

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

СИМВАСТАТ (SIMVASTAT)

Склад:

діюча речовина: симвастатин;

1 таблетка містить симвастатину 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини: лактоза безводна, крохмаль прежелатинізований, целюлоза мікрोकристалічна, тальк, магнію стеарат, бутилгідроксіанізол (Е 320); склад оболонки: гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (Е 171), тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору з рискою з одного боку.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статины) являють собою антиліпідемічні агенти, які конкурентно пригнічують ГМГ-КоА-редуктазу, фермент, який має каталітичну дію на конверсію ГМГ-КоА- редуктази у мевалонову кислоту, ранній попередник холестерину.

Симвастатин являє собою синтетичний агент для зниження рівня ліпідів у крові, який походить від продукту ферментації гриба *Aspergillus terreus*.

Після прийому внутрішньо симвастатин, що є неактивним лактоном, гідролізується в печінці з утворенням відповідного бета-гідроксикислотного похідного, що має високу інгібуючу активність щодо ГМГ-КоА-редуктази (3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази) – ферменту, що каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонат, початкову та найбільш значущу стадію біосинтезу холестерину.

Доведено, що симвастатин знижує нормальні та підвищені рівні холестерину ліпопротеїнів низкої щільності (ХС ЛПНЩ).

ЛПНЩ утворюється з ліпопротеїдну дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та катаболізується головним чином рецепторами з високою спорідненістю до ЛПНЩ. Механізм ЛПНЩ-знижувального ефекту симвастатину може складатись як зі зниження концентрації холестерину ЛПДНЩ, так і зі стимуляції рецепторів ЛПНЩ, призводячи до зменшеного продукування та збільшеного катаболізму холестерину ЛПНЩ. Рівні аполіпропротеїну В також значно падають під час лікування симвастатином. Крім того, симвастатин помітно збільшує холестерин ЛПВЩ та знижує рівень тригліцеридів у плазмі крові. В результаті цих змін знижується співвідношення загального холестерину до холестерину ЛПВЩ та холестерину ЛПНЩ до холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ)

Симвастатин знижує ризик загальної летальності та ризик коронарної летальності, летальності від ішемічної хвороби серця (ІХС), а також ризик великих коронарних подій, знижує ризик розвитку інсульту і настання інфаркту міокарда. Симвастатин у пацієнтів з цукровим діабетом знижує ризик розвитку макросудинних ускладнень.

Симвастатин виявився ефективним для зниження рівнів холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів та аполіпропротеїну у плазмі крові у випадку гетерозиготної сімейної гіперліпідемії та зниження рівнів холестерину ЛПНЩ при комбінованій (змішаній) гіперліпідемії.

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 у плазмі крові людини дуже мала.

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

Абсорбція

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

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

Розподіл

Зв'язування симвастатину та його активного метаболіту з білками плазми крові 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 крові людини, є бета-гідроксикислота та чотири додаткові активні метаболіти. Після введення людині пероральної дози радіоактивного симвастатину за 96 годин 60 % міченого препарату було виділено у випорожненнях і 13 % – у сечі. Виявлена у випорожненнях кількість представляє еквівалентний абсорбований лікарський препарат, що виділяється з жовчю, 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.

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 летальності 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 крові.
- Вагітність і період годування груддю (див. розділ «Особливості застосування»).
- Супутній прийом потужних інгібіторів СYP3A4 (препаратів, що збільшують АУС 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.

Фармакодинамічна взаємодія

Взаємодії з ліпідознижувальними 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 крові (див. нижче та 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 (≥ 1 г/добу) 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 Кетоназол Посаконазол Вориконазол Еритроміцин Кларитроміцин Телітроміцин Інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавір) Боцепревір Телапревір Нефазодон Циклоспорин Даназол Гемфіброзіл	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 підвищують ризик міопатії та рабдоміолізу шляхом підвищення концентрації інгібуючої активності ГМГ-КоА-редуктази в плазмі крові під час терапії симвастатином. До таких інгібіторів належать ітраконазол, кетоназол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавір), боцепревір, талапревір та нефазодон. Супутній прийом ітраконазолу призвів до підвищення більш 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, кетоназолом, посаконазолом, вориконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази

(наприклад нелфінавіром), боцепревіром, телапревіром, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином та нефазодоном протипоказана, а також з гемфіброзілом, циклоспорином та даназолом (див. розділ «Протипоказання»). Якщо терапію потужними інгібіторами СYP3A4 (препаратами, що збільшують AUC приблизно в 5 разів або більше) неможливо відмінити, слід призупинити терапію симвастатином на час приймання даних препаратів. Слід з обережністю проводити комбінування симвастатину з певними менш потужними інгібіторами СYP3A4: флуконазолом, верапамілом або дилтіаземом (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Флуконазол

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

Циклоспорин

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

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 AUC симвастатинової кислоти в 1,9 раза, можливо, через пригнічення шляху глюкуронідації (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 крові. 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, лікування симвастатином слід припинити на час лікування фузидиновою кислотою (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»).

