ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Вазиліп®

(Vasilip®)

Склад:

діюча речовина: симвастатин;

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

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

плівкова оболонка: гіпромелоза, тальк, пропіленгліколь, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, злегка двоопуклі, білого кольору таблетки, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеними краями.

Фармакотерапевтична група.

Гіполіпідемічні засоби, монокомпонентні. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази.

Код АТХ С10А А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Після перорального прийому симвастатин із неактивного лактону гідролізується у печінці до відповідної активної бета-гідроксикислотної форми, яка має потужну активність у гальмуванні ГМГ-КоА-редуктази (3-гідроксі-3-метил-глутарил коензим А редуктази). Цей фермент каталізує перетворення ГМГ-КоА на мевалонат (початкова і лімітуюча стадії біосинтезу холестерину).

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

Фармакокінетика.

Симвастатин – неактивний лактон, *in vivo* легко гідролізується, утворюючи бета-гідроксикислотний потужний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази. Гідроліз відбувається головним чином у печінці; швидкість гідролізу у плазмі крові людини дуже низька.

Фармакокінетичні властивості оцінювали з участю дорослих. Фармакокінетичні дані щодо дітей та підлітків відсутні.

Абсорбція

Симвастатин добре всмоктується і піддається екстенсивній екстракції у печінці при первинному проходженні. Екстрагування у печінці залежить від печінкового кровотоку. Печінка є основним місцем дії активної форми. Після перорального прийому симвастатину наявність бета-гідроксикислоти у системному кругообігу 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 препарату.

Фармакокінетичні дослідження прийому однієї або кількох доз симвастатину показали, що після багаторазового прийому препарату не відбувається накопичення лікарського засобу.

Розподіл

Зв’язування симвастатину та його активних метаболітів з білками плазми крові становить ≥ 95 %.

Виведення

Симвастатин є субстратом CYP3A4. Основними метаболітами симвастатину у плазмі крові людини є бета-гідроксикислота та 4 додаткові активні метаболіти. Після перорального прийому симвастатину, міченого радіоактивним ізотопом, 13 % препарату виводиться із сечею і 60 % з фекаліями протягом 96 годин. Речовина, знайдена у фекаліях, являє собою частину адсорбованого лікарського засобу, що виводиться з жовчю, та частину препарату, що не абсорбувалась. Після внутрішньовенного введення метаболіту бета-гідроксикислоти його період напіврозпаду становить 1,9 години. У середньому лише 0,3 % внутрішньовенної дози виводиться із сечею у формі інгібіторів.

Симвастатин активно захоплюється гепатоцитами за допомогою носія OATP1B1.

Симвастатин є субстратом ефлюксного носія білка резистентності раку молочної залози

(BCRP).

Пацієнти особливих груп

Поліморфізм SLCO1B1

У носіїв алелі c.521T>C гену 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 виникає з частотою 18 %, при цьому гомозиготний генотип CC виявляють із частотою 1,5 %. 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) є недостатньою.

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

Серцево-судинна профілактика

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

Протипоказання.

· Гіперчутливість до симвастатину або до будь-якого іншого компонента препарату.

· Захворювання печінки у гострій стадії або стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові невідомого ґенезу.

· 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, нефазодон, та лікарських засобів, що 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»).

· Вагітність або період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

Взаємодію вивчали лише у дорослих пацієнтів.

Фармакодинамічні взаємодії

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

Ризик розвитку міопатії, включаючи рабдоміоліз, збільшується при одночасному застосуванні симвастатину з фібратами і ніацином (нікотинова кислота) ≥ 1 г/добу. Окрім того, існує фармакокінетична взаємодія з гемфіброзилом, що призводить до збільшення рівня симвастатину у плазмі крові. Немає жодного доказу, що при одночасному застосуванні симвастатину і фенофібрату ризик розвитку міопатії вищий, ніж при застосуванні цих препаратів окремо. Щодо інших фібратів – немає належних даних з фармаконагляду і фармакокінетики. У поодиноких випадках виникнення міопатії/рабдоміолізу асоціюється із сумісним застосуванням симвастатину та ліпідознижувальної дози ≥ 1 г/добу ніацину (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетичні взаємодії

