

Склад

діюча речовина: симвастатин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить симвастатину: 20 мг;

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

оболонка: гіпромелоза 6 сПз (НРМС 2910), лактози моногідрат, титану діоксид (Е 171), макрогол ПЕГ 3350, триацетин, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: жовтувато-коричнева, овальної форми таблетка, вкрита плівковою оболонкою, з лінією розламу з однієї сторони і гладка з іншої. Тріщини або відколи не спостерігаються.

Фармакотерапевтична група

Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А01.

Фармакодинаміка

До складу препарату Симвастатин-Тева входить ліпідознижувальна діюча речовина - симвастатин, яку одержують синтетичним шляхом з продукту ферментації

Aspergillus terreus. Після перорального прийому симвастатин, який є неактивним лактоном, гідролізується з утворенням відповідної бета-гідроксикислотної форми. Вона є головним метаболітом та інгібітором 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази). Цей фермент каталізує початкову стадію біосинтезу холестерину (перетворення ГМГ-КоА у мевалонат). Результати клінічних досліджень засвідчили, що при пероральному прийомі симвастатину в усіх перевірених дозах концентрація загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) в плазмі знижується, а рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) помітно підвищується при гетерозиготних формах як сімейної, так і несімейної гіперхолестеринемії. Те

саме стосується й змішаних форм гіперліпідемії, при яких на першому плані були підвищені показники холестерину та недостатня ефективність лише дієти. Через 2 тижні спостерігалася значна дія; максимальна дія досягалася через 4-6 тижнів. Дія зберігалася під час подальшого лікування. У разі припинення лікування препаратом Симвастатин-Тева, показники холестерину та ліпідів повертаються до значень, що були до початку лікування.

Активна форма симвастатину є специфічним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази. Він пригнічує той фермент, який каталізує перетворення ГМГ-КоА у мевалонат. Оскільки цей процес перетворення відбувається на ранньому етапі біосинтезу холестерину, лікування препаратом Симвастатин-Тева не супроводжується накопиченням в організмі потенційно шкідливих стероїдів. Крім того, ГМГ-КоА досить швидко перетворюється в ацетил-КоА-речовину, яка активно бере участь у багатьох процесах біологічного синтезу організму.

Симвастатин не спричиняє підвищення літогенності жовчі, тому не слід очікувати підвищеної частоти виникнення жовчних каменів.

Результати досліджень на тваринах, під час яких відбувався пероральний прийом симвастатину, засвідчили високу селективність речовини щодо печінки, де виявлялися значно вищі концентрації, ніж в інших органах. Симвастатин метаболізується, головним чином в печінці, має ефект

«першого проходження» та виводиться з жовчю. Було встановлено, що системно ефективна кількість активної форми симвастатину становить менше ніж 5 % пероральної дози. З них 95 % зв'язуються з білками плазми крові.

Клінічна ефективність

В рандомізованому, подвійному сліпому плацебо-контрольованому багатоцентровому дослідженні (Скандинавське дослідження впливу симвастатину на виживання [4S]) брали участь 4444 пацієнтів (82 % чоловіків) з попереднім інфарктом міокарда (79 %) або стенокардією та гіперхолестеринемією (5.5-8.0 ммоль/л), які отримували лікування в середньому протягом 5.4 років із дотриманням дієти та застосуванням симвастатину 20-40 мг/добу (n=2221) або плацебо (n=2223). Під час дослідження лікування симвастатином призвело до середнього зниження рівня загального холестерину, холестерину ЛПНП та тригліцеридів на 25 %, 35 % та 10 % відповідно, а також до середнього збільшення рівня холестерину ЛПВП на 8 %. Симвастатин знизив ризик виникнення летальних випадків з 11,5 % (плацебо) до 8,2 % (p=0,0003). Ризик виникнення летальних випадків через ішемічну хворобу серця знизився з 8.5 % (плацебо) до 5 % (p=0.00001). Симвастатин знизив також ризик виникнення складних коронарних подій (летальні випадки через ішемічну

хворобу серця та підтверджений в клініці безсимптомний нелетальний інфаркт міокарда) з 28 % (плацебо) до 19 % ($p < 0.00001$). Крім того, симвастатин зменшив ризик втручань щодо коронарної реваскуляризації (операція коронарного шунтування або черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика) з 17,2 % (плацебо) до 11,3 % ($p < 0.00001$).

Крім того, симвастатин значно знизив ризик виникнення летальних та нелетальних цереброваскулярних подій (інсульт, транзиторна ішемічна атака) на 28 % ($p = 0.033$; 75 пацієнтів в групі лікування симвастатином, 102 пацієнти в групі плацебо).

Щодо некардіоваскулярної летальності статистично значущих відмінностей між групами лікування не виявлено. Симвастатин знижував ризик виникнення тяжких коронарних подій в аналогічній мірі стосовно усього діапазону вихідних значень загального холестерину та холестерину ЛПНЩ. Ризик смертності у пацієнтів віком понад 60 років знизився на 27 %, у пацієнтів до 60 років - на 37 % ($p < 0.01$ в обох вікових групах). Оскільки серед померлих виявилось лише 53 жінки, не можна в достатній мірі оцінити дію симвастатину на смертність серед жінок. Проте симвастатин знижував ризик виникнення тяжких коронарних подій на 34 % ($p = 0.012$, 60 жінок у порівнянні з 91 жінкою за наявності однієї або декількох подій). У пацієнтів з цукровим діабетом ризик виникнення тяжких коронарних подій знизився на 55 % ($p = 0.002$).

В «Дослідженні захисту' серця (HPS)» оцінювалася ефективність лікування симвастатином у 20536 пацієнтів з або без гіперліпідемії, які мали високий ризик розвитку ішемічної хвороби серця через цукровий діабет, інсульт або іншу хворобу судин головного мозку в анамнезі, захворювання периферичних судин або існуючу ішемічну хворобу серця. В багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 10269 пацієнтів отримували симвастатин 40 мг на добу та 10267 пацієнтів - плацебо, середня тривалість дослідження склала 5 років.

У 6793 пацієнтів (33 %) вихідні значення холестерину ЛПНЩ становили нижче 116 мг/дл, у 5063 пацієнтів (25%) вихідні значення становили 116-135 мг/дл. у 8680 пацієнтів (42 %)- понад 135 мг/дл.

Лікування симвастатином в дозі 40 мг на добу у порівнянні з плацебо знизило загальну смертність на 13 % ($p = 0.0003$), 18 % - зниження летальних випадків через ішемічну хворобу серця ($p = 0.0005$); зниження летальних випадків, зумовлених некоронарними подіями не було статистично значущим.

Симвастатин знижував також ризик виникнення основних коронарних подій (узагальнений кінцевий пункт, що складається з нелетального інфаркту міокарду або смерті внаслідок ішемічної хвороби серця) на 27 % ($p < 0.0001$). Симвастатин

знижував потребу в коронарній реваскуляризації (включаючи операцію коронарного шунтування або черезшкірну транслюмінальну коронарну ангіопластику) на 30 % ($p < 0.0001$). Симвастатин знижував ризик виникнення ішемічного інсульту на 30 % ($p < 0.0001$). Крім того, симвастатин знижував ризик госпіталізації через стенокардію на 17 % ($p < 0.00001$). У пацієнтів з/без ішемічної хвороби серця, цукрового діабету, захворювань периферичних судин ризики серцево-судинних ускладнень (з боку коронарних судин, інсульту або процедури реваскуляризації) знизилися на 25 %.

