

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
18.10.18 № 1877  
Регістраційне посвідчення  
№ UA/16951/01/01  
UA/16951/01/02

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу

**СИМВАСТАТИН САНДОЗ<sup>®</sup>**  
**(SIMVASTATIN SANDOZ<sup>®</sup>)**

**Склад:**

*діюча речовина:* simvastatin;

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

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

\* - міститься тільки в таблетках з дозуванням 20 мг.

\*\* - компоненти випаровуються в процесі виробництва.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

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

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

**Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби, монокомпонентні. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази.

Код АТХ: С10А А01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії

Симвастатин – гіпоглікемічна речовина, яку отримують з продукту ферментації *Aspergillus terreus*. Після прийому внутрішньо симвастатин, що є неактивним лактоном, гідролізується в печінці з утворенням відповідного бета-гідроксикислотного похідного, що має високу інгібуючу активність щодо ГМГ-КоА-редуктази (3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази) – ферменту, що каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонат, початкову та найбільш значущу стадію біосинтезу холестерину. Симвастатин знижує нормальні та підвищені рівні холестерину ліпопротеїнів низької 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 симвастатину може складатись як зі зниження концентрації ХС ЛПДНЦ, так і зі стимуляції рецепторів ЛПНЦ, призводячи до зменшеного продукування та збільшеного катаболізму холестерину ЛПНЦ. Рівні аполіпропротеїну В також значно падають під час лікування симвастатином. Крім того, симвастатин 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 CYP3A4 (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 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.

Симвастатинова кислота активно захоплюється гепатоцитами за допомогою переносника OATP1B1.

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

### *Поліморфізм SLCO1B1.*

У носіїв алелі c.521T>C 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, у порівнянні з пацієнтами, які мають найпоширеніший генотип (TT). Алель C у європейській популяції зустрічається з частотою 18 %, при цьому гомозиготний генотип CC 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 діючої речовини або до будь-яких компонентів препарату.
- Захворювання печінки в активній фазі або незрозуміле та стійке підвищення рівнів трансаміназ сироватки.
- Вагітність і період годування груддю (див. також розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- 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 і лікарських засобів, які містять кобіцистат (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Супутній прийом гемфіброзилу, циклоспорину або даназолу (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Пацієнтам з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які отримують ломітапід і симвастатин в дозах більше 40 мг (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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

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

#### ***Фармакодинамічна взаємодія***

*Взаємодії з ліпідознижувальними лікарськими засобами, які при прийомі окремо можуть спричинити міопатію.* Крім того, спостерігається фармакокінетична взаємодія з гемфіброзілом, що призводить до збільшення рівнів симвастатину в плазмі крові (див. підрозділ «Фармакокінетична взаємодія» нижче та розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Щодо комбінації симвастатину і фенофібрату, то немає підтверджень того, що ризик міопатії перевищує суму індивідуальних ризиків кожного препарату. Стосовно інших фібратів адекватні дані фармаконагляду і фармакокінетичних досліджень відсутні.

Іноді випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювалися з супутнім прийомом симвастатину з ліпідомодифікуючими дозами ( $\geq 1$  г/день) ніацину (див. розділ «Особливості застосування»).

#### ***Фармакокінетична взаємодія***

Рекомендації щодо одночасного призначення лікарських засобів, що взаємодіють з симвастатином, узагальнено в таблиці нижче (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 CYP3A4, наприклад: ітраконазол, кетоназол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавір), боцепревір, талапревір, нефазодон, кобіцистат, циклоспорин, даназол, гемфіброзил	Протипоказані при прийомі симвастатину
Інші фібрати (за винятком фенофібрату)	Не перевищувати 10 мг симвастатину на добу
Фузидинова кислота	Не рекомендується з симвастатином
Ніацин (нікотинова кислота) ( $\geq 1$ г/день)	Не рекомендується призначати разом із симвастатином пацієнтам-азіатам
Аміодарон, амлодипін, верапаміл, дилтіазем, елбасвір, гразопревір	Не перевищувати 20 мг симвастатину на добу
Ломітапід	Пацієнтам з Г <sub>0</sub> СГ симвастатин призначають у дозі не вище 40 мг на добу.
Грейпфрутовий сік	При прийомі симвастатину уникати споживання грейпфрутового соку