Рекомендації для застосування засобів, що вступають у взаємодію, наведено у 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	
Речовини, що вступають у взаємодію	Рекомендації
Потужні інгібітори CYP3A4: ітраконазол кетоконазол позаконазол вориконазол еритроміцин кларитроміцин телітроміцин інгібітори ВІЛ-протеази (нелфінавір) боцепревір телапревір нефазодон циклоспорин даназол гемфіброзил	протипоказане застосування разом із симвастатином
Інші фібрати (за винятком фенофібрату)	не перевищувати щоденної дози 10 мг симвастатину
Фузидинова кислота	не рекомендується із симвастатином
Ніацин (нікотинова кислота) (≥ 1 г/добу)	Не рекомендується призначати разом із симвастатином пацієнтам монголоїдної раси
Аміодарон амлодипін верапаміл дилтіазем елбасвір гразопревір	не перевищувати 20 мг симвастатину на добу
Даптоміцин	Слід розглянути питання про тимчасове припинення застосування симвастатину у пацієнтів, які приймають даптоміцин, якщо користь від одночасного застосування не перевищує ризик (див. розділ «Особливості застосування»)
Ломітапід	Пацієнтам із ГоСГ симвастатин призначають у дозі не вище 40 мг на добу
Тикагрелор	Дози симвастатину, що перевищують 40 мг на добу, не рекомендуються
Грейпфрутовий сік	рекомендовано уникати вживання

_

Вплив інших лікарських засобів на симвастатин

Взаємодії з участю CYP3A4

Симвастатин є субстратом цитохрому Р450 3А4. Потужні інгібітори цитохрому Р450 3А4 підвищують ризик виникнення міопатії та рабдоміолізу внаслідок зростання концентрації ГМГ-КоА-редуктази у плазмі під час терапії симвастатином. До таких інгібіторів належать ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавір), боцепревір, телапревір та нефазодон. Супутній прийом ітраконазолу

призводить до зростання експозиції симвастатинової кислоти (активного метаболіту бета-гідроксикислоти) більше ніж у 10 разів, телітроміцину – більше ніж у 11 разів.

Комбінація з ітраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази (нелфінавір), боцепревіром, телапревіром еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином, нефазодоном, а також із гемфіброзилом, циклоспорином та даназолом протипоказана (див. розділ «Протипоказання»). Якщо лікування потужними інгібіторами CYP3A4 (препаратами, що збільшують AUC у 5 разів або більше) неможливо уникнути, терапію симвастатином потрібно припинити на час проведення курсу лікування. Застосування симвастатину з деякими іншими менш потужними інгібіторами CYP3A4 (флюконазолом, верапамілом і дилтіаземом) слід проводити з обережністю (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Флюконазол

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

Циклоспорин

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

Даназол

Через ризик розвитку міопатії і рабдоміолізу, що збільшується при супутньому застосуванні даназолу зі симвастатином, таке застосування протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Гемфіброзил

Гемфіброзил збільшує AUC симвастатинової кислоти у 1,9 раза, можливо, через гальмування каскаду реакцій глюкуронідації 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. Супутній прийом цієї комбінації може спричинити підвищення концентрації обох препаратів у плазмі крові. Механізм такої взаємодії дотепер невідомий. При застосуванні симвастатину повідомлялося про поодинокі випадки розвитку рабдоміолізу (включаючи летальні випадки). Якщо вважається за необхідне застосування фузидинової кислоти, лікування симвастатином слід припинити на цей час терапії (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 супутньо з аміодароном.

Блокатори кальцієвих каналів

- *Верапаміл*

Ризик виникнення міопатії і рабдоміолізу збільшується при супутньому застосуванні верапамілу із симвастатином у дозі 40 або 80 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Фармакокінетичні дослідження показали, що одночасне застосування верапамілу призводить до збільшення експозиції симвастатинової кислоти в 2,3 раза, насамперед через пригнічення CYP3A4. Таким чином, доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат супутньо з верапамілом.

- *Дилтіазем*

Ризик виникнення міопатії й рабдоміолізу збільшується при супутньому застосуванні дилтіазему та симвастатину у дозі 80 мг (див. розділ «Особливості застосування»). У фармакокінетичному дослідженні супутній прийом дилтіазему спричиняв зростання експозиції симвастатинової кислоти у 2,7 раза, насамперед через пригнічення CYP3A4. Таким чином, для пацієнтів, які отримують супутнє лікування дилтіаземом, доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу.

- *Амлодипін*

Пацієнти, які приймають амлодипін супутньо із симвастатином, мають підвищений ризик розвитку міопатії. У фармакокінетичному дослідженні супутній прийом амлодипіну спричиняв зростання експозиції симвастатинової кислоти у 1,6 раза. 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» та «Особливості застосування»). Отже для пацієнтів із ГоСГ при одночасному призначенні з ломітапідом доза симвастатину не повинна перевищувати 40 мг на добу.

Помірні інгібітори CYP3A4

Пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, що мають помірний інгібуючий ефект на CYP3A4, супутньо із симвастатином, особливо з вищими дозами симвастатину, мають підвищений ризик появи міопатії (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори транспортного білка OATP1B1

Симвастатинова кислота є субстратом транспортного білка OATP1B1. Супутнє застосування лікарських засобів, які відомі як інгібітори транспортного білка OATP1B1, може призводити до збільшення концентрації симвастатинової кислоти у плазмі крові й 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 у плазмі крові та підвищення ризику розвитку міопатії (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

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

Ніацин (нікотинова кислота)

Рідкісні випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювалися із супутнім прийомом ліпідомодифікувальних доз (≥1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти). У процесі фармакокінетичного дослідження супутній прийом одноразово дози 2 г нікотинової кислоти пролонгованої дії із симвастатином 20 мг привів до помірного підвищення AUC симвастатину і симвастатинової кислоти та показника C_{max} симвастатинової кислоти у плазмі крові.