Крім того, симвастатин знижував у пацієнтів з цукровим діабетом ризик артеріальних втручань, зумовлених некоронарними подіями. Зниження ризику, досягнуте симвастатином, щодо першої васкулярної події не корелювалося з такими змінними дослідження: вік та стать пацієнта, вихідні значення ЛПНЩ, ЛПВЩ, три гліцериди в, аполіпопротеїнів А-1 або В, гіпертензія, значення креатиніну, основна терапія із застосуванням медикаментів для серцево-судинної системи (наприклад, аспірин, бета-блокатори, інгібітори АПФ або антагоністи кальцію), паління, вживання спиртного або ожиріння. 32 % пацієнтів в групі плацебо приймали статин (поза протоколом) протягом 5 років, тому зниження ризиків, що спостерігалось, недооцінює фактичну дію симвастатину.

В рандомізованому, подвійному сліпому та плацебо-контрольованому багатоцентровому дослідженні (Multicenter Anti-Atheroma Study [MAAS]) 404 пацієнти з ішемічною хворобою серця, підтвердженою результатами ангіографії, та гіперхолестеринемією (5,5-8,0 ммоль/л) протягом 4 років отримували із дотриманням дієти симвастатин 20 мг/добу ($n=204$, 89 % - чоловіки) або плацебо. Коронарні ангіограми робили на початку лікування, через 2 та 4 роки. Симвастатин суттєво уповільнював прогресування ураження відповідно до фіксації середніх змін мінімального ($p=0,005$) та середнього ($p=0,026$) діаметру просвіту судин кожного з пацієнтів за результатами ангіограми (обидва первинні кінцеві пункти як ознака вогнищевих або дифузних змін); те саме стосується й звуження діаметру судин у відсотках ($p=0,003$). Під час лікування симвастатином частка пацієнтів з новими ураженнями (симвастатин - 13 %, плацебо - 24 %, $p=0.009$) та новою повною оклюзією (5 % у порівнянні з 11 %, $p=0,04$) була суттєво нижчою.

Дослідження

«Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH)» порівнювало дію лікування симвастатином в дозі 80 мг та в дозі 20 мг (середній період подальшого нагляду - 6,7 років) на основні васкулярні події (визначені як ішемічна хвороба серця з летальним наслідком, нелетальний інфаркт міокарду, втручання з приводу коронарної реваскуляризації,

нелетальний інсульт або інсульт з летальним наслідком, втручання з приводу периферичної реваскуляризації) у 12064 пацієнтів з інфарктом міокарду в анамнезі. Суттєвої різниці між обома групами стосовно цих подій виявлено не було: 20 мг симвастатину ($p=1,553$; 25,7 %) у порівнянні з 80 мг симвастатину ($p=1,477$; 24,5 %); RR 0,94, 95% ДІ: 0,88-1,01. Абсолютна різниця показників холестерину ЛПНЩ між обома групами протягом дослідження склала $0,35 \pm 0,01$ ммоль/л. Профіль безпеки був схожим в обох групах лікування, за винятком частоти розвитку міопатії, яка у пацієнтів, що приймали 80 мг симвастатину, склала приблизно 1,0 % у порівнянні з пацієнтами, що отримували 20 мг симвастатину, 0,02%. Приблизно половина цих випадків розвитку міопатії трапилася в перший рік лікування. Частота розвитку міопатії у наступні роки склала приблизно 0,1 %.

Результати досліджень, що вивчали ефективність дози симвастатину у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією, викладені нижче.

У третини пацієнтів було досягнуто зниження рівня холестерину ЛПНЩ в 53 % і більше при застосуванні дози 80 мг у порівнянні з 46 % у пацієнтів, які отримували дозу 40 мг. Зниження рівня холестерину ЛПНЩ, головним чином, не залежало від вихідного показника. На противагу цьому, зниження рівня тригліцеридів залежало від вихідного показника тригліцеридів. З 664 пацієнтів, які приймали дозу 80 мг, у 475 пацієнтів з показниками тригліцеридів в плазмі $<2,25$ ммоль/л середнє зниження рівня тригліцеридів становило 21 % в той час, як у 189 пацієнтів з гіпертригліцеридемією ($>2,25$ ммоль/л) середнє зниження рівня тригліцеридів становило 36 %. В це дослідження не були включені пацієнти з показниками тригліцеридів $>4,0$ ммоль/л.

В ході контрольованого клінічного дослідження 12 пацієнтів віком 15-39 років з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією отримували симвастатин 40 мг на добу як разову дозу або розділену на 3 прийоми або 80 мг на добу за 3 прийоми. Середнє зниження рівня холестерину ЛПНЩ склало 14 % для пацієнтів, які приймали дозу 40 мг, та відповідно 25 % для пацієнтів, які приймали дозу 80 мг. У одного пацієнта з відсутньою функцією рецептора ЛПНЩ зниження рівня холестерину ЛПНЩ склало 41 % при застосуванні дози 80 мг.

Клінічні дослідження у підлітків віком 10-17 років

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було рандомізовано 175 пацієнтів (99 хлопців вікової стадії II за Таннером та старших і 76 дівчат, у яких, принаймні один рік присутній менструальний цикл) віком 10-17 років (середній вік- 14,1 років) з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією протягом 24 тижнів (основне дослідження) щодо застосування симвастатину або плацебо. Для включення у дослідження необхідними були показник холестерину

ЛПНЩ 160-400 мг/дл (4,1-10,4 ммоль/л) та щонайменше один з батьків з показником холестерину ЛПНЩ >189 мг/дл (>4,9 ммоль/л). Доза симвастатину складала 10 мг 1 раз на добу ввечері протягом перших 8 тижнів, 20 мг - протягом наступних 8 тижнів, а потім - 40 мг. Під час 24-тижневого додаткового дослідження брали участь 144 пацієнти та отримували 40 мг симвастатину або плацебо.

Симвастатин суттєво знижував показники загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів та аполіпопротеїну В. Результати дослідження через 48 тижнів порівнювалися з результатами основного дослідження.

Через 24 тижні лікування середній досягнутий рівень холестерину ЛПНЩ склав 124,9 мг/дл (3,2 ммоль/л) (діапазон 64,0-289,0 мг/дл; 1,7-7,5 ммоль/л) в групі лікування симвастатином 40 мг у порівнянні з 207,8 мг/дл (5,4 ммоль/л) (діапазон 128,0-334,0 мг/дл; 3,3-8,7 ммоль/л) в групі плацебо.

Симвастатин знижував середні вихідні показники загального холестерину на 26,5 % (плацебо: збільшення 1,6 %), холестерину ЛПНЩ на 36,8 % (плацебо: збільшення 1,1 %), тригліцеридів на 7,9 % (плацебо: збільшення 3,2 %), аполіпопротеїну В на 32,4 % (плацебо: 0,5%) та підвищував середні значення холестерину ЛПВЩ на 8,3 % (плацебо: 3,6%).

Безпека та ефективність дозування понад 40 мг на добу у дітей та підлітків з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією не досліджувалася. Довготривала дія лікування симвастатином у дітей стосовно зниження захворюваності та смертності в дорослому віці не досліджувалася.

Фармакокінетика

Абсорбція

Аналогічно до моделі у собак симвастатин добре всмоктується. Оцінювалася доступність метаболіту L-654.969 в кровообігу після перорального застосування симвастатину. Через виражений ефект першого проходження значення становило менше 5 % застосованої дози. Під час проведення досліджень щодо пропорційності дози стосовно доз 5, 10, 20, 60, 90 та 120 мг не було виявлено суттєвих відхилень від лінійності AUC 'C інгібіторів в кровообігу. Супутній прийом їжі не впливає на абсорбцію. Фармакокінетика однократної та багаторазових доз симвастатину продемонструвала, що не відбувається ніякого накопичення лікарського засобу після багаторазового застосування. В усіх фармакокінетичних дослідженнях максимальна концентрація інгібіторів в плазмі досягалася через 1,3-2,4 години.

Розподіл

Симвастатин потрапляє в печінку - основний орган його активності. Еквіваленти діючої речовини потім виводяться з жовчю. Симвастатин та його метаболіт L-654.969 в основному зв'язані з білками плазми людини (95 %). Тому системна доступність діючої речовини низька.

