

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВАЗОСТАТ-ЗДОРОВ'Я

(VASOSTAT-ZDOROVYE)

Склад:

діюча речовина: simvastatin;

1 таблетка містить симвастатину 10 мг або 20 мг, або 40 мг;

допоміжні речовини:

дозування 10 мг або 20 мг: бутилгідроксіанізол (Е 320); кислота аскорбінова; кислота лимонна, моногідрат; целактоза (суміш лактози, моногідрату, та целюлози порошкоподібної (75:25)); кремнію діоксид колоїдний безводний; крохмаль картопляний; магнію стеарат; гіпромелоза; кандурин (срібний блиск), що містить алюмосилікат калію, титану діоксид (Е 171); барвник «Сепісперс сухий жовтий R», що містить гіпромелозу, целюлозу мікрокристалічну, рибофлавін (Е 101); поліетиленгліколь 4000; титану діоксид (Е 171);

дозування 40 мг: бутилгідроксіанізол (Е 320); кислота аскорбінова; кислота лимонна, моногідрат; лактоза, моногідрат; магнію стеарат; гіпромелоза; целюлоза мікрокристалічна; коповідон; натрію кроскармелоза; кандурин (срібний блиск), що містить алюмосилікат калію, титану діоксид (Е 171); барвник «Сепісперс сухий жовтий R», що містить гіпромелозу, целюлозу мікрокристалічну, рибофлавін (Е 101); поліетиленгліколь 4000; титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, круглої форми з двоопуклою поверхнею від світло-жовтого до жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Після прийому внутрішньо симвастатин, що є неактивним лактоном, гідролізується в печінці з утворенням відповідного бета-гідроксикислотного похідного, що має високу інгібуючу активність щодо ГМГ-КоА-редуктази (3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази) – ферменту, що каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонат, початкову та найбільш значущу стадію біосинтезу холестерину. Доведено, що 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 з ЛПНЩ. Механізм ЛПНЩ-знижувального ефекту симвастатину може складатись як зі зниження концентрації ХС ЛПДНЩ, так і зі стимуляції рецепторів ЛПНЩ, що призводить до зменшеного продукування та збільшеного катаболізму холестерину ЛПНЩ. Рівень аполіпопротеїну В також значно знижується під час застосування симвастатину. Крім того, симвастатин помітно збільшує ХС ЛПВЩ та знижує рівень тригліцеридів у плазмі. В результаті цих змін зменшується співвідношення загального ХС до ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ до ХС ЛПВЩ.

Фармакокінетика.

Симвастатин є неактивним лактоном, що легко гідролізується, перетворюючись *in vivo* у бета-гідроксикислоту, потужний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази. Гідроліз відбувається, головним чином, у печінці; швидкість гідролізу у плазмі крові людини дуже мала.

Фармакокінетичні властивості оцінювалися з участю дорослих. Фармакокінетичні дані щодо дітей і підлітків відсутні.

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

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

Виведення. Симвастатин є субстратом CYP3A4 (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Найбільшими метаболітами симвастатину, представленими у плазмі людини, є бета-гідроксикислота та чотири додаткові активні метаболіти. Після введення людині пероральної дози радіоактивного симвастатину за 96 годин 60 % міченого препарату було виявлено у фекаліях і 13 % – у сечі. Виявлена у фекаліях 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).

Особливі групи пацієнтів.

Поліморфізм SLCO1B1.

У носіїв алеля с.521T>C гена SLCO1B1 спостерігається зменшена активність білка OATP1B1. Середня площа під кривою «концентрація-час» (AUC) головного активного метаболіту – симвастатинової кислоти – становить 120 % – у гетерозиготних носіїв (СТ) алелі С і 221 % у

гомозиготних носіїв (СС) порівняно з пацієнтами з найпоширенішим генотипом (ТТ). Алель С у пацієнтів європейської раси зустрічається з частотою 18 %. У пацієнтів із 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) недостатня.