Тикагрелор

Одночасне застосування тикагрелору з симвастатином підвищує C_{max} симвастатину на 81 % і AUC на 56 %, а симвастатинової кислоти C_{max} — на 64 % і AUC — на 52 %, з деякими індивідуальними випадками збільшення вказаних показників у 2–3 рази. Одночасне застосування тикагрелору з дозами симвастатину, що перевищують 40 мг на добу, може спричинити побічні реакції симвастатину, тому рішення про одночасне застосування препаратів у зазначених дозах слід приймати на основі порівняння ризиків з потенційною користю. Вплив симвастатину на рівень тикагрелору у плазмі крові не спостерігався. Одночасне застосування тикагрелору з дозами симвастатину понад 40 мг не рекомендується.

Грейпфрутовий сік

Сік грейпфрута пригнічує активність цитохрому P4503A4. Вживання великих кількостей (більше 1 л на добу) грейпфрутового соку у поєднанні з прийомом симвастатину може призвести до підвищення дії симвастатинової кислоти у 7 разів. Вживання 240 мл грейпфрутового соку зранку та застосування симвастатину ввечері також призводило до збільшення дії у 1,9 раза. Тому необхідно уникати вживання соку грейпфрута при застосуванні симвастатину.

Колхіцин

При супутньому прийомі колхіцину та симвастатину у хворих на ниркову недостатність спостерігалися випадки виникнення міопатії та рабдоміолізу. За пацієнтами, які приймають таку комбінацію лікарських засобів, рекомендується ретельно наглядати.

Рифампіцин

Оскільки рифампіцин є потужним індуктором CYP3A4, у пацієнтів, які довгий час його приймають (наприклад, терапія туберкульозу), може виникнути втрата ефективності симвастатину. У фармакокінетичному дослідженні у здорових добровольців AUC

симвастатинової кислоти зменшилася на 93 % при супутньому прийомі з рифампіцином.

Вплив симвастатину на фармакокінетику інших лікарських засобів

Симвастатин не чинить пригнічувальної дії на цитохром Р450 3А4. Таким чином очікується, що симвастатин не впливатиме на плазмові концентрації речовин, які метаболізуються за допомогою цитохрому Р450 3А4.

Пероральні антикоагулянти

У двох клінічних дослідженнях, в одному з яких брали участь здорові добровольці, а в іншому – хворі на гіперхолестеринемію, було встановлено, що симвастатин у дозі 2 –40 мг/добу помірно посилює дію кумаринових антикоагулянтів: протромбіновий час, виражений згідно з міжнародним нормалізованим відношенням (МНВ), збільшився з базового значення 1,7 до 1,8 у здорових добровольців і з 2,6 до 3,4 у пацієнтів. Дуже рідко повідомлялося про випадки підвищення МНВ. У пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти, до початку лікування симвастатином необхідно визначити протромбіновий час, а потім досліджувати його протягом початкового періоду лікування з метою виявлення можливих істотних змін протромбінового часу. Після підтвердження стабільності протромбінового часу дослідження проводять через інтервали, рекомендовані для пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти. Якщо дозу симвастатину змінено або його прийом припинено, необхідно знову підтвердити стабільність протромбінового часу. Лікування симвастатином не пов’язувалося з виникненням кровотеч або зі змінами протромбінового часу у пацієнтів, які не приймали антикоагулянтів.

Особливості застосування.

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

Як і у 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 симвастатин, 24747 (приблизно 60 %) з яких були залучені до досліджень із середнім періодом спостереження принаймні 4 роки, частота появи міопатії становила приблизно 0,03 %, 0,08 % та 0,61 % відповідно при дозах 20, 40 та 80 мг на добу. Під час цих досліджень за пацієнтами ретельно спостерігали та були виключені деякі лікарські засоби, що вступали у потенційну взаємодію.

У процесі клінічного дослідження, в якому пацієнти з інфарктом міокарда в анамнезі приймали симвастатин 80 мг на добу (середній період спостереження 6,7 року), частота міопатії становила приблизно 1,0 %, порівняно з 0,02 % для пацієнтів, які приймали 20 мг на добу. Приблизно половина з цих випадків міопатії мала місце протягом першого року лікування.

Частота появи міопатії протягом кожного наступного року лікування становила приблизно 0,1 % (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Побічні та реакції»).