Метаболізм

Симвастатин метаболізується за допомогою CYP3A4, проте він не має інгібуючої активності щодо CYP3A4. Тому не слід очікувати, що буде здійснюватися вплив на рівень в плазмі інших лікарських засобів, які метаболізуються за допомогою CYP3A4. Сильні інгібітори CYP3A4 можуть підвищувати ризик розвитку міопатії шляхом зменшення елімінації симвастатину.

Симвастатин є неактивним лактоном, що легко гідролізується, перетворюючись *in vivo* до бета-гідроксикислоти, L-654.969. потужного інгібітору ГМГ-КоА-редуктази. Інгібування ГМГ-КоА-редуктази є вихідним пунктом для проведення фармакокінетичних досліджень метаболітів бета-гідроксикислоти (активні інгібітори) та після здійсненого основного гідролізу - активних та прихованих інгібіторів (загальні інгібітори). В плазмі крові виявляють основні метаболіти симвастатину, L-654.969 та чотири інші активні метаболіти.

Виведення

Під час проведення дослідження щодо розподілу із застосуванням симвастатину, міченого ізотопом I4C, 100 мг (20 мккюри) приймали у вигляді капсул (5><20 мг), а потім визначали рівень у крові, сечі та фекаліях. 13 % радіоактивності виявлялося в сечі. 60 % - у фекаліях. Виявлена у фекаліях кількість відповідає абсорбованій речовині, що виділяється з жовчю, а також неабсорбованій речовині. Менше ніж 0,5 % прийнятої дози виявлялося в сечі у вигляді інгібітору ГМГ-КоА-редуктази. В плазмі крові інгібітори відповідали 14 % (активні інгібітори) та 28 % (загальні інгібітори) загальної радіоактивності. Після внутрішньовенної ін'єкції метаболіту бета-гідроксикислоти період його напіввиведення становить у середньому 1,9 години.

Симвастатинова кислота активно захоплюється гепатоцитами за допомогою переносника OATP1B1.

Фармакокінетика особливих груп пацієнтів

Ниркова недостатність

Під час проведення дослідження у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) концентрація загальних інгібіторів в плазмі після разової дози аналогічного інгібітору ГМГ-КоА-редуктази була в два рази вищою, ніж у здорових добровольців.

Пацієнти літнього віку

Результати фармакокінетичного дослідження у пацієнтів віком 70-78 років продемонстрували, що середній показник симвастатину в плазмі на 45 % вище, ніж у пацієнтів віком 18-30 років.

Діти

Досвід застосування у дітей до 10 років відсутній.

Поліморфізм SLCO1B1

У носіїв алеля с.521Т>С гена SLCO1B1 спостерігається зменшена активність білка OATP1B1. Середня біодоступність (AUC) головного активного метаболіту - симвастатинової кислоти - становить 120 % у гетерозиготних носіїв (СТ) алеля С та 221 % у гомозиготних носіїв (СС) порівняно з пацієнтами з найпоширенішим генотипом (ТТ). Алель С у європейській популяції зустрічається з частотою 18%. У пацієнтів з поліморфізмом гена SLCO1B1 існує ризик підвищеної експозиції симвастатинової кислоти, що може збільшувати ризик розвитку рабдоміолізу (див. розділ «Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз»).

Доклінічні дані

Грунтуючись на результатах традиційних досліджень на тваринах щодо фармакодинаміки, токсикології при повторному прийомі, генотоксичності та канцерогенності, у пацієнтів не спостерігалися інші ризики за винятком тих, які очікувалися на основі фармакологічних механізмів. При переносимій максимальній дозі у щурів та кролів симвастатин не призводив до аномалій розвитку плоду та не впливав на фертильність, розмноження або неонатальний розвиток. Проте слід дотримуватися рекомендацій, зазначених в розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю».

Показання

Зниження підвищеного рівня загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпопротеїну В і тригліцеридів у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією, змішаними формами гіперліпідемії та у пацієнтів з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, як доповнення до дієти, коли відповідь на дієту та інші немедикаментозні засоби лікування (наприклад, фізичні вправи та зниження

маси тіла) є недостатньо ефективною.

Симвастатин-Тева показаний також як доповнення до дієти та інших недієтичних заходів (наприклад, аферез ЛПНЩ) для зниження підвищеного рівня загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпопротеїну В у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, якщо ефективність таких заходів є недостатньою.

Симвастатин-Тева показаний пацієнтам з високим ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (з гіперліпідемією або без гіперліпідемії), наприклад, пацієнтам з цукровим діабетом, станом після ішемічного інсульту, інших цереброваскулярних захворювань або захворювань периферичних судин, або пацієнтам з існуючою ішемічною хворобою серця. Симвастатин-Тева призводить до зниження загальної смертності внаслідок зниження ризику розвитку серцево-судинної смертності, серцево-судинних подій, зниження потреби у коронарній, некоронарній, периферичній реваскуляризації та зниження ризику госпіталізації через стенокардію.

Необхідно проводити лікування таких відомих причин розвитку серцево-судинної смертності або захворюваності, як артеріальна гіпертензія або цукровий діабет, а також відмовитися від паління.

Симвастатин-Тева показаний для підвищення рівня холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з помірно підвищеним рівнем загального холестерину (5,5-8,0 ммоль/л).

Протипоказання

- Гіперчутливість до симвастатину або будь-якої складової препарату.
- Захворювання печінки в активній фазі або незрозуміле та стійке підвищення рівнів трансаміназ сироватки крові.
- Вагітність та період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Супутній прийом потужних інгібіторів СYP3A4 (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, інгібітори ВІЛ-протеази, боцепревір, талапревір, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, нефазодон і лікарські засоби, що містять кобіцистат) (див. розділи «Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Супутній прийом гемфіброзилу, циклоспорину або даназолу (див. розділи «Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз» 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-КоА-редуктази. Лікарські засоби або препарати рослинного походження, які гальмують деякі шляхи ферментів (наприклад, CYP3A4) та/або транспортера (наприклад, OATP1B), можуть збільшити концентрацію симвастатину та симвастатинової кислоти в плазмі та призвести до підвищення ризику розвитку 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.

Протипоказані лікарські засоби

Одночасне застосування наведених нижче лікарських засобів протипоказане.

Потужні інгібітори CYP3A4

Симвастатин метаболізується за допомогою CYP3A4, проте не має інгібуючої активності CYP3A4. Тому не очікують, що симвастатин впливатиме на концентрації в плазмі інших препаратів, що метаболізуються за участю CYP3A4. Потужні інгібітори CYP3A4 можуть підвищувати ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу шляхом зменшення елімінації симвастатину. Одночасний прийом з лікарськими засобами, які чинять потужний інгібуючий вплив на CYP3A4 в терапевтичних дозах, протипоказаний (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази, боцепревір, талапревір, нефазодон або лікарські засоби, що містять кобіцистат) (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз», «Фармакокінетика»).

Дослідження взаємодії проводились тільки за участю дорослих.

Гемфіброзил, циклоспорин або даназол: див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз», «Фармакокінетика».

