

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату:**  
**ЗОКОР® ФОРТЕ**  
**(ZOCOR® FORTE)**

**Склад:**

*діюча речовина:* simvastatin;

1 таблетка містить симвастатину 40 мг;

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

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

**Лікарська форма.**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

кольору червоної цегли, овальної форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою; з одного боку маркування MSD 749, з іншого – гладенькі.

**Фармакотерапевтична група.**

Гіполіпідемічні засоби, монокомпонентні. Інгібітор ГМГ-КоА редуктази.

Код АТС С10А А01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

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

*Фармакокінетика*

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

*Абсорбція.* У людини симвастатин добре всмоктується та проходить екстенсивний первинний печінковий метаболізм. Виділення в печінку залежить від кровотоку в печінці. Печінка є первинним центром дії активної форми. Було виявлено, що доступність бета-гідроксикислоти до системного кровообігу після пероральної дози симвастатину становить менше 5 % дози. Максимальна концентрація активних інгібіторів у плазмі досягається приблизно через 1-2 години після прийому симвастатину. Супутній прийом їжі не впливає на абсорбцію.

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

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

*Виведення.* Симвастатин є субстратом СYP3A4 (див. розділ «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Найбільшими метаболітами симвастатину, представленими в плазмі людини, є бета-гідроксикислота та чотири додаткові активні метаболіти. Після введення людині

пероральної дози радіоактивного симвастатину за 96 годин 60 % міченого препарату було виділено у випорожненнях і 13 % – у сечі. Виявлена у випорожненнях кількість представляє еквівалентний абсорбований лікарський препарат, що виділяється з жовчу, а також неабсорбований лікарський препарат. Після внутрішньовенної ін'єкції метаболіту бета-гідроксикислоти його період напіввиведення становить у середньому 1,9 години. У формі інгібіторів з сечею виводиться в середньому тільки 0,3 % дози. Симвастатинова кислота активно захоплюється гепатоцитами за допомогою переносника OATP1B1.

### *Поліморфізм SLCO1B1*

У носіїв алеліс.521T>C гену SLCO1B1 спостерігається зменшена активність білка OATP1B1. Середня експозиція (AUC) головного активного метаболіту – симвастатинової кислоти – становить 120 % у гетерозиготних носіїв (СТ) алелі С і 221 % у гомозиготних (СС) носіїв, у порівнянні з пацієнтами, які мають найпоширеніший генотип (ТТ). Алель С у європейській популяції зустрічається з частотою 18 %, при цьому гомозиготний генотип СС виявляють з частотою 1,5 %. У пацієнтів з поліморфізмом гену SLCO1B1 існує ризик підвищеної експозиції симвастатинової кислоти, що може збільшувати ризик розвитку рабдоміолізу (див. розділ «Особливості застосування»).

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

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

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

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

#### ***Протипоказання.***

- Гіперчутливість до симвастатину або будь-якої складової препарату.
- Захворювання печінки в активній фазі або незрозумілі та стійкі підвищення рівнів трансаміназ сироватки
- Вагітність та період годування груддю (див. розділ «Особливості застосування»).
- Супутній прийом потужних інгібіторів СYP3A4 (препаратів, що збільшують AUC приблизно в 5 разів або більше, таких як ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавір), боцепревір, телапревір, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин та нефазодон (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)
- Супутній прийом гемфіброзилу, циклоспорину або даназолу.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження взаємодії проводились тільки за участю дорослих

#### ***Фармакодинамічна взаємодія***

*Взаємодії з ліпідознижувачами лікарськими засобами, які при прийомі окремо можуть спричинити міопатію.* Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, підвищується під час супутнього прийому з фібратами. Крім того, існує фармакокінетична взаємодія з гемфіброзілом, яка призводить до підвищення рівня симвастатину в плазмі (див. нижче Фармакокінетична взаємодія розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»). При супутньому прийомі симвастатину та фенофібрату немає жодного доказу того, що ризик міопатії перевищує суму індивідуальних ризиків кожного окремого препарату. Немає достатніх даних фармакопостереження та фармакокінетичних даних про інші фібрати. Іноді випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювалися з супутнім прийомом симвастатину з ліпідомодифікуючими дозами ( $\geq 1$  г /день) ніацину (див. розділ «Особливості застосування»).

