

## **Склад**

*діюча речовина:* симвастатин;

1 таблетка містить симвастатину ЄФ 40 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; крохмаль

```
прежелатинізований; бутилгідроксіанізол (Е 320); кислота аскорбінова (Е 300); кислота лимонна безводна (Е 330); етанол 96 %; вода очищена; кремнію діоксид колоїдний безводний; тальк; магнію стеарат;
```

*плівкова оболонка:* гіпромелоза, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), триетилцитрат, титану діоксид (Е 171), тальк, повідон, вода очищена.

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*СИМВАСТАТИН 40 АНАНТА:* від персикового до червоно-коричневого кольору, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

## **Фармакотерапевтична група**

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

## **Фармакодинаміка**

Симвастатин, що є неактивним лактоном, після перорального прийому гідролізується в печінці до бета-гідроксикислотної форми, якій притаманна потужна активність стосовно пригнічення ГМГ-КоА-редуктази (3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази). Цей фермент каталізує перетворення ГМГ-КоА на мевалонат (початкова і лімітуюча стадія біосинтезу холестерину).

Підтверджено, що симвастатин знижує як нормальні, так і підвищені концентрації холестерину ліпопротеїнів низької щільності (Х-ЛПНЩ). Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) утворюються з протеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і переважно катаболізуються високоспорідненими рецепторами ЛПНЩ. Механізм ЛПНЩ-знижувального ефекту симвастатину може бути пов'язаний як зі зниженням концентрації ЛПДНЩ-холестерину (Х-

ЛПДНЩ), так і з індукцією рецепторів ЛПНЩ, що призводить до скорочення продукції та підвищення катаболізму Х-ЛПНЩ. Також при застосуванні симвастатину істотно знижується рівень аполіпопротеїну В. Крім того, симвастатин помірно збільшує рівень концентрації холестерину ліпопротеїнів високої щільності (Х-ЛПВЩ) і знижує рівень тригліцеридів у плазмі. В результаті цих змін зменшуються співвідношення загального холестерину до Х-ЛПВЩ та Х-ЛПНЩ до Х-ЛПВЩ.

## **Фармакокінетика**

Симвастатин є неактивним лактоном, який легко гідролізується *in vivo* до відповідної бета-гідроксикислоти, потужним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази. Гідроліз відбувається головним чином у печінці; швидкість гідролізу в плазмі людини дуже низька. 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 основним місцем дії активної форми. Було встановлено, що доступність бета-гідроксикислоти в системній циркуляції крові після перорального прийому дози симвастатину становить менше 5 % дози. Максимальна концентрація активних інгібіторів у плазмі досягається приблизно через 1–2 години після прийому симвастатину. Одночасний прийом їжі не впливає на абсорбцію. Фармакокінетика одноразової та повторних доз симвастатину продемонстрували відсутність накопичення лікарського препарату після прийому повторних доз.

### Розподіл

Зв'язування симвастатину і його активного метаболіту з білками плазми становить > 95 %.

### Виведення

Симвастатин є субстратом СYP3A4. Основними метаболітами симвастатину, які присутні в плазмі, є бета-гідроксикислота і чотири додаткових активних метаболіти. Після прийому пероральної дози радіоактивного симвастатину у людини 13 % виділялося з сечею і 60 % з калом протягом 96 годин. Виявлена у випорожненнях кількість представляє еквівалентний абсорбований лікарський препарат, що виділяється з жовчю, а також неабсорбований лікарський препарат. Після внутрішньовенного введення метаболіту бета-гідроксикислоти

його період напіввиведення в середньому становив 1,9 години. У середньому тільки 0,3 % внутрішньовенної дози виділялося в сечі у вигляді інгібіторів.

Симвастатинова кислота активно захоплюється гепатоцитами за допомогою переносника OATP1B1.

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

### Поліморфізм SLCO1B1

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

## **Показання**

### Гіперхолестеринемія

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

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

### Серцево-судинна профілактика

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

## **Протипоказання**

Гіперчутливість до симвастатину або будь-якої складової лікарського засобу.

Захворювання печінки в активній фазі або незрозуміле та стійке підвищення рівнів трансаміназ сироватки.

Вагітність і період годування груддю (див. 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, кетоназол, 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»).

Протипоказано застосовувати пацієнтам з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які отримують ломітапід і симвастатин в дозах більше 40 мг.

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

Декілька механізмів можуть сприяти 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 міопатії/рабдоміолізу.