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 розвитку міопатії/рабдоміолізу

Препарат взаємодії	Рекомендації щодо призначення
Потужні інгібітори СYP3A4, наприклад: ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин. інгібітори ВІЛ-протеази. боцепревір. талапревір, нефазодон. кобіцистат, циклоспорин, даназол, гемфіброзил	Одночасне застосування із симвастатином протипоказане
Інші фібрати Верапаміл Дилтіазем	Не перевищувати дозу 10 мг симвастатину на добу
Фузидинова кислота	Не рекомендується для застосування з симвастатином
Елбасвір Гразопревір	Не рекомендується для застосування з симвастатином
Ніацин (>1 г/добу)	Не рекомендується призначати разом із симвастатином пацієнтам-азіатам
Аміодарон Амлодипін	Не перевищувати дозу 20 мг симвастатину на добу
Ломітапід	У пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією доза симвастатину не повинна перевищувати 40 мг на добу
Грейпфрутовий сік	Під час лікування симвастатином уникати вживання грейпфрутового соку

Взаємодії з іншими лікарськими засобами

Інші фібрати: при застосуванні гемфіброзилу (див. розділ «Протипоказання») та інших фібратів підвищується ризик розвитку міопатії. Прийом цих ліпідознижувальних лікарських засобів окремо також може спричиняти міопатію. При одночасному прийомі симвастатину та фенофібрату немає підтверджень того, що ризик міопатії перевищує суму індивідуальних ризиків кожного препарату (див. розділи «Протипоказання». «Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз»).

Системні препарати фузидинової кислоти: повідомлялося про рабдоміоліз (включаючи декілька летальних випадків) у пацієнтів, які отримували системні препарати фузидинової кислоти в комбінації зі статинами, включаючи симвастатин (див. розділ «Особливості застосування»). Механізм цієї взаємодії невідомий. Лікування симвастатином слід припинити на час необхідного системного лікування фузидиновою кислотою. Терапію симвастатином можна відновити через сім днів після прийому останньої дози фузидинової кислоти.

Аміодарон

Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу підвищується при одночасному прийомі аміодарону з симвастатином (див. розділ

«Особливості застосування»). У ході клінічного дослідження у 6% пацієнтів, які приймали симвастатин 80 мг та аміодарон, повідомлялося про міопатію. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат в комбінації з аміодароном.

Блокатори кальцієвих каналів

Верапаміл

Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу підвищується при одночасному прийомі верапамілу з симвастатином 40 мг або 80 мг (див. розділ «Особливості застосування»).

У ході фармакокінетичного дослідження одночасний прийом з верапамілом призвів до 2,3-кратного збільшення експозиції симвастатинової кислоти, насамперед, частково через пригнічення CYP3A4. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 10 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат в комбінації з верапамілом.

Дилтіазем

Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу підвищується при одночасному прийомі дилтіазему з симвастатином 80 мг (див. розділ "Особливості застосування"). У

ході фармакокінетичного дослідження одночасний прийом з дилтіаземом призвів до 2,7-кратного збільшення експозиції симвастатинової кислоти, насамперед, частково через пригнічення CYP3A4. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 10 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат в комбінації з дилтіаземом.

Амлодипін

Пацієнти, які приймають амлодипін одночасно з симвастатином 80 мг. мають підвищений ризик розвитку міопатії. Ризик розвитку міопатії у пацієнтів, що приймали симвастатин у дозі нижче 40 мг, не підвищувався через одночасний прийом з амлодипіном. У ході фармакокінетичного дослідження одночасний прийом з амлодипіном призвів до 1,6- кратного збільшення експозиції симвастатинової кислоти. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат в комбінації з амлодипіном.

Ломітапід

Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні із ломітапідом (див. розділи

«Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз»).

Помірні інгібітори CYP3A4

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

Інгібітори білка-переносника OATP1B1

Симвастатинова кислота є субстратом білка-переносника OATP1B1. Одночасне застосування лікарських засобів, які є інгібіторами білка-переносника OATP1B1 (наприклад, циклоспорин), може призводити до збільшення концентрації симвастатинової кислоти у плазмі крові та до підвищення ризику розвитку міопатії та рабдоміолізу (див. «Протипоказання», «Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз»).

Інгібітори білка резистентності раку молочної залози (BCRP)

Симвастатин є субстратом ефлюксного переносника білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Одночасне застосування з лікарськими засобами, що є

інгібіторами BCRP (наприклад, елбасвір та гразопревір) може привести до підвищення концентрації симвастатину в плазмі та підвищення ризику розвитку міопатії. Тому не рекомендується одночасне застосування симвастатину з препаратами, що містять елбасвір або гразопревір (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз»).

Ніацин (нікотинова кислота)

Рідкісні випадки розвитку міопатії/рабдоміолізу асоціювалися з одночасним прийомом симвастатину з ліпідомодифікуючими дозами (>1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти). У ході фармакокінетичного дослідження одночасний прийом однократно 2 г нікотинової кислоти пролонгованої дії з 20 мг симвастатину призвів до помірного підвищення AUC симвастатину та симвастатинової кислоти та концентрацій C_{max} симвастатинової кислоти в плазмі (див. розділ «Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз»).

Колхіцин

У пацієнтів з нирковою недостатністю повідомлялося про міопатію та рабдоміоліз при одночасному прийомі колхіцину та симвастатину. Рекомендується ретельний моніторинг пацієнтів, які приймають цю комбінацію.

Грейпфрутовий сік

Грейпфрутовий сік пригнічує активність цитохрому P450 3A4. Одночасне вживання великих кількостей грейпфрутового соку (понад 1 л на добу) і симвастатину викликало семикратне збільшення активності препарату. Вживання 240 мл грейпфрутового соку зранку та прийом симвастатину ввечері також призводили до збільшення дії в 1.9 раза. Тому під час лікування симвастатином слід уникати вживання грейпфрутового соку.

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 повідомлялося про підвищені показники МНС. Тому у хворих, які лікуються кумариновими антикоагулянтами, слід перевіряти протромбіновий час перед початком терапії симвастатином та потім досить часто, щоб упевнитись у відсутності значущої зміни протромбінового часу. Після досягнення стабілізації показників протромбіновий час можна перевіряти через інтервали часу, які

зазвичай рекомендуються для хворих, що лікуються кумариновими антикоагулянтами. При зміні дози або при відміні симвастатину необхідно дотримуватися тієї самої процедури. Під час терапії симвастатином у пацієнтів, які не приймають антикоагулянти, не спостерігалось кровотеч або зміни протромбінового часу.

Дигоксин

Одночасний прийом симвастатину та дигоксину у здорових добровольців призводив до незначного підвищення рівня дигоксину (менше ніж 0.3 нг/мл, виміряних за допомогою радіоімуннологічного аналізу), в групі прийому плацебо та дигоксину цього не спостерігалось.

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами

Під час проведення клінічних досліджень прийом симвастатину разом з інгібіторами АПФ, бета-блокаторами, діуретиками та нестероїдними протизапальними препаратами здійснювався без ознак клінічно значущих негативних взаємодій.

Пропранолол

У здорових добровольців не спостерігалось клінічно значущої фармакокінетичної або фармакодинамічної взаємодії після одночасного прийому разових доз симвастатину та пропранололу.

Особливості застосування

Міопатія/рабдоміоліз

Симвастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, іноді може спричиняти міопатію, що проявляється у вигляді м'язового болю, слабкості та хворобливості, а також супроводжується значним зростанням активності креатинкінази (КК), більш ніж у 10 разів вище верхньої межі норми (ВМН). Міопатія іноді набуває форми рабдоміолізу, з або без гострої ниркової недостатності, зумовленої міоглобінурією; рідко повідомляли про летальні випадки. Ризик розвитку міопатії збільшується внаслідок високої інгібуючої активності щодо ГМГ-КоА-редуктази в плазмі крові (тобто при підвищеній концентрації симвастатину та симвастатинової кислоти), 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»).

Лікарі повинні дотримуватися обережності при призначенні статинів пацієнтам зі сприятливими факторами розвитку рабдоміолізу. До початку лікування статинами рівень креатинкінази слід виміряти в таких ситуаціях:

- 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 алкоголем;
- літній вік (вік >65 років) (це слід враховувати за наявності інших сприятливих факторів розвитку рабдоміолізу);
- жіноча стать.

У таких ситуаціях ризик лікування слід розглядати відносно можливої користі, а також рекомендується клінічний моніторинг.