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

Серцево-судинна профілактика

Зниження серцево-судинної смертності та захворюваності у пацієнтів з явною атеросклеротичною серцево-судинною хворобою або цукровим діабетом з нормальним або підвищеним рівнем 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 препарату.
- Захворювання печінки в активній фазі або незрозуміле та стійке підвищення рівнів трансаміназ сироватки.
- Супутній прийом потужних інгібіторів СYP3A4 (препаратів, що збільшують AUC приблизно у 5 разів або більше), таких як ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавір), боцепревір, телапревір, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин 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»).
- У разі гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії пацієнтам, які отримують ломітапід, симвастатин у дозах більше 40 мг протипоказано (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Зверніться 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.

Існують дані взаємодії тільки у дорослих.

Фармакодинамічна взаємодія

Взаємодії з ліпідознижувальними лікарськими засобами, які при прийомі окремо можуть спричинити міопатію. Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, зростає при одночасному введенні з фібратами. Крім того, спостерігається фармакокінетична взаємодія з гемфіброзилом, що призводить до збільшення рівнів симвастатину в плазмі крові (див. підрозділ «Фармакокінетична взаємодія» нижче та розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Щодо комбінації симвастатину і фенофібрату, то немає підтверджень того, що ризик міопатії перевищує суму індивідуальних ризиків 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/добу) ніацину (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетична взаємодія

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

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

Препарати взаємодії

Потужні інгібітори СYP3A4, наприклад ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавір), боцепревір, талапревір, нефазодон, кобіцистат, циклоспорин, даназол, гемфіброзил
Інші фібрати (за винятком фенофібрату)

Фузидинова кислота

Ніацин (нікотинова кислота) (≥ 1 г/добу)

Аміодарон, амлодипін, верапаміл, дилтіазем, елбасвір, гразопревір

Відповідні рекомендації

Протипоказані при прийомі симвастатину

Не перевищувати 10 мг симвастатину на добу

Не рекомендується із симвастатином

Не рекомендується призначати разом із симвастатином пацієнтам азійського походження

Не перевищувати 20 мг симвастатину на добу

Ломітапід

Грейпфрутовий сік

Пацієнтам із ГоСГ симвастатин призначають удозі не вище 40 мг на добу. При прийомі симвастатину уникати вживання грейпфрутового соку.

Вплив інших лікарських засобів на симвастатин

Взаємодія з інгібіторами CYP3A4. Симвастатин – це субстрат цитохрому P450 3A4. Потужні інгібітори цитохрому P450 3A4 збільшують ризик міопатії та рабдоміолізу внаслідок підвищення інгібуючої активності щодо ГМГ-КоА-редуктази в плазмі крові під час терапії симвастатином. До таких інгібіторів належать ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавір), боцепревір, талапревір, 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-разового підвищення експозиції симвастатинової кислоти. Комбінація з ітраконазолом, кетоконазолом, посаконазолом, вориконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавіром), боцепревіром, талапревіром, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином та нефазодоном, а також із лікарськими засобами, що містять кобіцистат, протипоказана, як і комбінація з гемфіброзилом, циклоспорином та даназолом (див. розділ «Протипоказання»). Якщо терапію потужними інгібіторами CYP3A4 (препаратами, що збільшують АUC приблизно у 5 разів або більше) неможливо відмінити, слід призупинити терапію симвастатином та розглянути варіант застосування альтернативного статину. Слід з обережністю комбінувати симвастатин з іншими, менш потужними інгібіторами CYP3A4: флуконазолом, верапамілом або дилтіаземом (див. розділи «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози»).

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

Циклоспорин. Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу зростає при поєднаному застосуванні циклоспорину із симвастатином, тому застосування з циклоспорином протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Хоча механізм дії неповністю зрозумілий, було продемонстровано, що циклоспорин збільшує АUC інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Збільшення АUC симвастатину відбувається насамперед внаслідок пригнічення CYP3A4 та/або білка OATP1B1.

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

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

Фузидинова кислота. Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, може підвищуватися під час супутнього прийому системної фузидинової кислоти та статинів. Механізм такої взаємодії (фармакодинаміка або фармакокінетика, або обидва механізми) невідомий. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи декілька летальних випадків) у пацієнтів, які приймали цю комбінацію. Супутній прийом цієї комбінації може спричинити підвищення концентрації обох препаратів у плазмі крові. Якщо необхідне систематичне лікування фузидиновою кислотою, на

цей час терапію симвастатином слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»). Супутній прийом цієї комбінації може спричинити підвищення концентрації обох препаратів у плазмі.