Зверніться до інструкцій для медичного застосування одночасно використовуваних препаратів для отримання додаткової інформації про їх потенційну взаємодію з симвастатином, зміни, які можуть відбуватися з ферментами або транспортерами, та можливе коригування дози та режимів лікування.

Дослідження взаємодії проводилися тільки за участю дорослих.

#### Фармакодинамічна взаємодія

Взаємодії з ліпідознижувальними лікарськими засобами, які можуть спричинити міопатію. Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, зростає при одночасному введенні з фібратами. Крім того, спостерігається фармакокінетична взаємодія з гемфіброзілом, що призводить до збільшення рівнів симвастатину в плазмі крові

(див. підрозділ «Фармакокінетична взаємодія» нижче та розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»). Щодо комбінації симвастатину і фенофібрату, то немає підтверджень того, що ризик міопатії перевищує суму ризиків при застосуванні кожного окремого 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 СYP3A4, наприклад: ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, klarитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавір), боцепревір, телапревір, 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 сімейною гіперхолес- теринемією (ГоСГ) симвастатин призначають у дозі не вище 40 мг на добу.

Даптоміцин	Не рекомендується з симвастатином
Грейпфрутовий сік	При прийомі симвастатину уникати споживання грейпфрутового соку

## Ефекти інших лікарських засобів на симвастатин

### *Взаємодія з інгібіторами СYP3A4*

Симвастатин є субстратом цитохрому P450 3A4. Потужні інгібітори цитохрому P450 3A4 підвищують ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу внаслідок підвищення концентрації інгібіторної активності ГМГ-КоА-редуктази в плазмі під час терапії із застосуванням симвастатину. До таких інгібіторів належать ітраконазол, кетоназол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавір), боцепревір, телапревір, нефазодон та лікарські засоби, що містять кобіцистат. Одночасне застосування ітраконазолу призводило до більш ніж 10-кратного збільшення 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, телапревіром, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином та нефазодоном та лікарськими засобами, що містять кобіцистат, а також з гемфіброзілом, циклоспорином та даназолом протипоказана (див. розділ «Протипоказання»).

Якщо терапію потужними інгібіторами СYP3A4 (препаратами, що збільшують АUC 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 СYP3A4: флуконазолом, верапамілом або дилтіаземом (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

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

**Циклоспорин.** Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу зростає при поєднаному призначенні циклоспорину з симвастатином; тому застосування з циклоспорином протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Хоча механізм дії не повністю зрозумілий, було

продемонстровано, що циклоспорин збільшує AUC інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Збільшення AUC симвастатину відбувається, насамперед, частково через пригнічення CYP3A4 та/або білка OATP1B1.

*Даназол.* Ризик розвитку міопатії і рабдоміолізу збільшується при супутньому призначенні даназолу з симвастатином, тому застосування з даназолом протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

*Гемфіброзил.* Гемфіброзил збільшує AUC симвастатинової кислоти у 1,9 раза, можливо, внаслідок пригнічення шляху глюкуронізації та/або білка OATP1B1 (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Супутнє застосування з гемфіброзилом протипоказане.

*Фузидинова кислота.* Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, підвищується під час супутнього прийому системної фузидинової кислоти та статинів. Механізм такої взаємодії (фармакодинаміка або фармакокінетика, або обидва механізми) ще невідомий. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи декілька летальних випадків) у пацієнтів, які приймали цю комбінацію. Якщо необхідне систематичне лікування фузидиновою кислотою, на цей час лікування симвастатином слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»). Прийом цієї комбінації може спричинити підвищення концентрації обох препаратів у плазмі.

*Аміодарон.* Ризик міопатії та рабдоміолізу підвищується під час супутнього прийому симвастатину з аміодароном (див. розділ «Особливості застосування»). Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат супутньо з аміодароном.

#### *Блокатори кальцієвих каналів*

*Верапаміл.* Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні верапамілу з симвастатином 40 мг або 80 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Відомо, що супутній прийом з верапамілом призводив до 2,3-кратного збільшення експозиції симвастатинової кислоти, насамперед, частково через пригнічення CYP3A4. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які отримують препарат одночасно з верапамілом.

*Дилтіазем.* Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні дилтіазему з симвастатином 80 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Відомо, що супутній прийом з дилтіаземом призводив до 2,7-кратного підвищення експозиції симвастатинової кислоти,

насамперед, частково через пригнічення СYP3A4. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які отримують одночасно дилтіазем.