#### ***Фармакокінетична взаємодія***

Нижче в таблиці узагальнено рекомендації щодо призначення препаратів взаємодії (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування»). Взаємодія з іншими лікарськими засобами, що асоціюється з підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу

Препарати взаємодії	Відповідні рекомендації
Потужні інгібітори СYP3A4, наприклад: Ітраконазол, Кетоконазол, Посаконазол, Воріконазол, Еритроміцин, Кларитроміцин, Телітроміцин, Інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавір), Боцепревір, Телапревір, Нефазодон, Циклоспорин, Даназол, Гемфіброзил	Протипоказані при прийомі симвастатину
Інші фібрати (за винятком фенофібрату)	Не перевищувати 10 мг симвастатину на добу
Фузидинова кислота	Не рекомендується з симвастатином
Аміодарон, Амлодипін, Верапаміл, Дилтіазем	Не перевищувати 20 мг симвастатину на добу
Грейпфрутовий сік	При прийомі симвастатину уникати споживання грейпфрутового соку

#### *Ефекти інших лікарських засобів на симвастатин*

**Взаємодія з інгібіторами СYP3A4.** Симвастатин – це субстрат цитохрому P450 3A4. Потужні інгібітори цитохрому P450 3A4 збільшують ризик міопатії та рабдоміолізу шляхом підвищення концентрації інгібуючої активності ГМГ-КоА-редуктази в плазмі крові під час терапії симвастатином. До таких інгібіторів належать ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, воріконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавір), боцепревір, талапревір та нефазодон. Супутній прийом ітраконазолу призвів до підвищення більше ніж у 10 разів експозиції до симвастатинової кислоти (активного метаболіту бета-гідроксикислоти). Телітроміцин призвів до 11-кратного підвищення експозиції до симвастатинової кислоти. Комбінація з ітраконазолом, кетоконазолом, посаконазолом, воріконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавіром), боцепревіром, талапревіром, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином та нефазодоном протипоказана, а також з гемфіброзілом, циклоспорином та даназолом (див. розділ «Протипоказання»). Якщо терапію потужними інгібіторами СYP3A4 (препаратами, що збільшують АUC приблизно в 5 разів або більше) неможливо відмінити, слід призупинити терапію симвастатином на час прийому даних препаратів. Слід з обережністю проводити комбінування симвастатину з певними менш потужними інгібіторами СYP3A4: флюконазолом, верапамілом або дилтіаземом (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

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

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

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

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

**Фузидинова кислота.** Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, може підвищуватися під час супутнього прийому системної фузидинової кислоти та статинів. Супутній прийом цієї комбінації може спричинити підвищення концентрації обох препаратів у плазмі. Механізм такої взаємодії (фармакодинаміка або фармакокінетика, або обидва механізми) на даний час невідомий. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи летальні випадки) у пацієнтів, які приймали цю комбінацію. Якщо вважається за необхідне

застосування фузидинової кислоти, на цей час лікування симвастатином слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

*Аміодарон.* Ризик міопатії та рабдоміолізу підвищується під час супутнього прийому симвастатину з аміодароном (див. розділ «Особливості застосування»). У ході клінічного дослідження про міопатію повідомили 6 % пацієнтів, які приймали симвастатин 80 мг та аміодарон. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей 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 ході фармакокінетичного дослідження супутній прийом з верапамілом призвів до 2,3-кратного збільшення експозиції до симвастатинової кислоти, насамперед, частково через пригнічення СYP3A4. 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 з симвастатином 80 мг (див. розділ «Особливості застосування»). У ході фармакокінетичного дослідження супутній прийом з дилтіаземом призвів до 2,7-кратного підвищення експозиції до симвастатинової кислоти насамперед, частково через пригнічення СYP3A4. 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 з симвастатином, мають підвищений ризик розвитку міопатії. У ході фармакокінетичного дослідження супутній прийом з амлодипіном призвів до 1,6-кратного збільшення експозиції до симвастатинової кислоти. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат супутньо з амлодипіном

*Помірні інгібітори СYP3A4.* Пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, марковані як такі, що мають помірний інгібуючий ефект на СYP3A4, супутньо з симвастатином, особливо з вищими дозами симвастатину, можуть мати підвищений ризик появи міопатії (див. розділ «Особливості застосування»).

*Інгібітори білка-переносника OATP1B1:* Симвастатнова кислота є субстратом білка-переносника OATP1B1. Супутнє призначення лікарських засобів, які відомі як інгібітори білка-переносника OATP1B1, може призводити до збільшення концентрації симвастатинової кислоти у плазмі крові і до підвищення ризику розвитку міопатії.

*Ніацин (нікотинова кислота).* Рідкісні випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювалися з супутнім прийомом з ліпідомодифікуючими дозами ( $\geq 1$  г/день) ніацину (нікотинової кислоти). У ході фармакокінетичного дослідження супутній прийом однократно дози 2 г нікотинової кислоти пролонгованої дії з симвастатином 20 мг призвів до помірного підвищення AUC симвастатину та симвастатинової кислоти та концентрацій  $C_{max}$  симвастатинової кислоти в плазмі.