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

Усіх пацієнтів, іцо починають терапію симвастатином. а також пацієнтів, яким необхідно збільшити дозу симвастатину, потрібно попередити про ризик виникнення міопатії та необхідність негайного звернення до лікаря у разі виникнення будь-яких ознак неясного характеру, наприклад, м'язового болю, хворобливості у м'язах або м'язової слабкості. Лікування симвастатином необхідно негайно припинити, якщо діагностовано міопатію або існує підозра щодо її виникнення. Ці симптоми і значення >10 ВМН вказують на міопатію. У разі негайного припинення лікування симптоми, що виникали у м'язах, та значення рівня креатинкінази у більшості випадків є оборотними (див. розділ «Побічні реакції»).

Рекомендовано періодичне визначення рівня креатинкінази у пацієнтів, що починають терапію симвастатином, або у пацієнтів, яким необхідно збільшити дозу симвастатину. Однак немає достовірних даних про те, що таким чином можна запобігти розвитку міопатії. Періодичне визначення рівня креатинкінази рекомендується у пацієнтів із збільшенням дози до 80 мг. Проте достовірно невідомо, чи можна запобігти розвитку міопатії таким чином.

Рівень креатинкінази не слід вимірювати після фізичного навантаження або за наявності будь-якої ймовірної альтернативної причини підвищення креатинкінази, оскільки це ускладнює тлумачення наявних результатів вимірювання. При значному підвищенні рівня креатинкінази на початку (більше

ніж у 5 разів вище ВМН) слід повторити вимірювання через 5-7 днів для підтвердження результатів.

При виникненні болю, слабкості або спазмів у м'язах під час прийому пацієнтом статину, слід виміряти рівні креатинкінази. У разі значного підвищення цих показників (більше ніж у 5 разів вище верхньої межі норми) лікування слід припинити.

Якщо симптоми з боку м'язів є тяжкими та викликають щоденний дискомфорт, навіть якщо рівні креатинкінази перевищені менше ніж у 5 разів понад верхню межу норми, то слід розглянути необхідність припинення лікування.

Якщо симптоми зникли та рівні креатинкінази нормалізувалися, слід розглянути продовження лікування із застосуванням того самого статину або лікування із застосуванням альтернативного статину у мінімальній дозі та під ретельним контролем.

У більшості пацієнтів, у яких під час лікування симвастатином розвинувся рабдоміоліз, в анамнезі були ускладнюючі обставини, включаючи ниркову недостатність, у багатьох випадках внаслідок наявності цукрового діабету впродовж тривалого часу. Такі пацієнти потребують більш ретельного контролю. Лікування симвастатином необхідно тимчасово припинити за декілька днів до проведення великого хірургічного втручання, а також у разі виникнення гострої медичної або хірургічної патології.

Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу залежить від дози препарату. Згідно з базою даних клінічних досліджень, в яку було включено 41413 пацієнтів, що отримували симвастатин. 24747 (приблизно 60 %) з яких брали участь у дослідженнях з медіаною спостереження щонайменше 4 роки, частота виникнення випадків міопатії становила приблизно 0,03 %, 0,08 % та 0,61 % при застосуванні доз 20 мг/добу, 40 мг/добу та 80 мг/добу відповідно. У ході цих досліджень проводився ретельний моніторинг стану пацієнтів та виключалося застосування деяких лікарських засобів, які могли вступати у взаємодію з досліджуваним препаратом.

За даними клінічного дослідження, в якому пацієнти з інфарктом міокарда в анамнезі застосовували симвастатин у дозі 80 мг/добу (середній період спостереження становив 6,7 року), частота виникнення випадків міопатії становила приблизно 1,0 % порівняно з 0,02 % у пацієнтів, які застосовували симвастатин у дозі 20 мг/добу. Приблизно половина з цих випадків міопатії мала місце протягом першого року лікування. Кожного наступного року лікування частота виникнення випадків міопатії становила в середньому 0,1 %.

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 препарат у дозі 80 мг потрібно застосовувати тільки у тих пацієнтів, які протягом тривалого часу приймають дозу 80 мг симвастатину без ознак м'язової токсичності. Для пацієнтів, які приймають симвастатин 80 мг і яким необхідно одночасно застосовувати лікарський засіб, що може потенційно взаємодіяти, слід застосовувати альтернативний оснований на статині режим з меншим потенціалом взаємодії з іншими лікарськими засобами (див. розділи «Спосіб застосування та дози. Супутня терапія», «Протипоказання»).

За даними клінічного дослідження, в якому пацієнти з високим ризиком серцево-судинних захворювань отримували симвастатин у дозі 40 мг/добу (медіана періоду спостереження становила 3.9 року), частота розвитку міопатії становила приблизно 0,05 % серед пацієнтів некитайського походження (n=7367) у порівнянні із 0.24 % у пацієнтів китайського походження (n=5468). Незважаючи на те, що у цьому клінічному дослідженні азіатська популяція була представлена лише китайцями, слід з обережністю застосовувати симвастатин пацієнтам азіатам та призначати їм найменшу необхідну дозу.

Імуноопосередкована некротична міопатія (ІОНМ)

В дуже рідких випадках повідомлялося про виникнення імуноопосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ) під час або після лікування деякими статинами. ІОНМ клінічно характеризується стійкою слабкістю проксимальних м'язів та підвищенням рівня креатинкінази в сироватці крові, які не зникають, незважаючи на припинення прийому статинів.

Знижена функція білків-переносників

При зниженій функції печінкових білків-переносників ОАТР може збільшуватися системна експозиція симвастатинової кислоти, а також підвищуватися ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу. Зниження функції можливе як результат інгібування взаємодіючих препаратів (наприклад, циклоспорин) або у пацієнтів, які є носіями SLCO1B1 c.521T>C генотипу.

У пацієнтів-носіїв алеля гена SLCO1B1 c.521T>C, що кодує менш активний білок ОАТР1B1, відзначається збільшена системна експозиція симвастатинової кислоти і підвищений ризик розвитку міопатії. Без прив'язки до генетичного тестування ризик розвитку міопатії, пов'язаної з високими дозами (80 мг) симвастатину, становить приблизно 1 %. За результатами дослідження SEARCH гомозиготні носії алеля С (яких ще позначають як CC), які приймають симвастатин у дозі 80 мг, мають 15 %-й ризик розвитку міопатії протягом одного

року, тоді як ризик у гетерозиготних носіїв алеля С (СТ) становить 1,5 %. Відповідний показник ризику у пацієнтів з найбільш розповсюдженим генотипом (ТТ) становить 0,3 % (див. розділ «Фармакокінетика»). За можливості, перш ніж призначати симвастатин в дозі 80 мг окремим пацієнтам, слід вважати доцільним проведення у них генотипуювання на наявність алеля С в рамках оцінки співвідношення користь-ризик, а також уникати призначення високих доз носіям генотипу СС. Однак відсутність цього гена за результатами генотипування не виключає можливості розвитку міопатії.

Взаємодія з лікарськими засобами

Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні симвастатину з такими лікарськими засобами:

Протипоказані лікарські засоби

Сильні інгібітори СYP3A4: одночасний прийом з лікарськими засобами, що чинять сильний інгібуючий вплив на СYP3A4 в терапевтичних дозах, протипоказаний (наприклад, ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази, боцепревір, талапревір, нефазодон або лікарські засоби, що містять кобіцистат). Якщо короткочасну терапію сильними інгібіторами СYP3A4 неможливо відмінити, слід призупинити терапію симвастатином на час прийому цих препаратів (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакокінетика»).

Гемфіброзил, циклоспорин або даназол: одночасний прийом симвастатину з цими лікарськими засобами протипоказаний (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакокінетика»).