*Амлодипін.* Пацієнти, які приймають амлодипін одночасно з симвастатином 80 мг, мають підвищений ризик розвитку міопатії. Відомо, що супутній прийом з амлодипіном призводив до 1,6-кратного збільшення експозиції симвастатинової кислоти. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які отримують одночасно амлодипін.

*Ломітапід.* Ризик міопатії та рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні ломітапідум та симвастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Отже, для пацієнтів з ГоСГ при одночасному призначенні з ломітапідом доза симвастатину має не перевищувати 40 мг на добу.

*Помірні інгібітори СYP3A4.* Пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, що помірно інгібують СYP3A4, супутньо з симвастатином, особливо з високими 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 є інгібіторами білка-переносника OATP1B1, може призводити до збільшення концентрації симвастатинової кислоти у плазмі крові і до розвитку міопатії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

*Інгібітори білка резистентності раку молочної залози (BCRP).* Одночасне застосування з інгібіторами BCRP (включаючи лікарські засоби, які містять елбасвір або гразопревір) може призвести до підвищення концентрації симвастатину в плазмі і розвитку міопатії (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

*Ніацин (нікотинова кислота).* Рідкісні випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювалися із супутнім прийомом з ліпідомодифікуючими дозами ( $\geq 1$  г/добу) ніацину (нікотинової кислоти). У ході фармакокінетичного дослідження одночасне застосування одноразової дози нікотинової кислоти пролонгованої дії 2 г із симвастатином 20 мг призводило до помірного підвищення показників AUC симвастатину і симвастатинової кислоти і показника концентрації симвастатинової кислоти в плазмі крові C<sub>max</sub>.



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

*Грейпфрутовий сік.* Грейпфрутовий сік пригнічує цитохром P450 3A4. Одночасний прийом великих кількостей (більше 1 літра в день) грейпфрутового соку 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 стану 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. Відомо, що у ході фармакокінетичного дослідження за участю здорових добровольців площа під кривою «концентрація – час» (AUC) симвастатинової кислоти зменшилася 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 пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти, протромбіновий час потрібно визначати до початку терапії симвастатином, а також досить часто на початку лікування, щоб пересвідчитися, що не відбувалося жодної значної зміни протромбінового часу. Як тільки досягається стабільний рівень протромбінового часу, його подальший

контроль варто проводити з інтервалами, що зазвичай рекомендуються для пацієнтів, які одержують терапію кумариновими антикоагулянтами. При зміні дозування або припиненні прийому симвастатину також необхідно проводити контроль протромбінового часу. Терапія симвастатином не асоціюється з кровотечею або змінами протромбінового часу у пацієнтів, які не приймали антикоагулянти.

## **Особливості застосування**

### Міопатія/рабдоміоліз

Симвастатин, подібно до інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, може спричинити міопатію, що проявляється у вигляді м'язового болю, хворобливості або слабкості та супроводжується зростанням активності креатинфосфокінази більше ніж у 10 разів вище верхньої межі норми (ВМН). Міопатія іноді набуває форми рабдоміолізу з або без гострої ниркової недостатності, обумовленої міоглобінурією, і дуже рідко призводить до летальних наслідків. Ризик розвитку міопатії зростає при високих рівнях інгібіторної активності 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.

Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу залежить від величини дози. Згідно з наявними даними, частота прояву міопатії становить приблизно 0,03, 0,08 і 0,61 % при дозах 20, 40 і 80 мг/добу відповідно.

У пацієнтів з інфарктом міокарда, які в анамнезі приймали симвастатин у дозі 80 мг/день (середній період спостереження 6,7 року), частота міопатії становила приблизно 1,0 %, порівняно з 0,02 % у пацієнтів, які приймали 20 мг/день. Приблизно половина з цих випадків міопатії мала місце протягом першого року лікування. Частота появи міопатії протягом кожного наступного року лікування становила приблизно 0,1 %. Ризик появи міопатії більший у пацієнтів, які приймають 80 мг симвастатину, порівняно з таким у пацієнтів, які отримують терапію іншими статинами з подібною ефективністю щодо зниження холестерину ЛПНЩ. Тому дозу 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, який вступає у взаємодію, слід застосовувати нижчу дозу симвастатину або альтернативний статин з меншим потенціалом взаємодії з іншими лікарськими засобами.

### Знижена функція білків-переносників

При зниженій функції печінкових білків-переносників із 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 (с.521T > C) генотипу.