*Сік грейпфрута.* Сік грейпфрута містить один або більше компонентів, які інгібують СYP3A4 і можуть підвищити концентрацію в плазмі крові препаратів, які метаболізуються під впливом СYP3A4. Збільшення активності інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази після стандартного вживання 250 мл соку на день є мінімальним (становить приблизно 13 % інгібуючої активності відносно ГМГ-КоА-редуктази в плазмі крові і вимірюється площею під кривою «концентрація-час») і не має клінічного значення. Проте споживання великого об'єму соку значно підвищує рівень інгібуючої активності відносно ГМГ-КоА-редуктази в плазмі крові, у зв'язку з цим необхідно уникати вживання соку грейпфрута при застосуванні симвастатину (див. розділ «Особливості застосування», Міопатія/рабдоміоліз).

*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 СYP3A4, у пацієнтів, які проходять довготривалу терапію рифампіцином (наприклад, при лікуванні туберкульозу), можлива втрата ефективності симвастатину. У ході фармакокінетичного дослідження за участю здорових добровольців площа під кривою «концентрація-час» (AUC) для симвастатинової кислоти зменшилась на 93 % при супутньому введенні рифампіцину.

*Вплив симвастатину на фармакокінетику інших лікарських засобів.* Симвастатин не має інгібуючого впливу на цитохром P450 3A4 тому не очікують, що симвастатин впливатиме на концентрації в плазмі речовин, що метаболізуються за участю цитохрому P450 3A4.

*Пероральні антикоагулянти.* Під час двох клінічних досліджень, одне з яких проводилося за участю здорових добровольців, а інше-за участю пацієнтів з гіперхолестеринемією, симвастатин у дозі 20-40 мг на день дещо підвищував ефект кумаринових антикоагулянтів: протромбіновий час, що визначався як міжнародне нормалізоване співвідношення, зростав у здорових добровольців від вихідного показника 1,7 до 1,8, а у пацієнтів з гіперхолестеринемією – від 2,6 до 3,4. Дуже рідко повідомляли про підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення. У пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти, протромбіновий час потрібно визначати до початку терапії симвастатином, а також досить часто на початку лікування, щоб пересвідчитися, що не відбувалося жодної значної зміни протромбінованого часу. Як тільки досягається стабільний рівень протромбінового часу, його подальший контроль варто проводити з інтервалами, що зазвичай рекомендуються для пацієнтів, які одержують терапію кумариновими антикоагулянтами. При зміні дозування або припиненні прийому симвастатину також необхідно проводити контроль протромбінового часу. Терапія симвастатином не асоціюється з кровотечею або змінами протромбінового часу у пацієнтів, які не приймали антикоагулянти.

### ***Особливості застосування.***

*Міопатія/рабдоміоліз.* Симвастатин, 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 10 разів вище верхньої межі норми. Міопатія іноді набуває форми рабдоміолізу, з або без гострої ниркової недостатності, обумовленої міоглобінурією; дуже рідко визначалися летальні випадки. Ризик міопатії збільшується за рахунок високих рівнів інгібуючої активності щодо ГМГ-КоА-редуктази в плазмі крові. Як і у випадку з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу залежить від дози препарату. В базі даних клінічних досліджень, в яких 41413 пацієнтів приймали Зоко<sup>®</sup> Форте, 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/день. Під час цих досліджень за пацієнтами ретельно спостерігали та були виключені деякі лікарські засоби, що вступали у взаємодію. В ході клінічного дослідження, в якому пацієнти з інфарктом міокарду в анамнезі приймали Зоко<sup>®</sup> Форте 80 мг/день (середній період спостереження 6,7 років), частота міопатії становила приблизно 1,0%, порівняно з 0,02% для пацієнтів, які приймали 20 мг/день. 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. розділ «Побічні реакції», «Фармакологічні властивості»). Ризик появи міопатії більший у пацієнтів, які приймають 80 мг симвастатину, порівняно з таким у пацієнтів, які отримують терапію, засновану на інших статинах з подібною ефективністю щодо зниження холестерину ЛПНЩ. Тому дозу препарату Зоко<sup>®</sup> Форте 80 мг потрібно застосовувати тільки пацієнтам з тяжкою гіперхолестеринемією та з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень, які не досягли ефекту лікування на нижчих дозах, та коли очікується, що користь переважатиме потенційні ризики. Для пацієнтів, які приймають симвастатин 80 мг і яким потрібен препарат взаємодії, слід застосовувати нижчу дозу симвастатину або альтернативний оснований на статині режим з меншим потенціалом взаємодії з іншими лікарськими засобами (див. нижче Заходи для зниження ризику появи міопатії, спричинена взаємодією з іншими лікарськими засобами).