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 у дозі 80 мг та аміодарон. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат супутньо з аміодароном.

Блокатори кальцієвих каналів.

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

- *Амлодипін.* Пацієнти, які приймають амлодипін супутньо із симвастатином, мають підвищений ризик розвитку міопатії. У процесі фармакокінетичного дослідження супутній прийом з амлодипіном призвів до 1,6-кратного збільшення AUC 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 ломітапиду та симвастатину (див. розділи «Особливості застосування», «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»). Отже, для пацієнтів з ГоСГ при одночасному застосуванні з ломітапідом доза симвастатину не повинна перевищувати 40 мг на добу.

Помірні інгібітори CYP3A4. Пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, що мають помірний інгібуючий вплив 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 застосування лікарських засобів, які відомі як інгібітори білка-переносника OATP1B1, може призводити до збільшення концентрації симвастатинової кислоти у плазмі крові і до підвищення ризику розвитку міопатії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

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

Ніацин (нікотинова кислота). Рідкісні випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювалися із супутнім прийомом ліпідомодифікуючих доз (≥ 1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти). У процесі фармакокінетичного дослідження супутній прийом одноразово 2 г нікотинової кислоти пролонгованої дії з 20 мг симвастатину призвів до помірного підвищення AUC симвастатину та симвастатинової кислоти та максимальної концентрації у плазмі крові ($C_{\max}$) симвастатинової кислоти.

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

Колхіцин. Були повідомлення про міопатію та рабдоміоліз при 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 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/добу помірно збільшував ефект кумаринових антикоагулянтів: протромбіновий час, який визначали як міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), зростав з початкового значення 1,7 до 1,8 і з 2,6 до 3,4 у здорових добровольців та хворих відповідно. У дуже рідкісних випадках спостерігалися підвищені показники МНС. У хворих, які лікуються кумариновими антикоагулянтами, слід перевіряти протромбіновий час перед початком терапії симвастатином і досить часто – на початку терапії, щоб упевнитись у відсутності значущої зміни цього показника. Після досягнення стабілізації протромбінового часу його можна перевіряти через інтервали 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 спостерігалось кровотеч або зміни протромбінового часу.

Особливості застосування.

У поодиноких випадках повідомлялося, що статини індують «de novo» або загострюють вже існуючу міастенію гравіс або очну міастенію (див. розділ «Побічні реакції»). У разі загострення симптомів слід припинити прийом лікарського засобу. Повідомлялося про рецидиви при повторному застосуванні того самого або іншого статину.

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 повідомляли про летальні випадки. Ризик міопатії збільшується внаслідок високої інгібуючої активності щодо ГМГ-КоА-редуктази у плазмі крові (підвищення рівня симвастатину та симвастатинової кислоти у плазмі крові), що частково може бути пов'язане із взаємодією з лікарськими засобами, які перешкоджають обміну речовин та/або транспорту симвастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

У процесі клінічного дослідження, в якому пацієнти з інфарктом міокарда в анамнезі приймали симвастатин у дозі 80 мг/добу (середній період спостереження – 6,7 року), частота міопатії становила приблизно 1,0 %, порівняно з 0,02 % у пацієнтів, які приймали 20 мг/добу. Приблизно половина з цих випадків міопатії спостерігалася 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, засновану на інших статинах з подібною ефективністю щодо зниження холестерину ЛПНЩ. Тому дозу симвастатину 80 мг потрібно застосовувати тільки пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень, які не досягли ефекту лікування нижчими дозами, та коли очікується, що користь переважатиме потенційні ризики. Для пацієнтів, які приймають симвастатин 80 мг і яким необхідно одночасно застосовувати лікарський засіб, що може потенційно взаємодіяти, слід застосовувати нижчу дозу симвастатину або альтернативний статин з меншим потенціалом взаємодії з іншими лікарськими засобами (див. нижче «Заходи для зниження ризику 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, в якому пацієнти з високим ризиком серцево-судинних захворювань отримували симвастатин у дозі 40 мг/добу (медіана періоду спостереження становила 3,9 року), частота розвитку міопатії становила приблизно 0,05 % у пацієнтів-некитайців (n=7367) 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 і призначати їм найменшу дозу.