У пацієнтів, які несуть алель гену SLCO1B1 (с.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 %. Є дані, що гомозиготні носії алеля C (яких позначають як CC), які приймають симвастатин у дозі 80 мг, мають 15 %-й ризик розвитку міопатії протягом року, тоді як ризик у гетерозиготних носіїв алеля C (CT) становить 1,5 %. Відповідний показник ризику у пацієнтів з найбільш розповсюдженим генотипом (TT) становить 0,3 %. По можливості, перш ніж призначати симвастатин в дозі 80 мг окремим пацієнтам, слід провести у них генотипування на наявність алеля C в рамках оцінки співвідношення «користь/ризик», і уникати призначення високих доз тим, хто виявиться носієм генотипу CC. 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 результатів. 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 статинами або фібратами;
- зловживання спиртним.

У таких ситуаціях ризик лікування слід розглядати відносно можливої користі, а також рекомендується клінічний моніторинг. Якщо раніше у пацієнта було порушення з боку м'язів при прийомі фібрата або статину, лікування іншим засобом цього класу потрібно починати з обережністю. При значному вихідному підвищенні рівнів креатинкінази (більше ніж у 5 разів 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 важкими та викликають щоденний 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 некротичної 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. Якщо симптоми зникли та рівні креатинкінази повернулися 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. Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу значно збільшується при супутньому застосуванні симвастатину з потужними інгібіторами СУР3А4, 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. Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу також збільшується при супутньому застосуванні аміодарону, амлодипіну, верапамілу або дилтіазему з певними дозами симвастатину. Ризик розвитку міопатії, включаючи рабдоміоліз, збільшується при супутньому застосуванні фузидинової кислоти зі статинами. У пацієнтів з ГоСГ при одночасному застосуванні ломітапідю і симвастатину цей ризик зростає. Таким чином, застосування симвастатину з інгібіторами СYP3A4, ітраконазолом, кетоназолом, посаконазолом, вориконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавіром), боцепревіром, теллапревіром, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином, нефазодоном та лікарськими засобами, що містять кобіцистат, протипоказано. 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). Крім того, слід з обережністю одночасно застосовувати симвастатин з певними менш потужними інгібіторами СYP3A4: флуконазолом, верапамілом, дилтіаземом. Слід уникати супутнього прийому грейпфрутового соку та симвастатину. Застосування симвастатину з гемфіброзілом протипоказано. 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. 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. Пацієнту слід порекомендувати негайно звернутись до лікаря у разі появи у нього симптомів слабкості, болю у м'язах або іншого болю. Терапію статином можна відновити через 7 днів після прийому останньої дози фузидинової кислоти. У виняткових випадках, коли необхідне довготривале системне лікування фузидиновою кислотою, наприклад при тяжких інфекціях, супутній прийом симвастатину та фузидинової кислоти можливий тільки 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 ломітапідю і симвастатину ризик міопатії зростає. Пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, що мають помірний інгібуючий ефект на СYP3A4, супутньо з симвастатином, особливо з високими дозами симвастатину, мають 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.

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 для пацієнтів, які отримують супутню терапію препаратами, що містять елбасвір або grazопревір.

Рідкісні випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювалися із супутнім прийомом інгібіторів ГМК-КоА-редуктази та ліпідомодифікуючих доз ( $\geq 1$  г/день) ніацину (нікотинової кислоти); кожен з цих препаратів може викликати міопатію.

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 ризику. 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.

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. Хоча відповідних досліджень з аципімоксом не проводили, 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/ларопіпрант 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. Є дані, що у декількох дорослих пацієнтів, які одержували симвастатин, відзначалося стійке підвищення рівня трансаміназ сироватки ( $u > 3$  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 ВМН в 3 рази, препарат необхідно відмінити. Аланінамінотрансфераза може виходити з м'язової тканини, тому підвищення аланінамінотрансферази та креатинкінази може вказувати на міопатію. 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 гіпербілірубінемії або жовтяниці під час лікування препаратом слід негайно перервати терапію. Якщо не знайдено альтернативної етіології, не слід знову розпочинати прийом препарату. Лікарський засіб 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 жодними 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 це не повинно 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>, підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) потрібно контролювати як клінічно, так і біохімічно відповідно до національних настанов.