### ***Знижена функція білків-переносників***

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

У пацієнтів, які несуть алель гену SLCO1B1 (c.521T>C), що кодує менш активний білок OATP1B1, відзначається збільшена системна експозиція симвастатинової кислоти і підвищений ризик міопатії. Без прив'язки до генетичного тестування ризик розвитку міопатії, пов'язаної з високими дозами (80 мг) симвастатину, становить, в цілому, приблизно 1 %. Результати дослідження SEARCH показують, що гомозиготні носії алелі С (яких позначають як CC), які приймають симвастатин у дозі 80 мг, мають 15 %-й

ризик розвитку міопатії протягом року, тоді як і ризик у гетерозиготних носіїв алелі С (СТ) становить 1,5 %. Відповідний показник ризику у пацієнтів з найбільш розповсюдженим генотипом (ТТ) становить 0,3 % (див. розділ 5.2). Подібне специфічне генотипування не розповсюджене у клінічній практиці. За можливості, перш ніж призначати симвастатин в дозі 80 мг окремим пацієнтам, слід вважати доцільним проведення у них генотипування на наявність алелі С в рамках оцінки співвідношення користь-ризик, і уникати призначення високих доз тим, хто виявиться носієм генотипу СС. Однак відсутність цього гену за результатами генотипування не виключає можливості розвитку міопатії у цих пацієнтів.

Вимірювання креатинкінази. Рівень креатинкінази не слід вимірювати після енергійних фізичних вправ або за наявності будь-якої ймовірної альтернативної причини підвищення креатинкінази, оскільки це ускладнює тлумачення наявних значень. При значному підвищенні рівнів креатинкінази на початку (більше ніж 5-кратне порівнянно з верхньою межею норми) рівні слід повторно виміряти через 5-7 днів для підтвердження результатів.

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

- літній вік (вік  $\geq$  65 років);
- жіноча стать;
- порушення функції нирок;
- неконтрольований гіпотиреоз;
- наявність в особистому або сімейному анамнезі спадкових порушень з боку м'язів;
- наявність в анамнезі м'язової токсичності, спричиненої статинами або фібратами;
- зловживання спиртним.

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

Під час лікування. При виникненні болю, слабкості або спазмів під час прийому пацієнтом статину, слід виміряти рівні креатинкінази. Якщо виявлено, що ці рівні, за відсутності серйозних фізичних навантажень, значно підвищені (більше ніж у 5 разів вище верхньої межі норми), 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 верхньої межі норми, то слід розглянути необхідність припинення лікування. Якщо підозрюється міопатія з будь-якої іншої причини, лікування слід припинити. Якщо симптоми зникли та рівні креатинкінази повернулись до норми, слід розглянути повторний прийом того ж статину або альтернативного статину у низькій дозі та під ретельним контролем Вищий відсоток міопатії спостерігався у пацієнтів, яким збільшували дозу до 80 мг. Рекомендовано проводити періодичне визначення рівня креатинкінази, оскільки це допоможе виявити субклінічні випадки міопатії. Однак немає достовірних даних про те, що такий моніторинг здатний запобігти розвитку міопатії. Терапію симвастатином потрібно тимчасово припинити у пацієнтів за кілька днів до виконання виборних великих оперативних втручань, а також після медичних або хірургічних втручань.

Заходи для зниження ризику розвитку міопатії, спричиненої взаємодією з іншими лікарськими засобами (також див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу значно збільшується при супутньому застосуванні симвастатину з потужними інгібіторами СYP3A4, такими як ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавір), боцепревір, теллапревір, нефазодон, а також з гемфіброзілом, циклоспорином та даназолом. Застосування цих лікарських засобів протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу також збільшується при супутньому застосуванні аміодарону, амлодипіну, верапамілу або дилтіазему з певними дозами симвастатину (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Ризик розвитку міопатії, включаючи рабдоміоліз, може збільшитися при супутньому