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

У пацієнтів-носіїв алеля гена SLCO1B1 (c.521T>C), що кодує менш активний білок ОАТР1B1, 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 у гомозиготних носіїв алеля С (яких позначають як СС), які приймають симвастатин у дозі 80 мг, ризик розвитку міопатії протягом року становить 15 %, тоді як ризик у гетерозиготних носіїв алеля С (СТ) становить 1,5 %. Відповідний показник ризику у пацієнтів з найбільш розповсюдженим генотипом (ТТ) становить 0,3 %. За можливості, перш ніж призначати симвастатин у дозі 80 мг окремим пацієнтам, слід вважати доцільним проведення у них генотипування на наявність алеля С у рамках оцінки співвідношення користь-ризик і уникати призначення високих доз носіям генотипу СС. 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 (більше ніж 5-кратне порівняно з ВМН) слід провести повторне вимірювання 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 у 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 статинами або фібратами;
- зловживання алкоголем.

У таких ситуаціях ризик лікування слід розглядати відносно можливої користі, також рекомендується клінічний моніторинг. Якщо раніше у пацієнта було порушення з боку м'язів при прийомі фібрату або статину, лікування іншим засобом цього класу потрібно починати з обережністю. При значному вихідному підвищенні рівня 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 рівень креатинкінази. Якщо виявлено, що цей рівень, за відсутності серйозних фізичних навантажень, значно підвищений (>5 разів ВМН), лікування слід припинити. Якщо симптоми з боку м'язів тяжкі та викликають щоденний дискомфорт, навіть якщо рівень креатинкінази <5 разів ВМН, то можна розглянути можливість припинення лікування. Якщо підозрюється міопатія з будь-якої іншої причини, лікування слід припинити. Дуже рідко під час або після лікування статинами спостерігалися випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ), пов'язаної із застосуванням статинів. ІОНМ клінічно характеризується стійкою слабкістю проксимальних м'язів і підвищенням рівня креатинкінази в сироватці, які не зникають, 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 за кілька днів до великих оперативних втручань, а також після медичних або хірургічних втручань.

Заходи для зниження ризику розвитку міопатії, спричиненої взаємодією з іншими лікарськими засобами (також див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу значно збільшується при супутньому застосуванні симвастатину з потужними інгібіторами 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 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 СYP3A4, ітраконазолом, кетоконазолом, посаконазолом, вориконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад, із нелфінавіром), боцепревіром, талапревіром, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином, нефазодоном та лікарськими засобами, що містять кобіцистат, протипоказано (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо терапію потужними інгібіторами СYP3A4 (препаратами, що збільшують АUC приблизно у 5 разів або більше) неможливо відмінити, слід припинити терапію симвастатином на час застосування даних препаратів та розглянути варіант застосування альтернативного статину. Більше того, слід з обережністю одночасно застосовувати симвастатин із певними менш потужними інгібіторами СYP3A4: флуконазолом, 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 звернутися до лікаря у разі появи у нього симптомів слабкості або болю у м'язах, болю або хворобливості. Терапію статином можна відновити через 7 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 із аміодароном, амлодипіном, верапамілом або дилтіаземом слід уникати. Пацієнтам із ГоСГ протипоказано одночасне застосування ломітапідусу та симвастатину в дозах більше ніж 40 мг на добу (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»).

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

Симвастатин є субстратом ефлюксного переносника білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Одночасне застосування з інгібіторами BCRP (наприклад, елбасвір і гразопревір) може призвести до підвищення концентрації симвастатину в плазмі і підвищення ризику розвитку міопатії. Тому залежно від призначеної дози інгібіторів BCRP необхідно коригувати дозу симвастатину. Одночасне застосування елбасвіру і гразопревіру із симвастатином не вивчалось, однак **добова доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг для пацієнтів, які отримують супутню терапію 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/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 холестерину ЛПНЩ на тлі прийому симвастатину в дозі 40 мг/добу разом з езетимібом у дозі 10 мг або без нього, додаткова користь для серцево-судинної системи при додаванні ліпідомодифікуючих доз (≥ 1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти) не відзначалася. Лікарі, які розглядають варіант комбінованої терапії симвастатином із 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 щодо появи болю у м'язах, хворобливості або 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/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/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.