### Інтерстиціальна хвороба легень

Випадки інтерстиціальної хвороби легень вказувалися у звітах щодо застосування деяких статинів, особливо при довгостроковій терапії. Симптоми можуть включати диспное, непродуктивний кашель і погіршення загального стану здоров'я (втома, зниження маси тіла і гарячка). У разі, якщо підозрюють розвиток у пацієнта інтерстиціальної хвороби легень, терапію із застосуванням статинів варто 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 холестерину та холестерину ЛПНЩ і виявлялась такою ж, як і для популяції загалом. Збільшення частоти побічних ефектів, які б виявлялися клінічно або за лабораторними показниками, не відмічено.

Допоміжні речовини. Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкими спадковими захворюваннями непереносимості галактози, з уродженою лактазною недостатністю Лаппа або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не варто приймати даний лікарський засіб.

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

Лікарський засіб впливає або незначно впливає 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 симвастатину зрідка надходили повідомлення про запаморочення.

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



Вагітність. Препарат протипоказаний вагітним. Безпека застосування препарату для вагітних не встановлена. Не було проведено жодних контрольованих клінічних досліджень симвастатину за участю вагітних. Були отримані рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоутробного впливу інгібіторів ГМК-КоА-редуктази. Однак, проспективний аналіз приблизно 200 вагітностей, коли протягом першого триместру мав місце вплив симвастатину або іншого подібного інгібітору ГМК-КоА-редуктази, частота вроджених аномалій була порівнянною з такою в загальній популяції. Такої кількості випадків вагітності було статистично достатньо для виключення збільшення кількості вроджених аномалій в 2,5 рази та вище порівняно із загальною популяцією. Хоча немає жодного доказу того, що частота появи вроджених аномалій у нащадків пацієнтів, які приймали симвастатин або інший подібний інгібітор ГМК-КоА-редуктази, відрізняється від тієї, що спостерігається в загальній популяції, лікування матері симвастатином може 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 препарат не можна призначати вагітним, а також жінкам, які намагаються завагітніти або є підозра, що вони вагітні. Прийом препарату слід призупинити на весь термін вагітності або доти, доки не буде підтвердження, що жінка не вагітна.

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 препарат, слід утриматися від годування груддю.

### Фертильність

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

### **Спосіб застосування та дози**

Добова доза симвастатину становить від 5 мг до 80 мг перорально один раз на добу ввечері. Коригування дози у разі необхідності слід здійснювати з інтервалами не менше ніж 4 тижні до досягнення максимальної добової дози 80 мг, яку приймають один раз на добу ввечері. Доза 80 мг рекомендована тільки пацієнтам з тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, які не досягли цілей лікування нижчими дозами та коли очікується, що користь переважатиме потенційні ризики.

### Гіперхолестеринемія

Пацієнту слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої він повинен дотримуватися протягом усього курсу лікування симвастатином. Звичайно початкова доза становить 10 - 20 мг на добу, яку приймають одноразово ввечері. Для пацієнтів, яким необхідне значне зниження рівня ХС-ЛПНЩ (більше ніж на 45 %), початкова доза може становити 20–40 мг один раз на добу ввечері. Коригування дози за необхідності потрібно здійснювати способом викладеним вище.

### Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Грунтуючись на результатах контрольованого клінічного дослідження, рекомендована початкова доза препарату становить 40 мг на добу одноразово ввечері. Препарат слід застосовувати як доповнення до іншого ліпідознижувального лікування (наприклад аферез у ЛПНЩ) або якщо таке лікування недоступне.

Для пацієнтів, які одночасно з симвастатином приймають ломітапід, доза препарату має не перевищувати 40 мг/добу (див. розділи «Протипоказання, «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Серцево-судинна профілактика

Звичайна доза симвастатину для пацієнтів з високим рівнем ризику розвитку ішемічної хвороби серця (з гіперліпідемією або без неї) становить 20–40 мг на добу одноразово ввечері. Медикаментозну терапію можна починати одночасно з дієтою та фізичними вправами. Підбір доз за необхідності потрібно здійснювати способом, викладеним вище.

### Супутня терапія

Симвастатин ефективний як монотерапія, а також у комбінації з секвестрантами жовчних кислот. Прийом дози потрібно проводити більше ніж за 2 години до або більше ніж через 4 години після прийому лікарських препаратів, що підсилюють екскрецію жовчних кислот.

Для пацієнтів, які приймають симвастатин одночасно з фібратами крім гемфіброзилу, або з фенофібратом, доза симвастатину не повинна перевищувати 10 мг на добу. Для пацієнтів, які приймають симвастатин одночасно з аміодароном, амлодипіном, дилтіаземом чи верапамілом, добова доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг.