*Ефекти інших лікарських засобів на симвастатин.*

**Взаємодія з інгібіторами CYP3A4.** Симвастатин – це субстрат цитохрому P450 3A4. Потужні інгібітори цитохрому P450 3A4 збільшують ризик міопатії та рабдоміолізу 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, нефазодон та лікарські засоби, що містять кобіцистат. Супутній прийом ітраконазолу призводив до підвищення більше ніж у 10 разів експозиції симвастатинової кислоти (активного метаболіту бета-гідроксикислоти). Телітроміцин призвів до 11-кратного підвищення експозиції симвастатинової кислоти. Комбінація з ітраконазолом, кетоназолом, посаконазолом, вориконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавіром), боцепревіром, талапревіром, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином та нефазодоном та лікарськими засобами, що містять кобіцистат, протипоказана, а також з гемфіброзілом, циклоспорином та даназолом (див. розділ «Протипоказання»).

Якщо терапію потужними інгібіторами CYP3A4 (препаратами, що збільшують AUC приблизно в 5 разів або більше) неможливо відмінити, слід призупинити терапію симвастатином (та розглянути варіант застосування альтернативного статину) протягом такої терапії. Слід з обережністю комбінувати симвастатин з іншими менш потужними інгібіторами CYP3A4: 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 AUC інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Збільшення AUC для симвастатину відбувається, насамперед, частково через пригнічення CYP3A4 та/або білка OATP1B1.

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

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

*Фузидинова кислота.* Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статины), в т.ч. симвастатин не слід застосовувати одночасно з системними препаратами фузидинової кислоти. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи летальні випадки) у пацієнтів, які приймали системні препарати фузидинової кислоти в комбінації зі статинами. Якщо вважається за необхідне застосування системних препаратів фузидинової кислоти, лікування препаратом Симвастатин Сандоз® слід припинити. Пацієнту слід порекомендувати негайно звернутись до лікаря у разі появи у нього таких ознак, як слабкість м'язів, біль у м'язах або чутливість м'язів.

Лікування статинами можна відновити через сім днів після прийому останньої дози фузидинової кислоти. У виняткових випадках, коли необхідне довготривале системне лікування фузидиновою кислотою, необхідність супутнього прийому симвастатину та фузидинової кислоти потрібно розглядати тільки у кожному окремому випадку та під ретельним медичним спостереженням.

*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 CYP3A4. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат супутньо з верапамілом.

- *Дилтіазем.* Ризик міопатії та рабдоміолізу підвищується під час супутнього прийому дилтіазему 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 CYP3A4. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат супутньо з дилтіаземом.

- *Амлодипін.* Пацієнти, які приймають амлодипін супутньо 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.

- *Ломітапід.* Ризик міопатії та рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні ломітапиду та симвастатину. Отже, для пацієнтів з ГоСГ при одночасному призначенні з ломітапідом доза симвастатину має не перевищувати 40 мг на добу.

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

*Інгібітори білка-переносника OATP1B1.* Симвастатинова кислота є субстратом білка-переносника OATP1B1. Супутнє призначення лікарських засобів, які відомі як інгібітори білка-переносника OATP1B1, може призводити до збільшення концентрації симвастатинової кислоти у плазмі крові і до підвищення ризику розвитку міопатії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

*Інгібітори білка резистентності раку молочної залози (BCRP)*

Одночасне застосування з інгібіторами BCRP (включаючи лікарські засоби, які містять елбасвір або гразопревір) може привести до підвищення концентрації симвастатину в плазмі і підвищення

ризик розвитку міопатії (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

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

*Колхіцин.* Були повідомлення про міопатію та рабдоміоліз при супутньому прийомі колхіцину та симвастатину у пацієнтів з нирковою недостатністю. Рекомендується ретельний клінічний моніторинг пацієнтів, які приймають цю комбінацію.

