середнім періодом спостереження щонайменше 4 роки, частота виникнення міопатії становила приблизно 0,03 %, 0,08 % та 0,61 % відповідно при дозах 20, 40 і 80 мг на добу. Під час цих досліджень за пацієнтами ретельно спостерігали; були виключені деякі лікарські засоби, які при одночасному застосуванні вступали у потенційну взаємодію.

У процесі клінічного дослідження, під час якого пацієнти з інфарктом міокарда в анамнезі отримували лікарський засіб Симвастатин Сандоз® у дозі 80 мг на добу (середній період спостереження – 6,7 року), частота виникнення міопатії становила приблизно 1,0 % порівняно з 0,02 % для пацієнтів, які отримували 20 мг на добу. Приблизно половина цих випадків міопатії

виникала протягом першого року лікування. Частота 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, засновану на інших статинах з подібною ефективністю щодо зниження ХС-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 потенційний ризик. Для пацієнтів, які приймають симвастатин 80 мг і яким потрібен препарат взаємодії, слід застосовувати нижчу дозу симвастатину або альтернативний режим з меншим потенціалом взаємодії з іншими лікарськими засобами (див. нижче «Заходи для зниження ризику появи міопатії, спричиненої взаємодією з іншими лікарськими засобами», «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»).

У клінічному дослідженні, під час якого пацієнти з високим ризиком виникнення серцево-судинних захворювань отримували симвастатин у дозі 40 мг на добу (середня тривалість спостереження становить 3,9 року), частота виникнення міопатії становила приблизно 0,05 % для пацієнтів некитайського походження (n 7367) порівняно із 0,24 % для пацієнтів китайського походження (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 із сімейства OATP може збільшуватися системна експозиція симвастатинової кислоти і підвищуватися ризик міопатії та рабдоміолізу. Знижена функція може виникнути як результат пригнічення взаємодіючих лікарських засобів (наприклад, циклоспорин) або у пацієнтів, які є носіями SLCO1B1 (c.521T > C) генотипу.

У пацієнтів, які несуть алель гена SLCO1B1 (c.521T > C), що кодує менш активний білок OATP1B1, відзначається збільшена системна експозиція симвастатинової кислоти і підвищений ризик міопатії. Без прив’язки до генетичного тестування ризик розвитку міопатії, пов’язаної з високими дозами (80 мг) симвастатину, становить приблизно 1 %. Результати дослідження SEARCH показують, що гомозиготні носії алелі C (яких позначають як CC), які приймають симвастатин у дозі 80 мг, мають 15-процентний ризик розвитку міопатії протягом року, тоді як ризик у гетерозиготних носіїв алелі C (CT) становить 1,5 %. Відповідний показник ризику у пацієнтів з найбільш розповсюдженим генотипом (TT) становить 0,3 %. За можливості, перш ніж призначати симвастатин у дозі 80 мг окремим пацієнтам, слід вважати доцільним проведення у них генотипування на наявність алелі C у рамках оцінки співвідношення користь-ризик, і уникати призначення високих доз тим, хто виявиться носієм 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 рівня креатинкінази на початку (більше ніж у 5 разів порівняно з ВМН) рівень слід повторно виміряти 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 ≥ 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 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, застосування іншого лікарського засобу цього класу потрібно починати з обережністю. При значному вихідному підвищенні рівня креатинкінази (більше ніж у 5 разів порівняно з ВМН) лікування не слід розпочинати.

Під час лікування. При виникненні болю, слабкості або спазмів під час прийому пацієнтом статину слід виміряти рівень креатинкінази. Якщо виявлено, що цей рівень, за відсутності серйозних фізичних навантажень, значно підвищений (більше ніж у 5 разів порівняно з ВМН), лікування слід припинити. Якщо симптоми з боку м'язів є тяжкими та викликають щоденний дискомфорт, навіть якщо рівень креатинкінази нижче ніж у 5 разів порівняно з ВМН, то можна розглянути можливість припинення лікування. Якщо підозрюється міопатія з будь-якої іншої причини, лікування слід припинити. Дуже рідко спостерігалися випадки імуноопосередкованої некротизуючої 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 рівень креатинкінази повернувся 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 у 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 (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 CYP3A4, такими як ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори

ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавір), боцепревір, телапревір, нефазодон, лікарськими засобами, що містять кобіцистат, а також із 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» та «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 ломітапіду і симвастатину цей ризик зростає.

