

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СИМВАТИН®
(SIMVATIN®)

Склад:

діюча речовина: симвастатин;

1 таблетка містить 10 мг або 20 мг симвастатину;

допоміжні речовини: лактози моногідрат; крохмаль кукурудзяний; натрію крохмальгліколят (тип А); целюлоза мікрокристалічна; кислота лимонна, моногідрат; магнію стеарат; гідроксипропілцелюлоза; бутилгідроксіанізол (Е 320); поліетиленгліколь 6000; опадри ОУ-І блий.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору, з рискою та відбитком «ES1» на таблетках препарату Симватин® по 10 мг або відбитком «ES2» на таблетках препарату Симватин® по 20 мг з одного боку та відбитком «PhI» з іншого.

Фармакотерапевтична група.

Гіполіпідемічні засоби, монокомпонентні. Інгібітор ГМГ-КоА редуктази.

Код АТХ С10А А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Доведено, що Симватин® знижує нормальні та підвищені рівні холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). ЛПНЩ утворюється з ліпопротеїну дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та катаболізується головним чином рецепторами з високою спорідненістю до ЛПНЩ. Механізм ЛПНЩ-знижувального ефекту препарату Симватин® може складатися як зі зниження концентрації холестерину ЛПДНЩ, так і зі стимуляції рецепторів ЛПНЩ, призводячи до зменшеного продукування та збільшеного катаболізму холестерину ЛПНЩ. Рівні аполіпопротеїну В також значно знижуються під час лікування препаратом Симватин®. Крім того, Симватин® помітно збільшує холестерин ЛПВЩ та знижує рівень тригліцеридів у плазмі крові. У результаті цих змін знижується співвідношення загального холестерину до холестерину ЛПВЩ та холестерину ЛПНЩ до холестерину ЛПВЩ.

Високий ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) або існуюча ішемічна хвороба серця

Дослідження довели, що лікування препаратом Симватин® порівняно з плацебо значно знижувало ризик загальної летальності для пацієнтів, які приймали симвастатин, завдяки зниженню ризику коронарної летальності. Зниження летальних випадків, не пов'язаних із судинними хворобами, не досягло статистичної значимості. Симватин® також знижує ризик великих коронарних подій (складена кінцева точка: нелетальний інфаркт міокарда або летальний наслідок пов'язаний з ІХС). Симватин® знижує необхідність проведення коронарних реваскуляризацій включно з аорто-коронарним шунтуванням або черезшкірною транслюмінальною ангіопластиком і процедур периферичної та іншої некоронарної реваскуляризації. Симватин® знижує ризик розвитку інсульту, що пов'язано з зниженням ішемічного інсульту. Крім того, у пацієнтів з цукровим діабетом Симватин® знижує ризик розвитку макросудинних ускладнень, включаючи операції з відновлення периферичного кровотоку (хірургічне втручання або ангіопластика), ампутації нижніх кінцівок або розвиток виразок нижніх кінцівок.

Первинна гіперхолестеринемія та комбінована гіперліпідемія

У дослідженнях, у яких порівнювали ефективність та безпеку симвастатину 10, 20, 40 та 80 мг на день у пацієнтів з гіперхолестеринемією, середні значення зниження холестерину ЛПНЩ становили, відповідно, 30, 38, 41 та 47%. У дослідженнях з участю пацієнтів з комбінованою (змішаною) гіперліпідемією при прийомі симвастатину 40 мг та 80 мг середні зниження тригліцеридів становили відповідно 28 % та 33 %, а середні збільшення холестерину ЛПВЩ становили відповідно 13 % та 16 %.

Дослідження з участю дітей та підлітків (віком 10-17 років)

Симватин® значно знижує рівні холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів та аполіпопротеїну В у плазмі крові. Результати продовження дослідження за 48 тижнів були порівняльними з тими, що спостерігались в основному дослідженні. Через 24 тижні лікування середнє досягнуте значення холестерину ЛПНЩ становило 124,9 мг/дл (діапазон: 64-289 мг/дл) у групі прийому 40 мг препарату Симватин®, порівняно з 207,8 мг/дл (діапазон: 128-334 мг/дл) у групі прийому плацебо.

Через 24 тижні лікування симвастатином, препарат низив середній холестерин ЛПНЩ на 36,8%, аполіпопротеїн В – на 32,4% та середні рівні тригліцеридів на 7,9% та підвищив середні рівні холестерину ЛПВЩ на 8,3% (плацебо: 3,6%). Довготривалий сприятливий вплив препарату Симватин® на серцево-судинні явища у дітей з гетерозиготною сімейною гіперліпідемією є невідомим.

Безпека та ефективність доз понад 40 мг на день не досліджувались у дітей із гетерозиготною сімейною гіперліпідемією. Не була підтверджена довготривала ефективність терапії симвастатином у пацієнтів дитячого віку для зниження захворюваності та летальності у дорослому віці.

Фармакокінетика.

Симвастатин є неактивним лактоном, що легко гідролізується, перетворюючись *in vivo* до бета-гідроксикислоти, потужного інгібітора ГМГ-КоА редуктази. Гідроліз відбувається головним чином у печінці; швидкість гідролізу у плазмі людини є дуже повільною.

Фармакокінетичні властивості оцінювалися з участю дорослих. Фармакокінетичні дані у дітей та підлітків відсутні.

Абсорбція

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

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

Розподіл.

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

Виведення.