Ніацин (нікотинова кислота)

Рідкісні випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювалися з супутнім прийомом з ліпідомодифікуючими дозами (\geq 1 г/добу) ніацину. У ході фармакокінетичного дослідження супутній прийом однократно дози 2 г нікотинової кислоти пролонгованої дії з симвастатином

20 мг призвів до помірного підвищення АUC симвастатину та симвастатинової кислоти та концентрацій C_{max} симвастатинової кислоти в плазмі крові.

Сік грейпфрута

Сік грейпфрута містить один або більше компонентів, які інгібують СYP3A4 і можуть підвищити концентрацію у 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 з 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 у плазмі крові речовин, що метаболізуються з участю цитохрому P450 3A4.

Пероральні антикоагулянти

Під час двох клінічних досліджень, одне з яких проводилося з участю здорових добровольців, а інше – з участю пацієнтів з гіперхолестеринемією, симвастатин у дозі 20-40 мг на добу дещо підвищував ефект кумаринових антикоагулянтів: протромбіновий час, що визначався як міжнародне нормалізоване співвідношення, зростав у здорових добровольців від початкового 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, зумовленої 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.

У пацієнтів з інфарктом міокарду в анамнезі, які приймали симвастатин 80 мг/добу, частота міопатії становила приблизно 1,0 %, порівняно з 0,02 % для пацієнтів, які приймали 20 мг/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. розділ «Побічні реакції», «Фармакологічні властивості»).

Ризик появи міопатії більший у пацієнтів, які приймають 80 мг симвастатину, порівняно з таким у пацієнтів, які отримують інші основані на статині терапії з подібною ефективністю щодо зниження холестерину ЛПНЩ. Тому дозу 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, спричиненої взаємодією з іншими лікарськими засобами).

Вимірювання креатинкінази

Рівень креатинкінази не слід вимірювати після енергійних фізичних вправ або при наявності будь-якої імовірної альтернативної причини підвищення креатинкінази, оскільки це ускладнює тлумачення наявних значень. При значному підвищенні рівнів креатинкінази на початку (більш ніж 5-кратне порівнянно з верхньою межею норми) 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-яких м'язових болів 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 статином або фібратом; зловживання спиртним.

У таких ситуаціях ризик лікування слід розглядати відносно можливої користі, а також рекомендується клінічний моніторинг. Якщо раніше у пацієнта було порушення з боку м'язів при прийомі фібрату або статину, лікування іншим засобом цього класу потрібно починати з обережністю.

При значному початковому підвищенні рівнів креатинкінази (більш 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, при відсутності серйозних фізичних навантажень, значно підвищені (більш ніж у 5 разів вище верхньої межі норми), лікування слід припинити. Якщо симптоми з боку м'язів є тяжкими та спричиняють щоденний дискомфорт, навіть якщо рівні креатинкінази менш 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 (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 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, телапревір, 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: флуконазолом, верапамілом, дилтіаземом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати супутнього прийому грейпфрутового соку та симвастатину.

Застосування симвастатину з гемфіброзілом 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 приймати його 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 звернутися 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 (препарати, які збільшують АUC приблизно в

2-5 разів) може знадобитися 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 ліпідомодифікуючих доз (≥ 1 г/добу) ніацину; кожен з цих препаратів може спричинити міопатію, якщо приймається окремо.

Лікарі, які розглядають варіант комбінованої терапії симвастатину з ліпідомодифікуючими дозами (≥ 1 г/добу) ніацину або препаратами, що містять ніацин, повинні уважно зважити потенційну користь та ризики, та ретельно спостерігати за пацієнтами на предмет появи будь-яких проявів та симптомів болю у 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/ларопіпрант 2000 мг/40 мг. Тому слід з обережністю лікувати пацієнтів китайської національності симвастатином (зокрема дозами 40 мг або вище) супутньо з ліпідомодифікуючими дозами

(≥ 1 г/добу) ніацину або препаратами, що містять ніацин. Оскільки ризик міопатії при прийомі статинів залежить від дози, пацієнтам китайської національності не рекомендується застосування симвастатину 80 мг з ліпідомодифікуючими дозами (≥ 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 ліпідомодифікуючими дозами (≥ 1 г/добу) ніацину або препаратами, що містять ніацин.

Вплив на печінку

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 межі 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 летальну та нелетальну печінкову недостатність у пацієнтів, які приймали статини, у тому числі симвастатин. При появі серйозного ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемії або жовтяниці під час лікування симвастатином 80 мг слід негайно перервати терапію. Якщо не знайдено альтернативної етіології, не слід знову розпочинати прийом симвастатину 80 мг.

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які зловживають спиртним.

При лікуванні симвастатином, як і іншими ліпідознижувальними засобами, повідомлялося про помірне (менш ніж у 3 рази вище верхньої межі 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/м² підвищені тригліцериди, артеріальна гіпертензія) потрібно моніторувати як клінічно, так і біохімічно відповідно до національних настанов.