Таким чином, застосування симвастатину з інгібіторами CYP3A4, ітраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад, із 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 CYP3A4 (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). Також слід з обережністю одночасно застосовувати симвастатин з певними менш потужними інгібіторами CYP3A4: флюконазолом, верапамілом, дилтіаземом (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «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» та «Спосіб застосування та дози»). Слід з обережністю призначати фенофібрат із симвастатином, оскільки кожен із цих препаратів може спричинити міопатію.

Симвастатин не слід приймати одночасно із системними препаратами, 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 «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»). Пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, марковані як такі, що виявляють помірний інгібуючий ефект на CYP3A4, супутньо із

симвастатином, особливо з високими дозами, можуть мати підвищений ризик розвитку міопатії. При супутньому прийомі симвастатину з помірним інгібітором CYP3A4 (препарати, які збільшують AUC приблизно в 2-5 разів) може потребуватися коригування дози симвастатину. У разі супутнього застосування певних помірних інгібіторів CYP3A4, 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, з елбасвіром і гразопревіром) може призвести до підвищення концентрації симвастатину в плазмі крові та підвищення ризику розвитку міопатії. Тому залежно від призначеної дози інгібіторів BCRP необхідно взяти до уваги коригування дози симвастатину. Одночасне застосування елбасвіру і гразопревіру із симвастатином не вивчалось, однак добова доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг у 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 асоціювались із супутнім прийомом інгібіторів ГМК-КоА-редуктази та ліпідомодифікуючих доз (≥ 1 г на добу) ніацину (нікотинової кислоти); кожен із цих препаратів 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 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 на добу) ніацину (нікотинової кислоти) або препаратами, що містять ніацин, повинні добре зважити очікувану користь та потенційний ризик. Потрібно ретельно спостерігати за пацієнтами щодо появи болю в м’язах, хворобливості 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 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 препаратом модифікованого вивільнення нікотинової кислоти/ларопіпранту 2000 мг/40 мг. Незважаючи на те, що у цьому клінічному дослідженні азіатська популяція була представлена лише китайцями, оскільки частота розвитку міопатії серед пацієнтів-китайців вище, 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 на тлі прийому цього препарату не виключений.

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

Даптоміцин

Повідомлялося про випадки міопатії та/або рабдоміолізу при одночасному застосуванні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (наприклад, симвастатину) з даптоміцином. Слід з обережністю призначати інгібітори ГМГ-КоА-редуктази з даптоміцином, оскільки кожен із цих препаратів може спричинити міопатію та/або рабдоміоліз при застосуванні окремо. Необхідно розглянути можливість тимчасового припинення застосування симвастатину пацієнтам, які приймають даптоміцин, за винятком випадків, коли користь від одночасного застосування переважає ризик. Потрібно звернутися до інструкції для медичного застосування даптоміцину для отримання додаткової інформації про цю потенційну взаємодію з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази (наприклад, із симвастатином) та подальших рекомендацій щодо моніторингу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на печінку

У процесі клінічних досліджень у декількох дорослих пацієнтів, які одержували симвастатин, відзначалося стійке підвищення рівня трансаміназ сироватки (більше ніж у 3 рази порівняно з ВМН). При перерві в прийомі симвастатину або відміні препарату у цих пацієнтів активність трансаміназ зазвичай поступово поверталася до вихідного 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 зростає, особливо при стійкому перевищенні більше ніж у 3 рази порівняно з ВМН, препарат необхідно відмінити. Аланінамінотрансфераза може виходити 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 симвастатином потрібно негайно перервати терапію. Якщо не знайдено альтернативної етіології, не слід знову розпочинати прийом симвастатину.

Препарат слід з обережністю застосовувати 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 минущий характер, не супроводжувалися будь-якими симптомами та не потребували відміни терапії.

Цукровий діабет

Певні докази вказують на те, що статини як клас підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів 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, тому він не повинен бути причиною для припинення лікування статинами. Стан пацієнтів із ризиком розвитку цукрового діабету (глюкоза натще 5,6-6,9 ммоль/л, індекс маси тіла > 30 кг/м^2, 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 (втома, 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 від 65 років, які отримували його під час контрольованих клінічних досліджень, оцінювалась відносно зниження рівня загального холестерину та ХС-ЛПНЩ і виявлялась такою ж, як і для популяції загалом. Збільшення частоти побічних реакцій, які б виявлялись клінічно, або за лабораторними показниками, не зафіксовано.

Допоміжні речовини

Препарат містить лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими розладами, такими як непереносимість галактози, лактазна недостатність Лаппа або синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції, не повинні приймати цей препарат.