Ризик появи міопатії більший у пацієнтів, які приймають 80 мг симвастатину, порівняно з таким у пацієнтів, які отримують терапію іншими статинами з подібною ефективністю щодо зниження холестерину ЛПНЩ. Тому дозу препарату 80 мг потрібно застосовувати тільки пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень, які не досягли ефекту від лікування нижчими дозами, коли очікується, що користь переважатиме потенційні ризики. Для пацієнтів, які приймають симвастатин 80 мг і яким потрібна супутня терапія, слід застосовувати нижчу дозу симвастатину або інший статин з меншим потенціалом взаємодії з лікарськими засобами (див. нижче «Заходи щодо зниження ризику розвитку міопатії/рабдоміолізу», див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»).

У клінічному дослідженні, в якому пацієнти з високим ризиком серцево-судинних захворювань отримували симвастатин у дозі 40 мг на добу (медіана періоду спостереження становила 3,9 року), частота розвитку міопатії становила приблизно 0,05 % серед пацієнтів не китайської національності (n=7367), порівняно з 0,24 % серед пацієнтів китайської національності (n=5468). Незважаючи на те, що у цьому клінічному дослідженні популяція монголоїдної раси була представлена лише китайською національністю, слід з обережністю застосовувати симвастатин пацієнтам монголоїдної раси і призначати їм найменшу дозу.

У кількох випадках повідомлялося, що статини спричиняють de novo або загострюють уже наявну міастенію гравіс або міастенію очей (див. розділ «Побічні реакції»). У разі загострення симптомів прийом лікарського засобу Вазиліп® слід припинити. Повідомлялося про рецидиви, коли (повторно) вводили той самий або інший статин.

Знижена функція транспортних білків

При зниженій функції транспортних білків печінки сімейства OATP може збільшуватися AUC симвастатинової кислоти і підвищуватися ризик міопатії та рабдоміолізу. Знижена функція може виникнути як результат інгібіції взаємодіючих засобів (наприклад, циклоспорину) 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 AUC 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 (CC), які приймають симвастатин у дозі 80 мг, мають 15 %-й 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 % (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Подібне специфічне генотипування не розповсюджене у клінічній практиці. У разі можливості, перш ніж призначати симвастатин у дозі 80 мг окремим пацієнтам, слід вважати доцільним проведення у них генотипування на наявність алелі C у рамках оцінки співвідношення користь-ризик, і уникати призначення високих доз носіям генотипу CC. Однак відсутність цього гена за результатами генотипування не виключає можливості розвитку міопатії у цих пацієнтів.

Вимірювання креатинкінази

Рівень креатинкінази не слід вимірювати після енергійних фізичних вправ або у разі наявності будь-якої іншої причини підвищення креатинкінази, оскільки це ускладнює тлумачення результатів. При значному підвищенні рівнів креатинкінази на початку (більше ніж у 5 разів порівняно з ВМН) рівні слід повторно виміряти через 5–7 днів для підтвердження результатів.

Перед лікуванням

Усіх пацієнтів, які починають терапію симвастатином, а також пацієнтів, яким було збільшено дозу симвастатину, потрібно попередити про можливість виникнення міопатії та необхідність негайного звернення до лікаря у разі виникнення будь-якого нез'ясованого болю з боку м'язів або м'язової слабкості.

Слід дотримуватися обережності щодо пацієнтів із факторами ризику розвитку рабдоміолізу. Рівень креатинкінази слід виміряти до початку лікування в таких випадках:

· літній вік (вік ≥ 65 років) пацієнта;

· жіноча стать;

· порушення функції нирок;

· неконтрольований гіпотиреоз;

· наявність в особистому або сімейному анамнезі спадкових порушень з боку м'язів;

· наявність в анамнезі токсичного ураження м'язів, спричиненого статином або фібратом;

· 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 розпочинати з обережністю.

При значному початковому підвищенні рівня креатинкінази (більше ніж у 5 разів вище ВМН) лікування не слід розпочинати.

Під час лікування

При виникненні болю, слабкості або спазмів під час прийому пацієнтом статину слід виміряти рівні креатинкінази. Якщо виявлено, що ці рівні, у разі відсутності серйозних фізичних навантажень, значно підвищені (більше ніж у 5 разів перевищують ВМН), лікування слід припинити. Якщо симптоми з боку м'язів є тяжкими та викликають щоденний дискомфорт, навіть якщо рівні креатинкінази менше ніж у 5 разів вище ВМН, то слід розглянути необхідність припинення лікування. Якщо підозрюється міопатія з будь-якої іншої причини, лікування слід припинити.

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

Якщо симптоми зникли та рівні креатинкінази повернулися до норми, слід розглянути

доцільність повторного прийому 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. Фармакодинаміка»). Рекомендовано проводити періодичне визначення рівня креатинкінази, оскільки це допоможе виявити субклінічні випадки міопатії. Однак немає достовірних даних про те, що такий моніторинг здатний запобігти розвитку міопатії.