застосуванні фузидинової кислоти зі статинами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Відповідно, щодо інгібіторів СYP3A4, застосування симвастатину з ітраконазолом, кетоконазолом, посаконазолом, вориконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавіром), боцепревіром, телапревіром, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином та нефазодоном протипоказано (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо терапію потужними інгібіторами СYP3A4 (препаратами, що збільшують АUC приблизно в 5 разів або більше) неможливо відмінити, слід припинити терапію симвастатином на час приймання даних препаратів (та розглянути варіант застосування альтернативного статину). Більше того, слід з обережністю одночасно застосовувати симвастатин з певними менш потужними інгібіторами СYP3A4: флюконазолом, верапамілом, дилтіаземом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). 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. розділ «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід з обережністю призначати фенофібрат з симвастатином, оскільки кожен з цих препаратів може спричинити міопатію, якщо приймається окремо. Симвастатин не слід приймати одночасно з фузидиновою кислотою. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи декілька летальних випадків) у пацієнтів, які приймали цю комбінацію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам, для яких застосування системної фузидинової кислоти є життєво важливим, лікування статином слід припинити на час лікування фузидиновою кислотою. Пацієнту слід порекомендувати негайно звернутись до лікаря у разі появи у нього будь-яких симптомів слабкості в м'язах, болю або хворобливості. Терапію статином можна відновити через сім днів після прийому останньої дози фузидинової кислоти. У виняткових випадках, коли необхідне довготривале системне лікування фузидиновою кислотою, наприклад, для лікування тяжких інфекцій, необхідність супутнього прийому симвастатину та фузидинової кислоти потрібно розглядати тільки у кожному окремому випадку та під ретельним медичним спостереженням. Комбінованого застосування симвастатину в дозах понад 20 мг на добу разом з аміодароном, амлодипіном, верапамілом або дилтіаземом слід уникати (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, марковані як такі, що мають помірний інгібуючий ефект на СYP3A4, супутньо з симвастатином, особливо з високими дозами симвастатину, можуть мати підвищений ризик розвитку міопатії. При супутньому прийомі симвастатину з помірним інгібітором СYP3A4 (препаратами, які збільшують АUC приблизно в 2-5 разів) може знадобитись коригування дози симвастатину. Для певних помірних інгібіторів СYP3A4, наприклад, дилтіазему, рекомендується максимальна доза 20 мг симвастатину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Рідкісні випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювались із супутнім прийомом інгібіторів ГМК-КоА редуктази та ліпомодифікуючих доз ( $\geq 1$  г/день) ніацину (нікотинової кислоти); кожен з цих препаратів може викликати міопатію, якщо приймається окремо. Лікарі, які розглядають варіант комбінованої терапії симвастатину з ліпомодифікуючими дозами ( $\geq 1$  г/день) ніацину (нікотинової кислоти) або препаратами, що містять ніацин, повинні уважно зважити потенційну користь та ризики, та повинні ретельно спостерігати за пацієнтами на предмет появи будь-яких проявів та симптомів болю в м'язах, хворобливості або слабкості, зокрема протягом перших місяців терапії, та при збільшенні дози будь-якого з цих лікарських препаратів. Проміжний аналіз поточного дослідження клінічних результатів незалежного комітету з моніторингу безпеки визначив більшу, ніж очікувалось, частоту розвитку міопатії у пацієнтів китайської національності, які приймали симвастатин 40 мг та нікотинову кислоту/ларопірант 2000 мг/40 мг. Тому слід з обережністю лікувати пацієнтів китайської національності симвастатином (зокрема дозами 40 мг або вище) супутньо з ліпомодифікуючими дозами ( $\geq 1$  г/день) ніацину (нікотинової кислоти) або препаратами, що містять ніацин. Оскільки ризик міопатії при прийомі статинів залежить від дози, пацієнтам китайської національності не рекомендується застосування симвастатину 80 мг з ліпомодифікуючими дозами ( $\geq 1$  г/день) ніацину (нікотинової кислоти) або препаратами, що містять ніацин. Невідомо, чи існує підвищений ризик міопатії у інших пацієнтів азійського походження, які приймають симвастатин супутньо з ліпомодифікуючими дозами ( $\geq 1$  г/день) ніацину (нікотинової кислоти) або препаратами, що містять ніацин.

Вплив на печінку. У ході клінічних досліджень у декількох дорослих пацієнтів, які одержували симвастатин,