Вплив на скелетні м'язи

У поодиноких випадках повідомлялося, що статини спричиняють *de novo* або загострюють уже наявну міастенію гравіс чи офтальмологічну міастенію (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування лікарського засобу Симвастатин Сандоз® слід припинити у разі посилення симптомів. Повідомлялося про рецидиви, коли вводили (повторно) той самий або інший статин.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Лікарський засіб Симвастатин Сандоз® протипоказаний вагітним (див. розділ «Протипоказання»). Безпека застосування препарату у вагітних не встановлена. Не було проведено жодних контрольованих клінічних досліджень симвастатину за участю вагітних. Були отримані рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоматкової експозиції до інгібіторів ГМК-КоА-редуктази. 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 препаратом Симвастатин Сандоз® може знизити у плода рівень мевалонату, який є прекурсором біосинтезу холестерину. Атеросклероз є хронічним процесом, і зазвичай припинення прийому ліпідознижувальних засобів під час вагітності незначно впливає на віддалений ризик, пов'язаний з первинною гіперхолестеринемією. З цих причин симвастатин не можна призначати вагітним, а також жінкам, які намагаються завагітніти або є підозра, що вони вагітні. Застосування симвастатину слід призупинити на весь термін вагітності або доти,

доки не буде підтвердження, що жінка не вагітна (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю. Невідомо, чи виділяється симвастатин або його метаболіти в молоко матері. Оскільки значна кількість лікарського засобу виділяється в материнське молоко, а також через великий ризик серйозних побічних реакцій, жінкам, які приймають лікарський засіб Симвастатин Сандоз®, слід утриматись від годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Діапазон дозування – від 5 до 80 мг перорально 1 раз на добу, ввечері. У разі потреби дозу лікарського засобу Симвастатин Сандоз® слід збільшувати з інтервалами не менше ніж 4 тижні до максимальної добової дози 80 мг, яку приймають 1 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 потенційний ризик (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

Гіперхолестеринемія. Пацієнту слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої він повинен дотримуватися протягом усього курсу застосування лікарського засобу Симвастатин Сандоз®.

Зазвичай початкова доза симвастатину 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 1 раз на добу, ввечері. Підбір доз, за необхідності, потрібно здійснювати способом, викладеним вище.

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

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

Серцево-судинна профілактика. Звичайна доза лікарського засобу Симвастатин Сандоз® для пацієнтів з високим ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (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. Підбір доз, за необхідності, потрібно здійснювати способом, викладеним вище.

Супутня терапія

Лікарський засіб Симвастатин Сандоз® 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 лікарський засіб Симвастатин Сандоз® одночасно з фібратами, крім гемфіброзилу (див. розділ «Протипоказання»), або з фенофібратом, доза лікарського засобу Симвастатин Сандоз® не повинна перевищувати 10 мг на добу. Для пацієнтів, які одночасно з лікарським засобом Симвастатин Сандоз® приймають аміодарон, амлодипін, верапаміл або дилтіазем, добова доза лікарського засобу не повинна перевищувати 20 мг (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії» та «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність. У пацієнтів із помірною нирковою недостатністю немає необхідності у зміні дозування. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) слід ретельно зважити доцільність призначення препарату в дозі 10 мг на добу та, якщо таке дозування вважається необхідним, лікарський засіб слід призначати з обережністю.

Пацієнти літнього віку. Немає потреби в коригуванні дози.

Діти (10-17 років). Для дітей та підлітків (хлопці вікової стадії II за Таннером і старші та дівчата, у яких принаймні один рік наявний менструальний цикл) з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією рекомендована звичайна початкова доза становить 10 мг 1 раз на добу, приймають 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 «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»). Підбір дози слід проводити з інтервалами в 4 тижні або більше. Досвід застосування препарату Симвастатин Сандоз® дітям препубертатного віку обмежений.

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

Діти.