Терапію симвастатином потрібно тимчасово припинити у пацієнтів за кілька днів до виконання вибірних 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 із ГоСГ при одночасному застосуванні ломітапіду і симвастатину цей ризик зростає.

Застосування симвастатину з інгібіторами CYP3A4, ітраконазолом, кетоконазолом, посаконазолом, вориконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавіром), боцепревіром, телапревіром, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином, нефазодоном та лікарськими засобами, що містять кобіцистат, протипоказано (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо терапію потужними інгібіторами CYP3A4 (препаратами, що збільшують AUC у 5 разів або більше) неможливо відмінити, слід припинити терапію симвастатином на час приймання цих препаратів (та розглянути варіант застосування альтернативного статину). Крім того, слід з обережністю одночасно застосовувати симвастатин з певними менш потужними інгібіторами CYP3A4: флюконазолом, верапамілом, дилтіаземом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати вживання грейпфрутового соку разом із симвастатином.

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 зі системними препаратами, що містять фузидинову

кислоту, або протягом 7 днів після припинення застосування фузидинової кислоти. Якщо застосування системної фузидинової кислоти є необхідним, лікування статинами слід 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 негайно звернутися до лікаря у разі появи у нього 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 під ретельним медичним контролем.

Комбінованого застосування симвастатину в дозах понад 20 мг на добу разом з аміодароном, амлодипіном, верапамілом або дилтіаземом слід уникати (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів із ГоСГ при одночасному застосуванні ломітапіду і симвастатину ризик міопатії зростає (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 ефект на CYP3A4, супутньо зі симвастатином, особливо з високими дозами симвастатину, мають підвищений ризик розвитку міопатії. При супутньому прийомі симвастатину з помірним інгібітором CYP3A4 (препарати, які збільшують AUC у 2–5 разів) може потребуватися коригування дози симвастатину. Для застосування разом з окремими помірними інгібіторами CYP3A4, наприклад дилтіаземом, рекомендується максимальна доза 20 мг симвастатину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Одночасне застосування з інгібіторами BCRP (наприклад, елбасвір і гразопревір) може призвести до підвищення концентрації симвастатину в плазмі крові і підвищення ризику розвитку міопатії, тому коригування дози симвастатину може бути необхідним. Одночасне застосування елбасвіру і гразопревіру зі симвастатином не вивчали, однак добова доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг для пацієнтів, які отримують супутню терапію препаратами, що містять елбасвір або гразопревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Рідкісні випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювались із супутнім прийомом інгібіторів ГМК-КоА-редуктази та ліпідомодифікуючих доз (≥ 1 г на добу) ніацину (нікотинової кислоти); кожен із цих препаратів може спричиняти 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 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 призначають комбіновану терапію симвастатином та ліпідомодифікуючими дозами (≥ 1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти) або препаратами, що містять ніацин, повинні добре зважити потенційну користь та ризики і ретельно спостерігати за пацієнтами на предмет появи

м’язового болю, хворобливості або слабкості в м’язах, 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 китайської національності, які приймали симвастатин в дозі 40 мг або езетиміб/симвастатин в дозі 10/40 мг, порівняно з 0,24 % пацієнтів китайської національності, 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 китайської національності вища, ніж серед пацієнтів не китайської національності, призначати пацієнтам монголоїдної раси одночасний прийом симвастатину та ліпідомодифікуючих доз (≥ 1 г на добу) ніацину (нікотинової кислоти) не рекомендується.

Аципімокс за структурою схожий на ніацин. Незважаючи на те, що аципімокс не досліджували, ризик розвитку токсичного впливу препарату на м’язи не виключений (може бути схожим на такий при прийомі ніацину).

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

Даптоміцин

Повідомляи 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 будь-який із цих препаратів може спричинити міопатію та/або рабдоміоліз при окремому застосуванні. Слід розглянути питання про тимчасове припинення прийому симвастатину у пацієнтів, які приймають даптоміцин, якщо користь від одночасного застосування не перевищує ризик. Необхідно ознайомитися з інформацією про призначення даптоміцину, щоб отримати додаткову інформацію про цю потенційну взаємодію з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази (наприклад, симвастатином) і отримати подальші вказівки щодо моніторингу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на печінку