*Рифампіцин.* Оскільки рифампіцин є потужним стимулятором CYP3A4, у пацієнтів, які проходять довготривалу терапію рифампіцином (наприклад, при лікуванні туберкульозу), можлива втрата ефективності симвастатину. У 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.* У двох клінічних дослідженнях, в одному з яких брали участь здорові добровольці, а в іншому – хворі з гіперхолестеринемією, симвастатин у дозах 20-40 мг/добу помірно збільшував ефект кумаринових антикоагулянтів: протромбіновий час, який визначали як міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), зростав з початкового значення 1,7 до 1,8 і з 2,6 до 3,4 у здорових добровольців та хворих відповідно. У дуже рідкісних випадках спостерігалися підвищені показники МНС. У хворих, які лікуються кумариновими антикоагулянтами, слід перевіряти протромбіновий час перед початком терапії симвастатином і досить часто – на початку терапії, щоб упевнитись у відсутності значущої зміни цього показника. Після досягнення стабілізації протромбінового часу його можна перевіряти через інтервали часу, які зазвичай рекомендуються для хворих, що лікуються кумариновими антикоагулянтами. При зміні дози або при відміні симвастатину цю процедуру необхідно повторити. Під час терапії симвастатином у пацієнтів, які не приймають антикоагулянти, не спостерігалося кровотеч або зміни протромбінового часу.

## **Особливості застосування.**

### *Міопатія/рабдоміоліз.*

Симвастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, може спричинити міопатію, що проявляється у вигляді м'язового болю, хворобливості або слабкості та супроводжується зростанням активності креатинкінази більш ніж у десять разів вище верхньої межі норми (ВМН). Міопатія іноді набуває форми рабдоміолізу, з або без гострої ниркової недостатності, обумовленої міоглобінурією; дуже рідко визначалися летальні випадки. Ризик міопатії збільшується за рахунок високих рівнів 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. Ризик появи міопатії більший у пацієнтів, які приймають 80 мг симвастатину, порівняно з таким у пацієнтів, які отримують терапію, засновану на інших статинах з подібною ефективністю щодо зниження холестерину ЛПНЩ. Тому дозу симвастатину 80 мг потрібно застосовувати тільки пацієнтам 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 статин режим з меншим потенціалом взаємодії з іншими лікарськими засобами (див. нижче «Заходи для зниження ризику появи міопатії, спричиненої взаємодією з іншими лікарськими засобами», «Протипоказання», «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід з обережністю застосовувати симвастатин пацієнтам азіатам і призначати їм найменшу дозу.

*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 СС), які приймають симвастатин у дозі 80 мг, мають 15 %-й ризик розвитку міопатії протягом року, тоді як ризик у гетерозиготних носіїв алелі С (СТ) становить 1,5 %. Відповідний показник ризику у пацієнтів з найбільш розповсюдженим генотипом (ТТ) становить 0,3 %. 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 порівняно з ВМН) 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 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 вихідному підвищенні рівнів креатинкінази (більше ніж у 5 разів ВМН) лікування не слід розпочинати.

*Під час лікування.* При виникненні болю, слабкості або спазмів під час прийому пацієнтом статину, слід виміряти рівні креатинкінази. Якщо виявлено, що ці рівні, за відсутності серйозних фізичних навантажень, значно підвищені ( $>$  5 разів ВМН), лікування слід припинити. Якщо

симптоми з боку м'язів є тяжкими та викликають шоденний дискомфорт, навіть якщо рівні креатинкінази < 5 разів ВМН, то можна розглянути можливість припинення лікування. Якщо підозрюється міопатія з будь-якої іншої причини, лікування слід припинити. Дуже рідко спостерігалися випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії (ІОНМ), аутоімунної міопатії під час або після лікування статинами, пов'язаної із застосуванням статинів. ІОНМ клінічно характеризується стійкою слабкістю проксимальних м'язів і підвищенням рівня креатинкінази в сироватці, які не зникають незважаючи на припинення прийому статинів (див. розділ «Побічні реакції»). 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, телапревір, нефазодон, лікарськими засобами, що містять кобіцистат, 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, збільшується при супутньому застосуванні фузидинової кислоти зі статинами. У пацієнтів з ГоСГ при одночасному застосуванні ломітапіду і симвастатину цей ризик зростає (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Таким чином, застосування симвастатину з інгібіторами СYP3A4, 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 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 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. Симвастатин не слід приймати одночасно з системними препаратами, що містять фузидинову кислоту, або протягом 7 днів після припинення застосування фузидинової кислоти. Якщо застосування фузидинової кислоти є необхідним, лікування статинами має бути припинено на весь період прийому фузидинової кислоти. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи декілька летальних випадків) у пацієнтів, які приймали комбінацію фузидинової кислоти і статинів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнту слід порекомендувати негайно звернутись до лікаря у разі появи у нього симптомів слабкості або болю