Безпеку та ефективність симвастатину для пацієнтів віком 10 – 17 років з гетерозиготною сімейною гіперліпідемією оцінювали у процесі контрольованого клінічного дослідження за участю хлопців вікової стадії II за Таннером і старше та дівчат, у яких принаймні один рік наявний менструальний цикл. Профіль побічних реакцій у пацієнтів, які приймали симвастатин, загалом був подібний до такого у пацієнтів, які приймали плацебо. 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 «Фармакодинаміка», «Спосіб застосування та дози»«та «Побічні реакції»). Дівчаток слід проконсультувати щодо наявних методів контрацепції при застосуванні симвастатину (див. розділи «Протипоказання» та «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 рекомендовано 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 їх рівня у процесі великих довготривалих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, включаючи HPS та 4S за участю відповідно 20536 та 4444 пацієнтів. У HPS зафіксовано тільки серйозні побічні реакції, а також міалгія, підвищення трансаміназ сироватки та креатинкінази. У 4S записувались усі зазначені нижче побічні реакції. Якщо у процесі цих досліджень рівень при прийомі симвастатину був нижчий або подібний до того, 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 процесі дослідження HPS за участю 20536 пацієнтів, які приймали лікарський засіб Симвастатин Сандоз® у дозі 40 мг на добу (n = 10269) або плацебо (n = 10267), профілі безпеки були порівнянними у пацієнтів, які приймали лікарський засіб Симвастатин Сандоз® 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 лікарський засіб Симвастатин Сандоз® 40 мг, та 5,1 % у пацієнтів, які приймали плацебо). Частота міопатії становила < 0,1 % у пацієнтів, які приймали лікарський засіб Симвастатин Сандоз® 40 мг. Підвищення трансаміназ (більше ніж у 3 рази порівняно з ВМН, підтверджене повторним аналізом) відбулось у 0,21 % (n = 21) пацієнтів, які приймали лікарський засіб Симвастатин Сандоз® 40 мг, порівняно з 0,09 % (n = 9) пацієнтів, які приймали плацебо.

Частота побічних реакцій наведена згідно з такими категоріями: дуже часті (> 1/10), часті (≥ 1/100, < 1/10), нечасті (≥ 1/1000, < 1/100), поодинокі (≥ 1/10000, < 1/1000), рідкісні (< 1/10000), частота невідома (не можна підрахувати за наявними даними).

З боку крові та лімфатичної системи

Поодинокі: анемія.

З боку органів зору

Поодинокі: затуманений зір, порушення зору.

Частота невідома: офтальмологічна міастенія.

Психічні порушення

Рідкісні: безсоння.

Частота невідома: депресія.

З боку нервової системи

Поодинокі: головний біль, парестезія, запаморочення, периферична невропатія.

Рідкісні: порушення пам’яті.

Частота невідома: міастенія.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення

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

З боку шлунково-кишкового тракту

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

Гепатобіліарні порушення

Поодинокі: гепатит/жовтяниця.

Рідкісні: летальна та нелетальна печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Поодинокі: висип, свербіж, алопеція.

Рідкісні: ліхеноїдний лікарський висип.

З боку скелетно-м’язового апарату та сполучної тканини

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

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

Рідкісні: розрив м'язів.

Частота невідома: 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»).

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Рідкісні: гінекомастія.

Частота невідома: еректильна дисфункція.

З боку імунної системи

Рідкісні: астенія.

Загальні порушення та порушення умов прийому

Рідкісні: астенія. 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.

Дослідження

Поодинокі: підвищення рівня сироваткових трансаміназ (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази і гамма-глютамілтранспептидази) (див. розділ «Особливості застосування»); підвищення рівня лужної фосфатази; підвищення рівня сироваткової креатинкінази (див. розділ «Особливості застосування»).

При прийомі статинів, включаючи лікарський засіб Симвастатин Сандоз®, повідомляли про підвищення HbA1c та рівня глюкози сироватки в стані натще.

У процесі 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 не серйозними 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 жахи; статева дисфункція; цукровий діабет: частота появи залежатиме від наявності або відсутності факторів ризику (рівень глюкози крові натще ≥ 5,6 ммоль/л, індекс маси тіла > 30 кг/м^2, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

Діти та підлітки (віком 10-17 років)

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

застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

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 при температурі не вище 30 °С.

Зберігати блістер у картонній коробці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Сандоз Груп Саглик Урунлері Ілакларі Сан. ве Тік. А.С.
2. Салютас Фарма ГмбХ.
3. С.К. Сандоз С.Р.Л.
4. Лек С.А.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. Іхсан Деде Кадде № 900. Сокак, Гебзе-Кокаелі, TP-41400, Туреччина.
2. Отто-вон-Гюріке-Аллеє 1, 39179, Барлебен, Саксонія-Анхальт, Німеччина.
3. Вул. Лівезені, 7А, 540472, Тиргу Муреш, округ Муреш, Румунія.

4. Вул. Подліпіє, 16, Стриков, 95-010, Польща.