У клінічних дослідженнях у деяких дорослих пацієнтів, які одержували симвастатин, відзначалося стійке підвищення рівня печінкових ферментів (більше ніж у 3 рази вище ВМН). При відміні препарату активність трансаміназ зазвичай поступово повертається до початкового рівня. Перед початком лікування, а потім відповідно до клінічних показань усім пацієнтам рекомендується проводити функціональні печінкові проби. У пацієнтів, для яких планується підвищити дозу симвастатину до 80 мг на добу, функціональні печінкові проби потрібно проводити до початку титрування, потім через 3 місяці після досягнення дози 80 мг на добу, після чого періодично повторювати (наприклад, 1 раз у півроку) протягом усього першого року лікування. Особливу увагу варто приділяти пацієнтам, у яких підвищений рівень сироваткових трансаміназ. Цим пацієнтам контроль функції печінки слід проводити на початку лікування, а надалі – частіше, ніж зазвичай. У випадках, коли рівень трансаміназ зростає, особливо при стійкому перевищенні в 3 рази від ВМН, препарат потрібно відмінити. Слід зауважити, що аланінамінотрансфераза може виходити з м’язової тканини, тому підвищення аланінамінотрансферази з креатинкіназою може вказувати на міопатію (див. вище «Міопатія/рабдоміоліз»). Рідко повідомлялося про летальну та нелетальну печінкову

недостатність у пацієнтів, які приймали статини, у тому числі симвастатин. При появі серйозного ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемії або жовтяниці під час лікування препаратом слід негайно перервати терапію. Якщо не знайдено альтернативної етіології, не слід знову розпочинати прийом препарату. Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які зловживають алкоголем.

При лікуванні симвастатином, як і іншими гіполіпідемічними засобами, спостерігалося помірне (менше ніж у 3 рази вище ВМН) збільшення активності сироваткових трансаміназ. Ці зміни з'являлися незабаром після початку лікування, часто мали минущий характер, не супроводжувалися жодними симптомами та не вимагали скасування терапії.

Цукровий діабет

Деякі дані вказують на те, що статини як клас підвищують рівень глюкози в крові, у деяких пацієнтів із високим ризиком розвитку цукрового діабету в майбутньому можуть спричинити рівень гіперглікемії, при якому рекомендується розпочинати лікування цукрового діабету. Однак над цим ризиком переважає користь зниження статинами судинного ризику, і тому він не повинен бути причиною для припинення лікування статинами. Потрібно проводити моніторинг стану пацієнтів із ризиком (глюкоза натще 5,6-6,9 ммоль/л, індекс маси тіла > 30 кг/м^2, підвищені тригліцериди, артеріальна гіпертензія), як клінічний, так і біохімічний, відповідно до національних настанов.

Інтерстиціальне захворювання легень

Виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень спостерігалися після прийому деяких статинів, особливо при довготривалому прийомі. Характерними ознаками інтерстиціального захворювання легень можуть бути диспное, непродуктивний кашель, погіршення здоров'я в цілому (втома, втрата маси тіла та гарячка). У разі підозри на розвиток у пацієнта інтерстиціального захворювання легень лікування статинами слід припинити.

Офтальмологічне обстеження

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

Застосування особам літнього віку

Ефективність застосування симвастатину для хворих віком від 65 років під час контрольованих клінічних досліджень оцінювалася щодо зниження рівня загального холестерину та холестерину ЛПНЩ і виявилася такою ж, як і у загальній популяції. Збільшення частоти побічних ефектів не відзначено.

Особливі застереження щодо допоміжних речовин

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам із лактазною недостатністю, галактоземією або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід його застосовувати.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування симвастатину вагітним жінкам протипоказане.

Жодних контрольованих клінічних досліджень з участю вагітних жінок не проводили, безпека застосування наразі не встановлена. Є рідкісні повідомлення про вродженні аномалії після внутрішньоутробного впливу інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази.

Були отримані рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоматкової експозиції до 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 в загальній популяції. Такої кількості випадків вагітності було статистично достатньо для виключення збільшення кількості вроджених аномалій у 2,5 раза та вище порівняно з частотою в загальній популяції.

Хоча немає жодних доказів, що частота випадків вроджених аномалій у нащадків пацієнтів, які приймають симвастатин чи інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, відрізняється від тієї, що спостерігається у загальній популяції, лікування матері симвастатином може зменшити рівень мевалонату, що є прекурсором у синтезі холестерину у плода.

Атеросклероз – це хронічний процес. Відмова від гіполіпідемічних лікарських засобів під час вагітності не повинна значно впливати на результати довготривалого лікування первинної гіперхолестеринемії. Тому симвастатин не слід застосовувати вагітним жінкам та жінкам, які намагаються завагітніти чи підозрюють, що вони вагітні.

Прийом симвастатину слід призупинити на весь термін вагітності або до того часу, поки не буде підтвердження,

що жінка не вагітна. Застосування симвастатину слід призупинити на весь термін вагітності або доки не буде підтвердження, що жінка не вагітна (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає симвастатин або його метаболіти у грудне молоко. Оскільки багато лікарських засобів проникає у грудне молоко і є можливість виникнення серйозних побічних реакцій, жінкам, які приймають симвастатин, слід припинити годування груддю. (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

Клінічних досліджень щодо впливу симвастатину на фертильність людини не проводили. Симвастатин не має впливу на фертильність самців та самок щурів.