відзначалося стійке підвищення рівня трансаміназ сироватки ( $y > 3$  рази вище верхньої границі норми) При перерві в прийомі симвастатину або відміні препарату у цих пацієнтів активність трансаміназ звичайно поступово верталася до вихідного рівня. Перед початком лікування, а потім відповідно до клінічних показань усім пацієнтам рекомендується проводити функціональні печінкові проби. Пацієнтам, у яких планується підвищити дозу симвастатину до 80 мг на добу, додаткові функціональні печінкові проби слід проводити до початку титрації, потім через 3 місяці після досягнення дози 80 мг на добу, після чого періодично повторювати (наприклад 1 раз на півроку) протягом першого року лікування. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам, у яких підвищився рівень сироваткових трансаміназ. Цим пацієнтам контроль функції печінки слід повторити негайно та частіше проводити надалі. У разі, коли рівень трансаміназ наростає, особливо при стійкому перевищенні в 3 рази верхньої границі норми, препарат необхідно відмінити. Слід зауважити, що аланінамінотрансфераза може виходити з м'язової тканини, тому підвищення аланінамінотрансферази з креатинкіназою може вказувати на міопатію (див. вище Міопатія/рабдоміоліз) У постмаркетинговий період рідко повідомлялося про фатальну та нефатальну печінкову недостатність у пацієнтів, які приймали статини, у тому числі симвастатин. При появі серйозного ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемії або жовтяниці під час лікування препаратом Зокор® Форте слід негайно перервати терапію. Якщо не знайдено альтернативної етіології, не слід знову розпочинати прийом препарату Зокор® Форте. Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які зловживають спиртним. При лікуванні симвастатином, як і іншими ліпідознижувальними засобами, повідомлялося про помірне (менше ніж у 3 рази вище верхньої границі норми) 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.** Певні докази вказують на те, що статини як клас підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів з високим ризиком розвитку цукрового діабету в майбутньому можуть спричинити рівень гіперглікемії, при якому рекомендується розпочинати лікування цукрового діабету. Однак над таким ризиком переважає користь зниження статинами судинного ризику, і тому він не повинен бути причиною для припинення лікування статинами. Пацієнтів з ризиком (глюкоза натще 5,6-6,9 ммоль/л, індекс маси тіла  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, підвищені тригліцериди, артеріальна гіпертензія) потрібно монітувати 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 явища»). Відповідні прояви можуть включати диспное, непродуктивний кашель та погіршення загального стану здоров'я (втома, втрата маси тіла та лихоманка). 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 довго-тривалих клінічних випробувань не вказують на існування шкідливого впливу симвастатину на кришталик ока людини.

**Застосування пацієнтам літнього віку.** Ефективність застосування симвастатину для лікування хворих віком понад 65 років, які отримували його під час контрольованих клінічних досліджень, оцінювалась відносно зниження рівнів загального та холестерину ЛПНЩ і виявлялась такою ж, як і для популяції загалом. Збільшення частоти побічних ефектів, які б виявлялись клінічно або за лабораторними показниками, не відмічено. Препарат містить лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими розладами непереносимості галактози, лактазної недостатності Лаппа або синдромом глюкозно-галактозної мальабсорбції не повинні приймати цей препарат.

**Застосування у період вагітності і годування груддю.**

**Вагітність.** Зокор® протипоказаний вагітним. (див. розділ «Протипоказання»).

Безпека застосування препарату у вагітних не встановлена. Не було проведено жодних контрольованих клінічних досліджень симвастатину за участю вагітних. Були отримані рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоматкової експозиції до інгібіторів ГМК-КоА-редуктази. Однак, аналіз приблизно 200 вагітних, за якими спостерігали проспективно і в яких протягом першого триместру була експозиція до препарату Зокор® Форте або іншого подібного інгібітору ГМК-КоА-редуктази, частота вроджених аномалій була порівнянною з такою в загальній популяції. Такої кількості випадків вагітності було



статистично достатньо для виключення збільшення кількості вроджених аномалій в 2,5 раза та вище порівняно до частоти в загальній популяції. Хоча немає жодного доказу того, що частота появи вроджених аномалій у нащадків пацієнтів, які приймали Зокор<sup>®</sup> Форте або інший подібний інгібітор ГМК-КоА-редуктази, відрізняється від тієї, що спостерігається в загальній популяції, лікування матері препаратом Зокор<sup>®</sup> може знизити у плода рівень мевалонату, який є прекурсором біосинтезу холестерину. Атеросклероз є хронічним процесом, і зазвичай припинення прийому ліпідознижувальних засобів під час вагітності має незначно впливати на віддалений ризик, пов'язаний з первинною гіперхолестеринемією. З цих причин Зокор<sup>®</sup> Форте не можна призначати вагітним, а також жінкам, які намагаються завагітніти або є підозра, що вони вагітні. Зокор<sup>®</sup> Форте слід призупинити на весь термін вагітності або доти, доки не буде підтвердження, що жінка не вагітна (див. розділ «Протипоказання»).