у м'язах, болю або хворобливості. Терапію статинами 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. У пацієнтів з ГоСГ при одночасному застосуванні ломітапіду і симвастатину ризик міопатії зростає (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 AUC приблизно в 2-5 разів) може потребуватися коригування дози симвастатину. У разі супутнього застосування певних помірних інгібіторів СYP3A4, наприклад дилтіазему, рекомендується максимальна доза 40 мг симвастатину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Симвастатин є субстратом ефлюксного переносника білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Одночасне застосування з інгібіторами BCRP (наприклад, елбасвір і grazопревір) може призвести до підвищення концентрації симвастатину в плазмі і підвищення ризику розвитку міопатії; залежно від призначеної дози інгібіторів BCRP, необхідно взяти до уваги коригування дози симвастатину. Одночасне застосування елбасвіру і grazопревіру із симвастатином не вивчалось, однак **добова доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг у пацієнтів, які отримують супутню терапію препаратами, що містять елбасвір або grazопревір** (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 ( $\geq 1$  г/день) ніацину (нікотинової кислоти); кожен з цих препаратів може викликати міопатію.

У клінічному дослідженні (медіана періоду спостереження становила 3,9 року), в якому брали участь пацієнти з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань і з добре контрольованим рівнем холестерину ЛПНЩ на фоні прийому симвастатину в дозі 40 мг/день разом з езетимібом в дозі 10 мг або без нього, додаткова користь для серцево-судинної системи при додаванні ліпідомодифікуючих доз ( $\geq 1$  г/день) ніацину (нікотинової кислоти) не відзначалася. Лікарі, які розглядають варіант комбінованої терапії симвастатину з ліпідомодифікуючими дозами ( $\geq 1$  г/день) ніацину (нікотинової кислоти) або препаратами, що містять ніацин, повинні добре зважити потенційну користь та ризики. Потрібно ретельно спостерігати за пацієнтами на предмет появи болю в м'язах, хворобливості або слабкості, зокрема протягом перших місяців терапії, та при збільшенні дози будь-якого з цих лікарських препаратів.

У дослідженні частота розвитку міопатії становила приблизно 0,24% серед пацієнтів-китайців, які приймали симвастатин в дозі 40 мг або езетиміб/симвастатин в дозі 10/40 мг, у порівнянні з 0,24% пацієнтів-китайців, яким призначали симвастатин в дозі 40 мг або езетиміб/симвастатин в дозі 10/40 мг разом із комбінованим препаратом модифікованого вивільнення нікотинової кислоти/ларопіранту 2000 мг/40 мг. Незважаючи на те, що у цьому клінічному дослідженні азіатська популяція була представлена лише китайцями, оскільки частота розвитку міопатії серед пацієнтів-китайців вище, ніж серед пацієнтів-некитайців, призначати пацієнтам-азіатам одночасний прийом симвастатину та ліпідомодифікуючих доз ( $\geq 1$  г/день) ніацину (нікотинової кислоти) не рекомендується.

Аципімокс за структурою схожий на ніацин. Незважаючи на те, що аципімокс не досліджувався, ризик розвитку м'язових токсичних ефектів на фоні прийому цього препарату не виключений.