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

Симвастатин не має жодного або має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. Однак при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами слід врахувати рідкісні повідомлення про запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Добові дози Вазиліпу® – від 5 мг (застосовувати лікарську форму з відповідним дозуванням) до 80 мг перорально 1 раз на добу, ввечері. Підбір дози Вазиліпу® слід здійснювати з інтервалами не менше ніж 4 тижні до максимальної добової дози 80 мг, що приймається 1 раз на добу, ввечері. Доза 80 мг рекомендується тільки для пацієнтів з тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних ускладнень, які не досягли мети лікування за допомогою нижчих доз, та коли очікується, що користь переважатиме потенційний ризик (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»).

Гіперхолестеринемія

Пацієнту слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої він повинен дотримуватися протягом усього курсу лікування препаратом.

Зазвичай початкова доза становить 10–20 мг на добу, приймати одноразово, ввечері. Для пацієнтів, яким необхідне значне (більше як на 45 %) зниження рівня Х-ЛПНЩ, початкова доза може становити 20–40 мг 1 раз на добу, ввечері. Підбір доз, у разі необхідності, потрібно здійснювати, як викладено вище.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Рекомендована початкова доза Вазиліпу® – 40 мг на добу одноразово ввечері. Препарат слід

застосовувати як доповнення до іншого ліпідознижувального лікування (наприклад, аферезу ЛПНЩ) або якщо таке лікування недоступне.

Для пацієнтів, які одночасно з препаратом Вазиліп® приймають ломітапід, доза препарату 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 Вазиліпу® для пацієнтів із 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 з дієтою та фізкультурою. Підбір доз, у разі необхідності, потрібно здійснювати, як викладено вище.

Супутня терапія

Вазиліп® ефективний у вигляді монотерапії, а також у поєднанні зі секвестрантами жовчних кислот. Дозу слід приймати або не менш як за 2 години до, або не менш як через 4 години після прийому секвестранту жовчних кислот.

Для пацієнтів, які приймають Вазиліп® одночасно з фібратами, крім гемфіброзилу (див. розділ «Протипоказання»), або з фенофібратом, доза препарату не повинна перевищувати 10 мг на добу. Для пацієнтів, які одночасно з препаратом приймають аміодарон, амлодипін, верапаміл або дилтіазем, добова доза Вазиліпу® не повинна перевищувати 20 мг (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Дозування при нирковій недостатності

Для пацієнтів із помірною нирковою недостатністю немає необхідності зміни дозування.

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

Застосування пацієнтам літнього віку

Немає потреби в корегуванні дози.

Застосування дітям та підліткам (10-17 років)

Для дітей та підлітків (хлопці вікової стадії Таннера II і старші та дівчата, у яких принаймні один рік наявний менструальний цикл) віком 10−17 років 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» та «Особливості застосування»). Підбір дози слід проводити з інтервалами в 4 тижні або більше. Досвід застосування препарату дітям препубертатного віку обмежений.

Безпека та ефективність застосування доз понад 40 мг на добу дітям з гетерозиготною

сімейною гіперхолестеринемією не вивчалися. Довгострокова ефективність терапії симвастатином у дитинстві для зниження захворюваності та смертності у дорослому віці не встановлена.

Діти.

Безпеку та ефективність застосування симвастатину для пацієнтів віком 10-17 років із гетерозиготною сімейною гіперліпідемією оцінювали у контрольованому клінічному дослідженні за участю хлопчиків вікової стадії Таннера II та підлітків-дівчат, у яких щонайменше 1 рік тому почалися менструації. Профіль побічних ефектів у пацієнтів, які приймали симвастатин, був подібний до такого у пацієнтів, які приймали плацебо. Дози більше 40 мг не досліджували у цій групі пацієнтів. У дослідженні не було зафіксовано вплив симвастатину на ріст та статевий розвиток підлітків, а також на тривалість менструального циклу у дівчаток (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції»).

Дівчата мають бути проінформовані щодо необхідності контрацепції при застосуванні симвастатину.

Застосування симвастатину не досліджували у пацієнтів віком до 10 років, а також у дівчаток, у яких ще не почалися менструації.

Для пацієнтів віком до 18 років ефективність та безпеку не досліджували протягом періодів лікування тривалістю довше 48 тижнів. Вплив довготривалого застосування на фізичний, інтелектуальний та статевий розвиток невідомий.

Передозування.

На цей час відомо про кілька випадків передозування, максимальна прийнята доза становила 3,6 г; при цьому у жодного з пацієнтів не виявлено специфічних симптомів. Усі пацієнти одужали без ускладнень. У разі передозування необхідно проводити симптоматичні і підтримуючі заходи, оскільки специфічного лікування немає.