Вплив на печінку. У процесі клінічних досліджень у декількох дорослих пацієнтів, які одержували симвастатин, відзначалося стійке підвищення рівня трансаміназ сироватки ($y > 3$ рази ВМН). При перерві в прийомі симвастатину або відміні препарату у цих пацієнтів активність трансаміназ зазвичай поступово верталася до вихідного рівня.

Перед початком лікування, а потім відповідно до клінічних показань усім пацієнтам рекомендується проводити функціональні печінкові проби. Пацієнтам, яким планується підвищити дозу симвастатину до 80 мг на добу, додаткові функціональні печінкові проби слід проводити до початку титрування, потім через 3 місяці після досягнення дози 80 мг на добу, після чого періодично повторювати (наприклад, 1 раз на півроку) протягом першого року лікування. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам, у яких підвищився рівень сироваткових трансаміназ. Цим пацієнтам контроль функції печінки слід повторити негайно та частіше проводити надалі. У разі, коли рівень трансаміназ зростає, особливо при стійкому перевищенні в 3 рази ВМН, препарат необхідно відмінити. Слід зауважити, що аланінамінотрансфераза може виділятися з м'язової тканини, тому підвищення аланінамінотрансферази з креатинкіназою може вказувати на міопатію (див. вище «Міопатія/рабдоміоліз»).

У постмаркетинговий період рідко повідомляли про печінкову недостатність (у тому числі летальну) у пацієнтів, які приймали статини, враховуючи симвастатин. При появі серйозного ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемії або жовтяниці під час лікування симвастатином слід негайно перервати терапію. Якщо не знайдено іншої причини таких симптомів, не слід знову розпочинати прийом симвастатину.

Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які зловживають алкоголем.

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

Цукровий діабет. Є докази того, що статини як клас підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів із 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/м², підвищені тригліцериди, артеріальна гіпертензія) потрібно контролювати як клінічно, так і біохімічно відповідно до національних настанов.

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

припинити.

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

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

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. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Препарат протипоказаний вагітним.

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

Період годування груддю. Невідомо, чи виділяється симвастатин або його метаболіти у грудне молоко жінок. Оскільки значна кількість ліків виділяється у грудне молоко, а також через великий ризик серйозних побічних реакцій жінкам, які приймають симвастатин, слід утриматися від годування груддю.

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.

Препарат 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 симвастатину – від 5 до 80 мг перорально 1 раз на добу, ввечері. У разі потреби дозу симвастатину 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 лікування симвастатином.

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. У разі необхідності підбір доз потрібно здійснювати способом, викладеним вище.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія.

З огляду на результати контрольованого клінічного дослідження, рекомендована початкова доза симвастатину – 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 із симвастатином приймають ломітапід, доза симвастатину не повинна перевищувати 40 мг/добу (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Серцево-судинна профілактика.

Звичайна доза препарату симвастатину для пацієнтів з високим ризиком розвитку ІХС (у поєднанні з гіперліпідемією або без неї) становить 20–40 мг на добу одноразово, ввечері. Медикаментозну терапію можна почати одночасно з дієтою та фізкультурою. У разі необхідності підбір доз потрібно здійснювати способом, викладеним вище.

Супутня терапія.

Препарат 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 симвастатин одночасно з фібратами, крім гемфіброзилу (див. розділ «Протипоказання»), або з фенофібратом, доза симвастатину не повинна перевищувати 10 мг/добу. Для пацієнтів, які одночасно із симвастатином приймають аміодарон, амлодипін, верапаміл або дилтіазем, добова доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність.

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

Застосування пацієнтам літнього віку. Немає потреби в корегуванні дози.

Застосування дітям і підліткам (10-17 років).