Інтерстиціальна хвороба легень

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

Офтальмологічне обстеження

У разі відсутності будь-якого медикаментозного лікування збільшення площі помутніння кришталика вважається наслідком процесу старіння. Відомі на даний час 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 відзначено.

Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими розладами непереносимості галактози, лактазної недостатності Лаппа або синдромом глюкозно-галактозної мальабсорбції не слід приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Симвастатин протипоказаний вагітним (див. розділ «Протипоказання»).

Безпека застосування препарату вагітним не встановлена. Не було проведено жодних контрольованих клінічних досліджень симвастатину з участю вагітних.

Хоча немає жодного доказу того, що частота появи вроджених аномалій у нащадків пацієнтів, які приймали симвастатин або інший подібний інгібітор ГМК-КоА-редуктази, відрізняється від тієї, що спостерігається в загальній популяції, лікування матері симвастатином може зменшити у плода рівень мевалонату, який є прекурсором біосинтезу холестерину. Атеросклероз є хронічним процесом, і зазвичай припинення прийому ліпідознижувальних засобів у період вагітності має незначно впливати на віддалений ризик, пов'язаний з первинною гіперхолестеринемією. З цих причин симвастатин не можна призначати вагітним, а також жінкам, які намагаються завагітніти або є підозра, що вони вагітні. Прийом симвастатину слід призупинити на весь термін вагітності або поки не буде підтвердження, що жінка не вагітна (див. розділ «Протипоказання»).

Годування груддю

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

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

Симвастатин не впливає або впливає дуже несуттєво на здатність керувати автомобілем та роботу з іншими механізмами. Отже, якщо передбачається керування автомобілем або робота з механізмами, то слід брати до уваги, що повідомлення про можливе запаморочення траплялися дуже рідко.

Спосіб застосування та дози.

Діапазон дозування Симвастату – від 5 до 80 мг перорально 1 раз на добу ввечері. Підбір дози Симвастату у разі потреби слід здійснювати з інтервалами не менш 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 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 Симвастатом.

Звичайно початкова доза становить 10-20 мг на добу, яку слід приймати одноразово, ввечері. Для пацієнтів, яким необхідне значне (більш як на 45 %) зниження рівня ХС ЛПНЩ, початкова доза може становити 20-40 мг 1 раз на добу ввечері. Підбір доз у разі необхідності потрібно здійснювати способом, викладеним вище.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Виходячи з результатів контрольованого клінічного дослідження, рекомендована початкова доза Симвастату – 40 мг на добу одноразово ввечері. Симвастат слід застосовувати як доповнення до іншого ліпідознижувального лікування (наприклад аферезу у ЛПНЩ) або якщо таке лікування недоступне.

Серцево-судинна профілактика

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

Супутня терапія

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

Дозування при нирковій недостатності

Для пацієнтів з 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 та, 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 та старші і 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 Симвастат 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 з 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 досліджували 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 ефекти», «Фармакологічні властивості»).

Дівчаток слід проконсультувати щодо наявних методів контрацепції при застосуванні симвастатину (див. розділ «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або 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 досліджували у пацієнтів віком до 10 років, у дітей препубертатного віку, а також у дівчаток, у яких ще не почалися менструації.

Передозування.

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

Побічні реакції.

Загалом Симвастат добре переноситься.

Повідомлялося про побічні реакції, наведені нижче.

З боку крові та лімфатичної системи:

анемія.

Психічні порушення:

безсоння; депресія.

З боку нервової системи:

головний біль, парестезія, запаморочення, периферична невропатія; порушення пам'яті.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення:

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

З боку шлунково-кишкового тракту:

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

Гепатобіліарні порушення:

гепатит/жовтяниця; летальна та нелетальна печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

висипання, свербіж, алопеція.

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

міопатія (включаючи міозит), рабдоміоліз з або без гострої ниркової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»), міалгія, м'язові спазми; тендинопатія, іноді ускладнена розривом.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

еректильна дисфункція.

Загальні порушення та порушення умов прийому:

астенія.

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

Повідомлялося про підвищення рівнів сироваткових трансаміназ (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази і гаммаглутамілтранспептидази) (див. розділ «Особливості застосування», «Вплив на печінку»); підвищення рівня лужної фосфатази; підвищення рівнів сироваткової креатинкінази (див. розділ «Особливості застосування»).

При прийомі статинів, включаючи симвастатин, повідомляли про підвищення HbA1c та рівнів глюкози сироватки крові 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. В цілому випадки були несерйозними та оборотними після припинення прийому статину; час до початку появи симптомів (від 1 доби 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 креатинкенази в сироватці крові, 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; статеві дисфункції; цукровий діабет: частота появи залежатиме від наявності або відсутності факторів ризику (рівень глюкози крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л, індекс маси тіла > 30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

Діти та підлітки (віком 10-17 років)

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», «Фармакологічні властивості»).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

«Хемофарм» АД/«Hemofarm» AD.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Белградський шлях б/н, 26300, м. Вршац, Сербія/Beogradskiput bb, 26300, Vrsac, Serbia