## Ниркова недостатність

Пацієнти з нирковою недостатністю помірного ступеня не потребують корекції дози. При тяжкій нирковій недостатності (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 та підліткам (10–17 років)

Для дітей та підлітків (хлопці вікової стадії Таннера II і старші та дівчатка, в яких щонайменше 1 рік як почалися менструації) 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 потрібно дотримуватися під час лікування. Рекомендовані дози – 10–40 мг на добу, максимальна рекомендована добова доза становить 40 мг. Дозу слід підбирати індивідуально, згідно з метою лікування, за рекомендаціями лікування в педіатрії. Підбір дози слід проводити з інтервалами в 4 тижні або більше.

Досвід застосування симвастатину дітям препубертатного віку обмежений.

Безпека та ефективність застосування доз понад 40 мг на добу дітям з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією не вивчалися. Довгострокова ефективність терапії симвастатином у дитинстві для зниження захворюваності та смертності у дорослому віці не встановлена.

## **Діти**

Є дані про безпеку та ефективність симвастатину для дітей (дівчат, у яких щонайменше 1 рік як почалися менструації, та хлопчиків вікової стадії Таннера II та вище) віком 10–17 років з гетерозиготною сімейною гіперліпідемією. Профіль побічних ефектів у пацієнтів, які приймали симвастатин, був подібний до такого у пацієнтів, які приймали плацебо. Дози більше 40 мг не досліджувалися у даній групі пацієнтів. У ході дослідження не було зафіксовано впливу симвастатину на ріст та статевий розвиток дітей, а також на тривалість менструального циклу в дівчаток.

У пацієнтів віком до 18 років ефективність та безпека не досліджувалися протягом періодів лікування тривалістю довше 48 тижнів; віддалений вплив на

фізичний, розумовий та статевий розвиток невідомий.

Дівчат слід проконсультувати щодо методів контрацепції при застосуванні симвастатину.

Симвастатин не досліджувався у пацієнтів віком до 10 років, 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. У разі передозування слід застосовувати симптоматичні та підтримуючі заходи.

### **Побічні реакції**

Частота побічних явищ: дуже часто ( $> 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), невідомо (не можна підрахувати за наявними даними).

*Порушення з боку крові та лімфатичної системи:* рідко – анемія.

*Порушення з боку імунної системи:* дуже рідко – анафілаксія.

*Психічні порушення:* дуже рідко – безсоння; невідомо – депресія.

*Порушення з боку нервової системи:* рідко – головний біль, парестезія, запаморочення, периферична невропатія; дуже рідко – порушення пам'яті.

*Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення:* невідомо – інтерстиціальна хвороба легень.

*Порушення з боку шлунково-кишкового тракту:* рідко – запор, абдомінальний біль, метеоризм, диспепсія, діарея, нудота, блювання, панкреатит.

*Гепатобіліарні порушення:* рідко – гепатит/жовтяниця; дуже рідко – летальна та нелетальна печінкова недостатність.

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

*Порушення з боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини:* рідко – міопатія\* (включаючи міозит), рабдоміоліз з гострою нирковою недостатністю, міалгія, м'язові спазми.

\* 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.

*Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз:* невідомо – еректильна дисфункція.

*Загальні порушення:* рідко – астенія. Зрідка повідомляли про синдром гіперчутливості, який включав такі прояви: ангіоневротичний набряк, вовчакоподібний синдром, ревматична поліміалгія, дерматоміозит, васкуліт, тромбоцитопенія, еозинофілія, підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), артрит та артралгія, кропив'янка, світлочутливість, гарячка, припливи, диспное та слабкість.

*За дослідженнями:* рідко – підвищення рівнів сироваткових трансаміназ (аланін-амінотрансферази, аспартатамінотрансферази і гамма-глутамілтранспептидази); підвищення рівня лужної фосфатази; підвищення рівнів сироваткової креатинкінази. При прийомі статинів повідомляли про підвищення HbA1c та рівнів глюкози сироватки в стані натще. У ході постмаркетингового періоду зрідка були повідомлення про порушення когнітивної функції (наприклад втрата пам'яті, забудькуватість, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів, включаючи симвастатин. У цілому, випадки були не серйозними 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 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)*

Є дані, що у ході 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.

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

Марксанс Фарма Лтд.

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

Ділянка № Л-82, Л-83, Верна Індастріал Істейт, Верна Гоа, ІН - 403 722, Індія.

### **Джерело інструкції**

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