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

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

#### **Спосіб застосування та дози.**

Діапазон дозування Зокору<sup>®</sup> – від 5 до 80 мг перорально один раз на добу ввечері. Підбір дози Зокору<sup>®</sup> Форте, за потреби, слід здійснювати з інтервалами не менше ніж 4 тижні до максимальної добової дози 80 мг, що приймається один раз на добу ввечері. Доза 80 мг рекомендується тільки для пацієнтів з тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних ускладнень, які не досягли цілей лікування нижчими дозами, та коли очікується, що користь переважатиме потенційні ризики (див. розділ «Особливості застосування», «Фармакодинаміка»).

**Гіперхолестеринемія.** Пацієнту слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої він повинен дотримуватися протягом усього курсу лікування Зокором<sup>®</sup> Форте. Звичайно початкова доза становить 10-20 мг на добу, яка приймається одноразово, ввечері. Для пацієнтів, яким необхідне значне (більше як на 45 %) зниження рівня ХС-ЛПНЩ, початкова доза може становити 20-40 мг один раз на добу ввечері. Підбір доз, за необхідності, потрібно здійснювати способом, викладеним вище.

**Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія.** Виходячи з результатів контрольованого клінічного дослідження, рекомендована початкова доза Зокору<sup>®</sup> - 40 мг на добу одноразово ввечері. Зокор<sup>®</sup> Форте слід застосовувати як доповнення до іншого ліпідознижувального лікування (наприклад аферезу у ЛПНЩ) або якщо таке лікування недоступне.

**Серцево-судинна профілактика.** Звичайна доза Зокору<sup>®</sup> Форте для пацієнтів з високим ризиком розвитку ІХС (у поєднанні з гіперліпідемією або без неї) становить 20-40 мг на добу одноразово ввечері. Медикаментозну терапію можна почати одночасно із дієтою та фізкультурою. Підбір доз, за необхідності, потрібно здійснювати способом, викладеним вище.

**Супутня терапія.** Зокор<sup>®</sup> Форте ефективний як монотерапія, а також у комбінації із секвестрантами жовчних кислот. Дозу слід приймати або за > 2 години до, або через > 4 години після прийому секвестранту жовчних кислот. Для пацієнтів, які приймають Зокор<sup>®</sup> Форте одночасно з фібратами, крім гемфіброзилу (див. розділ «Протипоказання»), або з фенофібратом, доза препарату Зокор<sup>®</sup> Форте не повинна перевищувати 10 мг/день. Для пацієнтів, які одночасно з препаратом Зокор<sup>®</sup> Форте приймають аміодарон, амлодипін, верапаміл або дилтіазем, добова доза Зокору<sup>®</sup> Форте не повинна перевищувати 20 мг (див. розділи «Особливості застосування», та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

**Дозування при нирковій недостатності.** У пацієнтів з помірною нирковою недостатністю немає необхідності зміни дозування. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл /хв) слід ретельно зважити доцільність призначення препарату у дозі 10 мг на добу та, якщо таке дозування вважається необхідним, препарат слід призначати з обережністю.

Застосування літнім пацієнтам. Немає потреби в корегуванні дози.

Застосування дітям та підліткам (10-17 років) Для дітей та підлітків (хлопці вікової стадії Таннера II та старші та дівчата, у яких, принаймні один рік присутній менструальний цикл) віком 10-17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією рекомендована звичайна початкова доза становить 10 мг один раз на добу ввечері. До початку лікування симвастатином дітям та підліткам слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої слід дотримуватися під час лікування симвастатином. Рекомендовані дози – 10-40 мг на добу; максимальна рекомендована доза становить 40 мг на добу. Дозу слід підбирати індивідуально, згідно з метою лікування, за рекомендаціями лікування в педіатрії (див. розділ «Особливості застосування», «Фармакодинаміка»). Підбір дози слід проводити з інтервалами в 4 тижні або більше. Досвід застосування препарату Зоко<sup>®</sup> Форте дітям препубертатного віку обмежений.

### ***Діти.***

Безпеку та ефективність симвастатину для пацієнтів віком 10 – 17 років з гетерозиготною сімейною гіперліпідемією оцінювали в ході контрольованого клінічного дослідження за участю хлопців вікової стадії Таннера II та старших і дівчат, у яких принаймні один рік присутній менструальний цикл. Профіль побічних ефектів у пацієнтів, які приймали симвастатин, загалом був подібний до такого у пацієнтів, які приймали плацебо. **Дози понад 40 мг не досліджувалися у даної групи пацієнтів.** У цьому дослідженні не було зафіксовано вплив симвастатину на ріст та статевий розвиток дітей, а також на тривалість менструального циклу в дівчаток (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції», ). Дівчаток слід проконсультувати щодо наявних методів контрацепції при застосуванні симвастатину (див. розділ «Протипоказання», «Застосування у період вагітності і годування груддю») Для пацієнтів віком до 18 років ефективність та безпеку не досліджували протягом періодів лікування тривалістю довше 48 тижнів; віддалені ефекти на фізичний, розумовий та статевий розвиток невідомі. 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 становилася 6 г. Всі пацієнти одужали без наслідків. Не існує специфічного лікування передозування. У разі передозування слід застосовувати симптоматичні та підтримуючі заходи.