Інші лікарські засоби

Фузидинова кислота: інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статины), включаючи симвастатин, не слід приймати одночасно з системними препаратами фузидинової кислоти. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи декілька летальних випадків) у пацієнтів, які отримували системні препарати фузидинової кислоти в комбінації зі статинами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Лікування симвастатином слід припинити в період необхідного системного лікування фузидиновою кислотою. Пацієнтам слід порекомендувати негайно звернутися до лікаря у разі появи у них будь-яких симптомів слабкості в м'язах, болю або хворобливості. Терапію статином можна відновити через 7 днів після прийому останньої дози фузидинової кислоти. У

виняткових випадках, коли необхідне довготривале системне лікування фузидиновою кислотою, необхідність супутнього прийому симвастатину та фузидинової кислоти потрібно розглядати тільки у кожному окремому випадку та проводити під ретельним медичним спостереженням.

Інші фібрати: для пацієнтів, які приймають симвастатин одночасно з фібратами, за винятком гемфіброзилу (див. розділ «Протипоказання»), або з фенофібратом. добова доза симвастатину не повинна перевищувати 10 мг/добу. Слід з обережністю призначати фенофібрат при одночасному прийомі з симвастатином, оскільки фенофібрат сам по собі може спричиняти розвиток міопатії. Комбінація фібратів з симвастатином, як правило, спричиняє незначне додаткове зниження рівня холестерину ЛПНЩ: проте можуть досягатися й подальше зниження рівня тригліцеридів та підвищення рівня холестерину ЛПВЩ. Комбінації фібратів або ніацину з симвастатином застосовувалися у невеликих короткотривалих клінічних дослідженнях з ретельним моніторингом, під час проведення яких не спостерігався розвиток міопатії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Аміодарон (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»): у 6 % пацієнтів, які приймали симвастатин 80 мг та аміодарон в ході клінічного дослідження, повідомлялося про міопатію. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат одночасно з аміодароном.

Блокатори кальцієвих каналів

Верапаміл або дилтіазем: у пацієнтів, які приймали симвастатин 80 мг і дилтіазем в ході клінічного дослідження, існував підвищений ризик розвитку міопатії. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 10 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат одночасно з верапамілом або дилтіаземом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Амлодипін: під час клінічного дослідження пацієнти, які приймали амлодипін та симвастатин 80 мг. мали дещо підвищений ризик розвитку міопатії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат одночасно з амлодипіном.

Ломітапід: у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією при одночасному призначенні з ломітапідом доза симвастатину не повинна перевищувати 40 мг на добу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Помірні інгібітори СYP3A4: пацієнти, які приймають одночасно з симвастатином інші лікарські засоби, що мають помірний інгібуючий вплив на СYP3A4. особливо з високими дозами симвастатину, мають підвищений ризик появи міопатії. При одночасному застосуванні симвастатину з помірними інгібіторами СYP3A4 може бути необхідною корекція дози симвастатину.

Інгібітори білка резистентності раку молочної залози (BCRP): одночасне застосування з препаратами, які є інгібіторами BCRP (наприклад, елбасвір або гразопревір) може призвести до підвищення концентрації симвастатину в плазмі і підвищення ризику розвитку міопатії. Одночасне застосування елбасвіру та гразопревіру з симвастатином не досліджувалося: тому не рекомендується одночасне застосування симвастатину з препаратами, що містять елбасвір або гразопревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ніацин (>1 г/добу) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»): випадки розвитку міопатії/рабдоміолізу спостерігалися під час одночасного прийому симвастатину з ліпідомодифікуючими дозами (>1 г/добу) ніацину. У клінічному дослідженні (медіана періоду спостереження становила 3.9 року) брали участь пацієнти з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, які досягли добре контрольованого рівня холестерину ЛПНЩ на фоні прийому симвастатину в дозі 40 мг/добу разом з езетимібом в дозі 10 мг або без нього. Додаткова користь для серцево-судинної системи при додаванні ліпідомодифікуючих доз (>1 г/добу) ніацину не відзначалася. Тому необхідно добре зважити користь комбінованого застосування симвастатину з ніацином у порівнянні з ризиком такої комбінації. У цьому дослідженні частота розвитку міопатії становила приблизно 0.24 % у пацієнтів китайського походження, які приймали симвастатин в дозі 40 мг або езетиміб/симвастагин в дозі 10/40мг, у порівнянні з 1,24 % пацієнтів-китайців. яким призначали симвастатин в дозі 40 мг або езетиміб/симвастатин в дозі 10/40 мг разом із комбінованим препаратом модифікованого вивільнення ніацину/ларопіранту 2 г/40 мг. Незважаючи на те, що у цьому клінічному дослідженні азіатська популяція була представлена лише пацієнтами китайського походження, та ризик розвитку міопатії серед пацієнтів китайського походження вищий, ніж серед пацієнтів некитайського походження, призначати пацієнтам-азіатам одночасно симвастатин та ліпідомодифікуючі дози (>1 г/добу) ніацину не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гнейпфрутовий сік

Пацієнтів необхідно проінструктувати стосовно того, що не слід пити грейпфрутовий сік через можливу взаємодію (інгібування CYP3A4) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на печінку

У клінічних дослідженнях спостерігалось суттєве зростання (більш ніж у 3 рази вище ВМН) рівнів сироваткових трансаміназ у невеликої кількості дорослих пацієнтів, які отримували симвастатин. Після призупинення або відміни застосування препарату рівні трансаміназ у цих пацієнтів зазвичай повільно поверталися до показників, які були до початку лікування. Підвищення не супроводжувалося жовтяницею або іншими клінічними симптомами. Ознак гіперчутливості не було. У деяких з цих пацієнтів до початку лікування були підвищені показники функції печінки та/або вони зловживали алкоголем.

Під час Скандинавського дослідження впливу симвастатину на виживання [4S] (див. розділ «Фармакологічні властивості») порівнювалося стійке зростання рівня трансаміназ (АЛТ більш ніж у 3 рази від ВМН) у разі застосування симвастатину та плацебо (14 [0,7 %] у порівнянні з 12 (0,6 %)). Загалом окремі підвищення рівня АЛТ більш ніж у 3 рази від ВМН під час першого року дослідження фіксувалися значно частіше в групі пацієнтів, що приймали симвастатин (20 у порівнянні з 8, $p=0,023$). Підвищення рівня трансаміназ (АЛТ, АСТ) у 8 пацієнтів з групи прийому симвастатину ($n=2221$) та у 5 пацієнтів з групи плацебо ($n=2223$) призвело до припинення лікування.

У двох інших контрольованих клінічних дослідженнях у 1105 пацієнтів частота стійкого підвищення трансаміназ печінки, яке було пов'язане з лікарським засобом, склала 0,7 % при дозі 40 мг та 1,8 % при дозі 80 мг протягом 6 місяців.

Під час проведення «Дослідження захисту серця» (HPS), в якому 20536 пацієнтів були рандомізовано розподілені на групи лікування симвастатином 40 мг на добу або плацебо, частота підвищення трансаміназ (більш ніж у 3 рази від ВМН) склала у пацієнтів в групі лікування симвастатином 0,21 % ($n=21$), а у пацієнтів в групі плацебо - 0,09 % ($n=9$).

Особливу увагу слід приділяти пацієнтам, у яких підвищувався рівень сироваткових трансаміназ: рекомендується проводити функціональні печінкові проби перед початком лікування, а потім відповідно до клінічних показань. Пацієнтам, яким планується підвищити дозу до 80 мг, додаткові функціональні печінкові проби слід проводити до початку підвищення дози, потім через 3 місяці після досягнення дози 80 мг, після чого періодично повторювати (наприклад, 1 раз на півроку) протягом першого року лікування. Пацієнтам, у яких підвищився рівень сироваткових трансаміназ, слід повторити контроль функції печінки

негайно та частіше проводити й надалі. У разі, коли рівень трансаміназ наростає, особливо при стійкому перевищенні в 3 рази верхньої межі норми, препарат необхідно відмінити. Слід зауважити, що АЛТ може виділятися з м'язової тканини, тому підвищення АЛТ з креатинкіназою може вказувати на міопатію (див. розділ «Особливості застосування. 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 препаратом Симвастатин-Тева слід негайно перервати терапію. Якщо не встановлено іншої причини захворювання, не слід знову розпочинати прийом препарату Симвастатин-Тева.

Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають захворювання печінки в анамнезі. Захворювання печінки в активній фазі або нез'ясоване підвищення рівнів трансаміназ сироватки крові є протипоказаннями (див. розділ «Протипоказання»).

При лікуванні симвастатином, як і іншими ліпідознижувальними засобами, спостерігалося помірне (менше ніж у 3 рази понад ВМН) збільшення активності сироваткових трансаміназ. Ці зміни з'являлися незабаром після початку лікування, часто мали тимчасовий характер, не супроводжувалися будь-якими симптомами та не потребували відміни терапії.

Інтерстиціальна хвороба легень

Про виняткові випадки інтерстиціальної хвороби легень повідомлялося при прийомі деяких статинів, особливо під час довготривалої терапії (див. розділ «Побічні реакції»). Відповідні симптоми 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.

Очі

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.

Гіпертригліцеридемія

Симвастатин-Тева знижує рівень тригліцеридів лише помірно, тому не показаний до застосування, якщо на передньому плані стоїть гіпертригліцеридемія. Це стосується гіперліпідемії типу I, IV та V.

Цукровий діабет

Є докази того, що статини як клас підвищують рівень глюкози в крові. 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/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) потрібно контролювати як клінічно, так і біохімічно (див. «Побічні реакції»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

У зв'язку з можливим виникненням побічних реакцій може чинитися негативний вплив на здатність до реагування, керування автомобілем або іншими механізмами.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Симвастатин-Тева протипоказаний вагітним. Безпека застосування препарату у вагітних не досліджувалася. Були отримані рідкісні повідомлення про вроджені аномалії у немовлят, матері яких в період вагітності отримували інгібітори ГМК-КоА-редуктази. Однак, аналіз приблизно 200 вагітних, які протягом першого триместру вагітності приймали Симвастатин-Тева або інший інгібітор ГМК-КоА-редуктази. частота вроджених аномалій була порівняною з такою у жінок, які не отримували лікування.

Симвастатин-Тева не можна застосовувати у вагітних, а також у жінок, які намагаються завагітніти, або якщо є підозра, що вони вагітні. Лікування препаратом Симвастатин-Тева слід призупинити на весь період вагітності або доти, доки не буде підтверджено, що жінка не вагітна (див. розділ «Протипоказання»).

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється симвастатин або його метаболіти в грудне молоко. Через можливий ризик для немовляти жінкам, які отримують лікування препаратом Симвастатин-Тева, слід утриматись від годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Спосіб застосування та дози

До початку лікування із застосуванням препарату Симвастатин-Тева пацієнту слід призначити холестеринознижувальну дієту, якої він повинен дотримуватися протягом усього курсу лікування. Підбір дози, за потреби, слід здійснювати з інтервалами не менше ніж 4 тижні, у разі повторної корекції доза не повинна перевищувати 40 мг на добу. Таблетки, як правило, приймають під час вечері, не розжовуючи. Через підвищений ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу доза 80 мг рекомендується лише для тих пацієнтів, які протягом тривалого часу приймають дозу 80 мг симвастатину без ознак м'язової токсичності.

Через цей ризик пацієнтам, у яких не було досягнуто достатнє зниження рівня холестерину ЛПНЩ із застосуванням дози 40 мг, слід переходити не на 80 мг симвастатину, а на альтернативну терапію зі зниження ЛПНЩ, яка є більш ефективною щодо зниження рівня ЛПНЩ. Ризик розвитку міопатії є відомим дозозалежним ефектом для всіх статинів (див. розділ «Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз»).

Стандартне дозування

Пацієнти з високим ризиком розвитку ішемічної хвороби серця або з існуючою ішемічною хворобою серця

У пацієнтів з високим ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (з гіперліпідемією або без гіперліпідемії), включаючи пацієнтів з цукровим діабетом, цереброваскулярним захворюванням або захворюванням периферичних судин, або пацієнтів з існуючою ішемічною хворобою серця, доза препарату Симвастатин-Тева становить 40 мг на добу, що приймається один раз на добу ввечері.

Пацієнти з гіперліпідемією, що не належать до зазначеної вище групи ризику

Початкова доза становить 10-20 мг на добу та приймається один раз на добу ввечері, не розжовуючи. Для пацієнтів, яким необхідне більш значне зниження ЛПНЩ (понад 45%), початкова доза може становити 40 мг на добу, що приймається один раз на добу ввечері. Підбір доз повинен здійснюватися, як описано вище.

У разі зниження рівня загального холестерину нижче 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) або холестерину ЛПНЩ нижче 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) необхідно знизити дозу. Лікування препаратом Симвастатин-Тева слід припинити, якщо через 3 місяці лікування не встановлено задовільного результату.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Рекомендована доза для пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить 40 мг препарату Симвастатин-Тева на добу. Симвастатин-Тева слід застосовувати у таких пацієнтів як доповнення до іншого ліпідознижувального лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ) або якщо інші види лікування недоступні.

При одночасному прийомі препарату Симвастатин-Тева з ломітапідом доза препарату Симвастатин-Тева не повинна перевищувати 40 мг на добу (див. розділи «Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

Супутня терапія

Симвастатин-Тева ефективний як монотерапія, а також у комбінації із аніонітами.

При одночасному прийомі препарату Симвастатин-Тева з фібратами, за винятком гемфіброзилу (див. розділ

«Протипоказання»), або з фенофібратом, доза препарату Симвастатин-Тева не повинна перевищувати 10 мг на добу.

При одночасному прийомі препарату Симвастатин-Тева з верапамілом або дилтіаземом доза препарату Симвастатин-Тева не повинна перевищувати 10 мг на добу.

При одночасному прийомі препарату Симвастатин-Тева з аміодароном, амлодипіном або ранолазином доза препарату Симвастатин-Тева не повинна перевищувати 20 мг на добу (див. розділи «Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

Переносимість та ефективність симвастатину в комбінації з препаратами, що містять елбасвір або гразопревір, не досліджувалися; одночасне застосування може призводити до збільшення концентрації симвастатину в плазмі крові. Тому не рекомендується одночасне застосування симвастатину з препаратами, що містять елбасвір або гразопревір (див. розділи

«Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

Особливі рекомендації щодо дозування

Ниркова недостатність

Оскільки симвастатин виводиться через нирки лише в незначній кількості, при помірній нирковій недостатності немає необхідності знижувати дозування. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) слід з обережністю призначати препарат у дозі 10 мг на добу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Застосування пацієнтам літнього віку

У пацієнтів старше 65 років, які отримували симвастатин в рамках контрольованих клінічних досліджень, ефективність, що вимірювалася за зниженням показників ЛПНЩ та загального холестерину, не відрізнялася від такої у загальній популяції. Клінічні або лабораторні показники, що відхилялися від норми, не спостерігалися у збільшеній кількості. Проте, результати іншого клінічного дослідження, під час якого пацієнти отримували лікування симвастатином у дозі 80 мг на добу, засвідчили підвищений ризик розвитку міопатії у пацієнтів віком >65 років у порівнянні з пацієнтами віком <65 років.

Діти та підлітки віком 10-17 років при гетерозиготній сімейній гіперхолестеринемії

Рекомендована початкова доза становить 10 мг один раз на добу ввечері. Рекомендований діапазон доз становить 10-40 мг/добу. Максимальна рекомендована доза становить 40 мг/добу. Дозу необхідно підбирати відповідно до індивідуальних цільових показників терапії (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Хлопці повинні бути щонайменше вікової стадії II за Таннером. У дівчат повинен бути присутнім менструальний цикл щонайменше один рік (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти віком до 10 років

Застосування препарату Симвастатин-Тева не рекомендується у дітей віком до 10 років, оскільки досвід такого застосування відсутній.