Побічні реакції.

Частота нижчезазначених побічних явищ, про які повідомили під час клінічних досліджень та/або у період постмаркетингового застосування, класифікована за оцінкою їхніх рівнів у процесі великих довготривалих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, включаючи HPS та 4S з участю відповідно 20536 та 4444 пацієнтів (див. розділ «Фармакодинаміка»). У HPS відзначалися тільки серйозні побічні явища, а також міалгія, підвищення трансаміназ сироватки та креатинкінази. У 4S записувались усі зазначені нижче побічні явища. 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 явища класифікувались як рідкісні.

У процесі дослідження HPS (див. розділ «Фармакодинаміка») з участю 20536 пацієнтів, які приймали 40 мг/добу симвастатину (n=10269) або плацебо (n=10267), профілі безпеки були

порівнянними у пацієнтів, які приймали симвастатин, та пацієнтів, які приймали плацебо у середньому протягом 5 років дослідження. Рівні припинення участі через побічні ефекти 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. Підвищення трансаміназ (>3 разів вище ВМН, підтверджене повторним аналізом) відбулось у 0,21 % (n=21) пацієнтів, які приймали симвастатин, порівняно з 0,09 % (n=9) пацієнтів, які приймали плацебо.

Категорії частоти побічних явищ: дуже часто (> 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 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.

З боку психіки. *Дуже рідко:* безсоння. *Невідомо:* депресія.

З боку нервової системи. *Рідко:* головний біль, парестезія, запаморочення, периферична нейропатія. *Дуже рідко:* погіршення пам’яті, міастенія гравіс.

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

З боку шлунково-кишкового тракту. *Рідко:* запор, абдомінальний біль, метеоризм, диспепсія, діарея, нудота, блювання; панкреатит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів. *Рідко:* гепатит/жовтяниця. *Дуже рідко:* летальна та нелетальна печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірних тканин. *Рідко:* висипання, свербіж, алопеція. *Дуже рідко:* ліхеноїдний лікарський висип.

З боку скелетно-м’язового апарату та сполучної тканини. *Рідко:* міопатія* (включаючи міозити), рабдоміоліз з нирковою недостатністю або без неї, міалгія, м’язові спазми, судоми, міозити, поліміозити. *Дуже рідко:* розрив м’язів.

* Під час 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).

Невідомо: тендинопатія, іноді ускладнена розривами, (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 крові, які не зникають незважаючи на припинення прийому статинів, ознаками некротичної міопатії на біопсії м’язів без значного запалення, поліпшенням при застосуванні імунодепресивних засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку репродуктивної системи та молочних залоз. Дуже рідко: гінекомастія. *Невідомо:* еректильна дисфункція.

З боку органів зору. *Рідко:* затуманення зору, порушення зору. *Дуже рідко:* очна міастенія.

Загальні розлади та порушення у місці введення. *Рідко:* астенія. Зрідка повідомляли про випадки вираженого синдрому гіперчутливості, що включав деякі з таких проявів: ангіоневротичний набряк, вовчакоподібний синдром, ревматична поліміалгія, дерматоміозит, васкуліт, тромбоцитопенія, еозинофілія, збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), артрит і артралгія, кропив'янка, фотосенсибілізація, гарячка, припливи, задишка та слабкість.

Вплив на результати лабораторних та інструментальних досліджень.

Рідко: збільшення рівня трансаміназ у сироватці крові (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, γ-глутамілтранспептидази) (див. розділ «Особливості застосування. Вплив на печінку»), підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня сироваткової креатинкінази (див. розділ «Особливості застосування»).

При прийомі статинів, включаючи Вазиліп®, повідомляли про підвищення HbA1c та рівнів глюкози сироватки в стані натще.

Були повідомлення про порушення когнітивної функції (наприклад, втрата пам'яті, забудькуватість, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів, включаючи симвастатин. У цілому випадки були несерйозними та оборотними після припинення прийому статину; час до початку появи симптомів (від одного дня до кількох років) та зникнення симптомів (у середньому 3 тижні) був різним.

Додаткові побічні ефекти, які спостерігалися після прийому деяких статинів:

- порушення сну, у тому числі безсоння та нічні жахи;

- статева дисфункція;

- цукровий діабет: частота залежить від наявності/відсутності факторів ризику (рівень глюкози натще ≥ 5,6 ммоль/л, ІМТ >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 вікової стадії II за Таннером і старше 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. Довготривалий вплив на фізичний, розумовий та статевий розвиток невідомий. Немає достатньої кількості даних після одного року лікування (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 10 мг: по 7 таблеток у блістері, по 2 або по 4 блістери у картонній коробці.

Таблетки по 20 мг: по 7 таблеток у блістері, по 2 або по 4, або по 12 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/ KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/ Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.