### ***Побічні реакції.***

Частота нижчезазначених побічних явищ, про які повідомили під час клінічних досліджень та/або в період постмаркетингового застосування, класифікована за оцінкою їхніх рівнів у ході великих довготривалих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, включаючи HPS та 4S за участю відповідно 20536 та 4444 пацієнтів. У HPS відмічались тільки серйозні побічні явища, а також міалгія, підвищення трансаміназ сироватки та креатинкінази. У 4S записувались усі зазначені нижче побічні явища. Якщо в ході цих досліджень рівні при прийомі симвастатину були нижчі або подібні до тих, що і при прийомі плацебо, та були подібні спонтанні повідомлення про явища, які мали обґрунтований причинний зв'язок, ці побічні явища класифікувались як рідкісні. В ході дослідження HPS за участю 20536 пацієнтів, які приймали 40 мг /день препарату Зокор<sup>®</sup> Форте (n = 10269) або плацебо (n = 10267), профілі безпеки були порівнянними у пацієнтів, які приймали Зокор<sup>®</sup> Форте, та пацієнтів, які приймали плацебо в середньому протягом 5 років дослідження. Рівні припинення участі через побічні ефекти були порівнянними (4,8 % у пацієнтів, які приймали Зокор<sup>®</sup> 40 мг, та 5,1 % у пацієнтів, які приймали плацебо). Частота міопатії становила < 0,1 % у пацієнтів, які приймали Зокор<sup>®</sup> Форте. Підвищення трансаміназ (>3 разів вище верхньої межі норми, підтвержене повторним аналізом) відбулось у 0,21 % (n = 21) пацієнтів, які приймали Зокор<sup>®</sup> Форте, 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), невідомо (не можна підрахувати за наявними даними).

Порушення з боку крові та лімфатичної системи Рідко: анемія.

Психічні порушення Дуже рідко: безсоння. Невідомо: депресія.

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

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

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

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

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин*Рідко*: висип, свербіж, алопеція.

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

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

*Невідомо*: еректильна дисфункція.

Загальні порушення та порушення умов прийому*Рідко*: астенія. Зрідка повідомляли про синдром гіперчутливості, який включав деякі з таких проявів: ангіоневротичний набряк, вовчакоподібний синдром, ревматична поліміалгія, дерматоміозит, васкуліт, тромбоцитопенія, еозинофілія, підвищена ШОЕ, артрит та артралгія, кропив'янка, світлочутливість, гарячка, припливи, диспное та слабкість.

За дослідженнями.

*Рідко*: підвищення рівнів сироваткових трансаміназ (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази і гамаглутамілтранспептидази) (див. розділ «Особливості застосування» Вплив на печінку); підвищення рівня лужної фосфатази; підвищення рівнів сироваткової креатинкінази (див. розділ «Особливості застосування»). При прийомі статинів, включаючи Зокор® Форте, повідомляли про підвищення HbA1c та рівнів глюкози сироватки в стані натще

У ході постмаркетингового періоду зрідка були повідомлення про порушення когнітивної функції (наприклад втрата пам'яті, забудькуватість, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів, включаючи симвастатин. У цілому, випадки були несерйозними 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.

Дуже рідко спостерігалися випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ), аутоімунної міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів. ІОНМ характеризується слабкістю проксимальних м'язів і підвищенням рівня креатинкінази в сироватці, які не зникають незважаючи на припинення прийому статинів, ознаками некротизуючої міопатії на біопсії м'язів без значного запалення, поліпшенням при застосуванні імунодепресивних засобів (див. розділ «Особливості застосування» Міопатія/рабдоміоліз). При прийомі деяких статинів повідомляли про такі додаткові побічні явища:

- розлади сну, включаючи нічні кошмари;
- статева дисфункція;
- цукровий діабет: частота появи залежатиме від наявності або відсутності факторів ризику (рівень глюкози крові натще  $\geq 5,6$  ммоль/л, індекс маси тіла  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

Діти та підлітки (віком 10-17 років)

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

**Термін придатності.** 2 роки.

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

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці, при температурі не вище 30°C.

**Упаковка.**

Блістер, що містить 14 таблеток. Картонна коробка, що містить 1 або 2 блістери.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands

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

Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди /  
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem the Netherlands