Діти

Безпеку та ефективність симвастатину для пацієнтів віком 10-17 років з гетерозиготною сімейною гіперліпідемією оцінювали в ході контрольованого

клінічного дослідження за участю хлопців вікової стадії II за Таннером та старших і дівчат, у яких принаймні один рік присутній менструальний цикл. Профіль побічних реакцій у пацієнтів, які приймали симвастатин, загалом був подібний до такого у пацієнтів, які приймали плацебо. Дози понад 40 мг не досліджувалися у даній групі пацієнтів. У цьому дослідженні не було зафіксовано вплив симвастатину на ріст та статевий розвиток дітей, а також на тривалість менструального циклу в дівчаток (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції», «Фармакологічні властивості»). Дівчаток-підлітків необхідно проконсультувати щодо відповідних методів контрацепції при застосуванні симвастатину (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «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. Віддалений вплив на фізичний, розумовий та статевий розвиток наразі невідомий. Симвастатин не досліджувався у пацієнтів віком до 10 років, у дітей препубертатного віку, а також у дівчаток, у яких ще не почалися менструації.

Передозування

На сьогодні відомі кілька випадків передозування. Максимальна прийнята доза становила 3,6 г. Всі пацієнти одужали без наслідків. Не існує специфічного лікування передозування симвастатином.

Рекомендується симптоматичне лікування та контроль функції печінки.

Побічні реакції

Частота зазначених нижче побічних реакцій, які спостерігалися в рамках проведення клінічних досліджень та/або в період постмаркетингового застосування, класифікована за оцінкою їхніх рівнів у ході великих довготривалих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, включаючи HPS (Дослідження захисту серця) та 4S (Скандинавське дослідження впливу симвастатину на виживання) за участі відповідно 20536 та 4444 пацієнтів. У HPS відмічались лише такі серйозні побічні реакції, як міалгія, підвищення рівня трансаміназ сироватки крові та креатинкінази. У 4S записувалися усі зазначені нижче побічні реакції. Якщо в ході цих досліджень рівні при прийомі симвастатину були нижчі або подібні до тих, що й при прийомі плацебо, та були подібні спонтанні повідомлення про побічні реакції, які мали обґрунтований причинний зв'язок, вони класифікувались як рідкісні.

В ході дослідження HPS за участі 20536 пацієнтів, які приймали 40 мг/добу симвастатину (n=10269) або плацебо (n=10267), профілі безпеки були

порівняними у пацієнтів, які приймали симвастатин, та пацієнтів, які приймали плацебо, в середньому протягом 5 років дослідження. Рівні припинення участі через побічні реакції були порівняними в обох групах лікування (4.8 % у пацієнтів, які приймали симвастатин 40 мг, та 5,1 % у пацієнтів, які приймали плацебо). Частота розвитку міопатії становила <0,1 % у пацієнтів, які приймали симвастатин 40 мг. Підвищення трансаміназ (у понад 3 рази вище верхньої межі норми, підтверджене повторним аналізом) відбулося у 0.21 % (n=21) пацієнтів, які приймали симвастатин, порівняно з 0,09 % (n=9) пацієнтів, які приймали плацебо.

Дані щодо частоти виникнення побічних реакцій наведені за такою класифікацією: дуже часто (>1/10), часто (>1/100 та <1/10), нечасто (>1/1000 та <1/100), рідко (<1/1000 та <1/10000), дуже рідко (<1/10000), частота невідома (частоту виникнення побічних реакцій неможливо встановити на основі існуючих даних).

Дослідження

Рідко: підвищення рівнів сироваткових трансаміназ (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та гамма-глутамілтранспептидази) (див. розділ «Особливості застосування. Вплив на печінку»), підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівнів сироваткової креатинкінази (див. розділ «Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз»).

Цукровий діабет: частота виникнення залежить від наявності або відсутності факторів ризику (рівень глюкози крові натще >5.6 ммоль/л, індекс маси тіла >30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі) (див. «Особливості застосування»).

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Рідко: анемія.

Порушення з боку імунної системи

Рідко спостерігався синдром, що очевидно пов'язаний з гіперчутливістю та супроводжувався такими симптомами: анафілаксія, ангіоневротичний набряк, вовчакоподібний синдром, ревматична поліміалгія, дерматоміозит, васкуліт, тромбоцитопенія, еозинофілія, підвищена ШОЕ, артрити та артралгія, кропив'янка, світлочутливість, гарячка, припливи, диспное та слабкість.

Порушення з боку нервової системи

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

Дуже рідко: порушення пам'яті.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

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

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин

Рідко: висип, свербіж, алопеція.

Порушення з боку скелетно-м'язового апарату, сполучної тканини та кісток

Рідко: міопатія (під час клінічного дослідження міопатія виникала здебільшого у пацієнтів, які приймали симвастатин в дозі 80 мг на добу (1,0 %), у порівнянні з пацієнтами, які приймали 20 мг на добу (0,02 %)), рабдоміоліз (див. розділ «Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз»), міалгія, м'язові спазми.

Рабдоміоліз є побічною реакцією, що потенційно загрожує життю.

Повідомлялося про окремі випадки виникнення скарг на дискомфорт ахіллового сухожилля, рідко пов'язані з розривом ахіллового сухожилля.

Частота невідома: імуноопосередкована некротична міопатія (див. розділ «Особливості застосування»)**.

Загальні порушення

Рідко: астенія.

Захворювання печінки та жовчного міхура

Рідко: гепатит/жовтяниця.

Дуже рідко: летальна та нелегальна печінкова недостатність.

Психічні порушення

Дуже рідко: безсоння.

Частота невідома: депресія.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз

Частота невідома: еректильна дисфункція.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення

Частота невідома: інтерстиціальна хвороба легенів.

Побічні реакції при застосуванні статинів

**** Дуже рідко повідомлялося про випадки імуноопосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ), аутоімунної міопатії під час або після лікування статинами. ІОНМ клінічно характеризується слабкістю проксимальних м'язів та підвищенням рівня креатинкінази в сироватці крові, які не зникають, незважаючи на припинення прийому статинів. Результати дослідження м'язів вказують на ознаки некротичної міопатії без значного запалення та застосування імуносупресивних засобів призводить до поліпшення (див. розділ «Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз»).**

У ході постмаркетингового періоду зрідка були повідомлення про порушення когнітивної функції (наприклад, втрата пам'яті, забудькуватість, амнезія, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Про ці порушення когнітивної функції повідомлялося стосовно усіх статинів. В цілому, випадки були нетяжкими та оборотними після припинення прийому статину; час до початку появи симптомів (від 1 дня до кількох років) та зникнення симптомів (у середньому 3 тижні) був різним.

При прийомі деяких статинів повідомляли про такі побічні реакції: розлади сну, включаючи нічні кошмари; статева дисфункція.

Діти та підлітки віком 10-17 років

У ході 48-тижневого дослідження за участю дітей та підлітків (хлопчики вікової стадії II за Таннером та вище та дівчата, в яких принаймні один рік присутній менструальний цикл) віком 10-17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (n=175) профіль безпеки та переносимості у пацієнтів, які приймали симвастатин, був загалом подібний до такого у пацієнтів, які приймали плацебо. Довготривалий вплив на фізичний, розумовий та статевий розвиток невідомий. Немає достатньої кількості даних після одного року лікування.

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

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

Упаковка

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

АТ Фармацевтичний завод ТЕВА.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Дільниця 1; Н-4042 Дебрецен, вул. Паллагі 13, Угорщина.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).