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 ліпідомодифікуючими 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 ліпідомодифікуючими 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 ліпідомодифікуючими 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 ВМН). 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 титрування, потім через 3 місяці після досягнення дози 80 мг на добу, після чого періодично повторювати (наприклад, 1 раз на півроку) протягом першого року лікування. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам, у яких підвищився рівень сироваткових трансаміназ. Цим пацієнтам контроль функції печінки слід повторити негайно та частіше проводити надалі. У разі, коли рівень трансаміназ наростає, особливо при стійкому перевищенні в 3 ВМН, 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 симвастатином слід негайно перервати терапію. Якщо не знайдено альтернативної етіології, не слід знову розпочинати прийом симвастатину. Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які зловживають спиртним. При лікуванні симвастатином, як і іншими ліпідознижувальними засобами, повідомлялося про помірне ( $< 3$  ВМН) збільшення активності сироваткових трансаміназ. Ці зміни з'являлися незабаром після початку лікування, часто мали мінущий характер, не супроводжувалися будь-якими симптомами та не потребували відміни терапії.

#### *Цукровий діабет.*

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. Стан пацієнтів з ризиком розвитку цукрового діабету (глюкоза натще 5,6-6,9 ммоль/л, індекс маси тіла  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, підвищені тригліцериди, артеріальна гіпертензія) потрібно контролювати як клінічно, так і біохімічно відповідно до національних настанов.

#### *Інтерстиціальна хвороба легень.*

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

#### *Офтальмологічне обстеження.*

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

#### *Застосування пацієнтам літнього віку.*

Ефективність застосування симвастатину для лікування хворих віком 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.

#### *Гіпертригліцеридемія*

Симвастатин знижує рівні тригліцеридів лише помірно. Його не слід призначати, якщо гіпертригліцеридемія є основним порушенням. Це також стосується гіперліпідемії типу I, IV та V. Препарат містить лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими розладами непереносимості галактози, лактазної недостатності Лаппа або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні приймати цей препарат.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

**Вагітність.** Симвастатин Сандоз<sup>®</sup> протипоказаний вагітним (див. розділ «Протипоказання»). Безпека застосування препарату у вагітних не встановлена. Не було проведено жодних контрольованих клінічних досліджень симвастатину за участю вагітних. Були отримані рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоматкової експозиції до інгібіторів ГМК-КоА-редуктази. Хоча немає жодного доказу того, що частота появи вроджених аномалій у нащадків пацієнтів, які приймали симвастатин або інший подібний інгібітор ГМК-КоА-редуктази, відрізняється від тієї, що спостерігається в загальній популяції, лікування матері препаратом Симвастатин Сандоз<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 симвастатин не можна призначати вагітним, а також жінкам, які намагаються завагітніти або є підозра, що вони вагітні. Застосування симвастатину слід призупинити на весь термін вагітності або доти, доки не буде підтвердження, що жінка не вагітна (див. розділ «Протипоказання»).

**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 Симвастатин Сандоз<sup>®</sup>, слід утриматись від годування груддю (див. "Протипоказання").

#### **Фертильність**

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

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

Симвастатин Сандоз<sup>®</sup> 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 – від 5 до 80 мг перорально один раз на добу ввечері. До початку лікування пацієнту слід призначити стандартну гіпохолестеринову дієту, якої необхідно дотримуватися під час лікування. Підбір дози, за потреби, слід здійснювати з інтервалами не менше ніж 4 тижні до максимальної добової дози 80 мг. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, слід ковтати цілими, не розжовуючи, зазвичай, ввечері разом з їжею. 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. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

Через підвищений ризик розвитку міопатії, в т.ч. рабдоміолізу, дозу 80 мг призначають лише

пацієнтам, які постійно приймають дозу 80 мг симвастатину без жодних ознак м'язової токсичності.

Через цей ризик пацієнтам, у яких не досягнуте достатнє зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності при дозі 40 мг, не слід приймати дозу 80 мг симвастатину, але їм слід перейти на альтернативний, оснований на зниженні рівня холестерину ЛПНЩ, режим, що призводить до більшого зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Ризик розвитку міопатії є зазвичай відомим дозозалежним ефектом для цього класу при застосуванні всіх статинів.

**Гіперхолестеринемія.** 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.

Дозу слід знизити, якщо рівень загального холестерину знижується до 160 мг/дл (4.1 ммоль/л) або рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності знижується до 100 мг/дл (2.6 ммоль/л). Лікування слід припинити, якщо через 3 місяці терапії не досягнуто задовільного ефекту.

**Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія.** Рекомендована початкова доза симвастатину – 40 мг на добу одноразово ввечері. Симвастатин слід застосовувати як доповнення до іншого ліпідознижувального лікування (наприклад аферезу у ЛПНЩ) або якщо таке лікування недоступне. Для пацієнтів, які одночасно з симвастатином приймають ломітапід, доза симвастатину має не перевищувати 40 мг/добу.

**Серцево-судинна профілактика.** Звичайна доза для пацієнтів з високим ризиком розвитку ІХС або існуючою ІХС (у поєднанні з гіперліпідемією або без неї), в т.ч. пацієнтів з цукровим діабетом, цереброваскулярними захворюваннями або захворюваннями периферичних судин чи специфічною хворобою серця, 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

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

**Ниркова недостатність.** 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 коригуванні дози.

**Застосування дітям (10-17 років).** Для дітей (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 Симвастатин Сандоз® дітям віком до 10 років обмежений.

### *Діти.*

У зв'язку з недостатністю досвіду застосування препарату дітям віком до 10 років не рекомендується.

### *Передозування.*

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

### *Побічні реакції.*

Частота побічних реакцій наведена згідно з наступними категоріями: дуже часті ( $> 1/10$ ), часті ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасті ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), поодинокі ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), рідкісні ( $< 1/10000$ ), невідомо (не можна підрахувати за наявними даними).

#### *З боку крові та лімфатичної системи.*

Поодинокі: анемія.

#### *Психічні порушення.*

Рідкісні: безсоння.

Невідомо: депресія.

#### *З боку нервової системи.*

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

Рідкісні: порушення пам'яті.

#### *Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення.*

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

#### *З боку шлунково-кишкового тракту.*

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

#### *Гепатобіліарні порушення.*

Поодинокі: гепатит/жовтяниця.

Рідкісні: летальна та нелетальна печінкова недостатність.

#### *З боку шкіри та підшкірних тканин.*

Поодинокі: висип, свербіж, алопеція.

#### *З боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини.*

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

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

Невідомо: тендинопатія, іноді ускладнена розривом, імуноопосередкована некротична міопатія\*\*

\*\* Дуже рідко спостерігалися випадки імуноопосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ), аутоімунної міопатії під час або після лікування статинами. ІОНМ клінічно характеризується стійкою слабкістю проксимальних м'язів і підвищенням рівня креатинкінази в сироватці, які не зникають 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.*

Невідомо: еректильна дисфункція.

#### *З боку імунної системи.*

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

### *Дослідження.*

Поодинокі: підвищення рівнів сироваткових трансаміназ (аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази і гамма-глутамілтранспептидази) (див. розділ «Особливості застосування»); підвищення рівня лужної фосфатази; підвищення рівнів сироваткової креатинкінази (див. розділ «Особливості застосування»). При прийомі статинів, повідомляли про підвищення НbA1c та рівнів глюкози сироватки в стані натще. Зрідка були повідомлення про порушення когнітивної функції (наприклад втрата пам'яті, забудькуватість, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів, включаючи симвастатин. У цілому, випадки були не серйозними та оборотними після припинення прийому статину: час до початку появи симптомів (від 1 дня до років) та зникнення симптомів (у середньому 3 тижні) був різним. При прийомі деяких статинів повідомляли про такі додаткові побічні 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 симвастатин, був загалом подібний до такого у пацієнтів, які приймали плацебо. Довготривалі ефекти на фізичний, розумовий та статевий розвиток невідомі. Немає достатньої кількості даних після одного року лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

**Термін придатності.** 3 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати блистер в картонній коробці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блистері; по 3 або 10 блистерів в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробник.**

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

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

1. Іхсан Деде Кадде №900. Сокак, Гебзе-Кокаелі, ТР-41480, Туреччина.
2. Отто-вон-Гюріке-Аллеє 1, 39179, Барлебен, Саксонія-Анхальт, Німеччина.
3. Вул. Лівезені, 7А, 540472, Тиргу Муреш, округ Муреш, Румунія.
4. Вул. Подліпіє, 16, Стриков, 95-010, Польща.

**Дата останнього перегляду.**