Для дітей та підлітків (хлопці вікової стадії II за Таннером та 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, 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 у педіатрії (див. розділи «Фармакодинаміка», «Особливості застосування»). Підбір дози слід проводити з інтервалами у 4 тижні або більше. Досвід застосування симвастатину 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 застосування симвастатину для пацієнтів віком 10-17 років із гетерозиготною сімейною гіперліпідемією оцінювали у процесі контрольованого клінічного дослідження за участю хлопців вікової стадії II за Таннером та старших і дівчат, у яких принаймні один рік наявний менструальний цикл. Профіль побічних реакцій у пацієнтів, які приймали симвастатин, загалом був подібний до такого у пацієнтів, які приймали плацебо. Дози понад 40 мг не досліджувалися у даній групі пацієнтів. У цьому дослідженні не було зафіксовано вплив 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 застосування препарату не досліджували протягом періодів лікування тривалістю

довше 48 тижнів; віддалений вплив на фізичний, розумовий та статевий розвиток невідомий. Симвастатин не досліджувався у пацієнтів віком до 10 років, у дітей препубертатного віку, а також у дівчаток, у яких ще не почалися менструації.

Передозування.

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

Побічні реакції.

Частота нижчезазначених побічних реакцій, про які повідомили під час клінічних досліджень та/або в період постмаркетингового застосування, класифікована за оцінкою їхніх рівнів у процесі великих довготривалих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, включаючи HPS та 4S за участю відповідно 20536 та 4444 пацієнтів. У HPS відмічались тільки серйозні побічні реакції, а також міалгія, підвищення трансаміназ сироватки та креатинкінази. У 4S записувались усі зазначені нижче побічні реакції. Якщо 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 за 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 реакцій: дуже часто (>1/10), часто ($\geq 1/100$, <1/10), нечасто ($\geq 1/1000$, <1/100), рідко ($\geq 1/10000$, <1/1000), дуже рідко (<1/10000), частота невідома (не можна підрахувати за наявними даними).

З боку крові та лімфатичної системи. Рідко: анемія.

З боку імунної системи. Дуже рідко: анафілаксія.

Психічні порушення. Дуже рідко: безсоння. Частота невідома: депресія.

З боку нервової системи. Рідко: головний біль, парестезія, запаморочення, периферична невропатія. Дуже рідко: порушення пам'яті. Частота невідома: міастенія гравіс.

З боку органів зору. Частота невідома: очна міастенія.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення. Частота невідома: інтерстиціальна хвороба легенів (див. розділ «Особливості застосування»).

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:* висипання, свербіж, алопеція.

З боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини. *Рідко:* міопатія* (включаючи міозит), рабдоміоліз з або без гострої ниркової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»), міалгія, м'язові спазми.

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

Частота невідома: тендінопатія, іноді ускладнена розривом, ІОНМ**.

** Дуже рідко спостерігалися випадки 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, незважаючи на 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. *Частота невідома:* еректильна дисфункція.

Загальні порушення та порушення умов прийому. *Рідко:* астения. Зрідка повідомляли про синдром підвищеної чутливості, 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, диспноє та слабкість.

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

При прийомі статинів, включаючи симвастатин, повідомляли про підвищення HbA1c та рівня глюкози сироватки 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 нетяжкими та оборотними після припинення прийому статину; час до початку появи симптомів (від 1 дня до років) та зникнення симптомів (у середньому 3 тижні) був різним.

При прийомі деяких статинів повідомляли про такі додаткові побічні реакції: розлади сну, включаючи нічні жахи; статеві дисфункції; 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 за участю дітей та підлітків (хлопчики вікової стадії II за

Таннером та вище та дівчата, в яких один рік наявний 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. Довготривалий вплив на фізичний, розумовий та статевий розвиток невідомий. Немає достатньої кількості даних після одного року лікування (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Термін придатності. 3 роки. Не можна застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки № 10х3 у блістерах у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМЕКС ГРУП».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.

(Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я»)

Україна, 08301, Київська обл., місто Бориспіль, вулиця Шевченка, будинок 100.

(Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМЕКС ГРУП»)