Симвастатин є субстратом СYP3A4. Основними метаболітами симвастатину, які присутні у плазмі крові людини, є бета-гідроксикислота та чотири додаткові активні метаболіти. Після введення людині пероральної дози радіоактивного симвастатину за 96 годин 60 % міченого препарату було виділено у випорожненнях і 13 % – у сечі. Виявлена у випорожненнях кількість представляє еквівалентний абсорбований лікарський препарат, що виділяється з жовчю, а також неабсорбований лікарський препарат. Після внутрішньовенної ін'єкції метаболіту бета-гідроксикислоти, його період напіввиведення становить у середньому 1,9 години. У формі інгібіторів із сечею виводиться у середньому тільки 0,3 % в/в дози.

Клінічні характеристики.

Показання.

ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЯ

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

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

СЕРЦЕВО-СУДИННА ПРОФІЛАКТИКА

Зниження серцево-судинної летальності та захворюваності у пацієнтів з явною атеросклеротичною серцево-судинною хворобою або з 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 будь-якої складової цього препарату.
- Захворювання печінки у гострій стадії або незрозуміле і стійке підвищення рівнів трансаміназ сироватки крові.
- Період вагітності або годування груддю (див. також «Особливості застосування»).
- Супутній прийом потужних інгібіторів СYP3A4 (препаратів, що збільшують АUC приблизно в 5 разів або більше), наприклад, ітраконазолу, кетоконазолу, посаконазолу, вориконазолу, інгібіторів ВІЛ-протеази, наприклад, нелфінавіру, боцепревіру, теллапревіру, еритроміцину, кларитроміцину, телітроміцину та нефазодону (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Супутній прийом гемфіброзилу, циклоспорину або даназолу.

Особливі заходи безпеки.

Препарат містить лактозу, тому якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Міопатія/рабдоміоліз

Симвастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, може спричинити розвиток міопатії, що проявляється болем у м'язах, в'ялістю, загальною слабкістю, підвищенням рівня креатинкінази у 10 разів вище норми. Іноді міопатія розпочинається з рабдоміолізу з/без гострої ниркової недостатності, що є вторинною при міоглобінурії, рідко – з летальним наслідком. Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу підвищується при посиленні інгібіторної активності ГМГ-КоА-редуктази у плазмі крові і є дозозалежним. Ризик появи міопатії є більшим у пацієнтів, які приймають 80 мг симвастатину, порівняно з іншими основаними на статині терапіями з подібною ефективністю щодо зниження холестерину ЛПНЩ. Тому дозу препарату 80 мг слід застосовувати тільки пацієнтам із важкою гіперхолестеринемією та з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень, які не досягли ефекту лікування на нижчих дозах, та коли очікується, що користь переважатиме потенційні ризики. Для пацієнтів, які приймають симвастатин 80 мг і яким потрібен препарат взаємодії, слід застосовувати нижчу дозу симвастатину або альтернативний, оснований на статині режим з меншим потенціалом до взаємодії з іншими лікарськими засобами (див. нижче «Заходи для зниження ризику появи міопатії, спричиненої взаємодією з іншими лікарськими засобами»).

Визначення рівня креатинкінази (КК)

Якщо рівні КК значно підвищені відносно базових показників ($> 5 \times \text{ULN}$), не слід розпочинати лікування препаратом. Визначення рівня КК не слід проводити після фізичного навантаження та при наявності будь-якої імовірної причини, що може спричинити підвищення рівня КК, оскільки це впливає на інтерпретацію результатів аналізу. Якщо рівні КК значно підвищені відносно базових показників ($> 5 \times \text{ULN}$), через 5-7 днів треба провести повторний аналіз для підтвердження отриманих результатів.

Період до початку лікування

Усіх пацієнтів, які розпочинають лікування симвастатином, та тих, кому підвищують дозу, слід поінформувати про ризик виникнення міопатії та важливість негайного повідомлення про появу м'язового болю нез'ясованої етіології, в'ялості, загальної слабкості.

З обережністю призначати препарат пацієнтам зі схильністю до рабдоміолізу та якщо раніше спостерігалися порушення функцій м'язової системи при застосуванні фібрів або статинів. У таких випадках потрібно розглянути співвідношення ризику та переваг, пов'язаних із застосуванням препарату. Слід бути обережним з пацієнтами групи ризику, у яких можливий розвиток рабдоміолізу та у яких потрібно визначати рівень КФК перед початком застосування симвастатину для встановлення його початкового рівня і проводити його моніторинг, а саме: у хворих віком від 65 років; у жінок; у пацієнтів із

порушенням функції нирок, з неконтрольованим гіпотиреозом, спадковими захворюваннями м'язової системи в анамнезі, токсичними реакціями з боку м'язової системи в анамнезі при застосуванні статинів або фібратів, при зловживанні алкоголем. У таких випадках необхідно проаналізувати можливий ризик і користь від лікування, а також потрібно проводити клінічний моніторинг.

Цукровий діабет. Існують докази про те, що у деяких пацієнтів статини підвищують рівень цукру у крові. У таких пацієнтів існує високий ризик виникнення у майбутньому цукрового діабету, а також може виникнути підвищення рівня тригліцеридів у крові. Ризик виникнення судинних ускладнень переважає ризик виникнення цукрового діабету, тому у таких випадках не слід припиняти застосування статинів. Необхідно проводити клінічний та лабораторний контроль у хворих групи ризику (рівень глюкози 5,6- 6,9 ммоль/л, індекс маси тіла більш ніж 30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів у крові, артеріальна гіпертензія).

Порушення з боку інтерстиціальної тканини легень. Були повідомлення про особливі випадки порушень з боку інтерстиціальної тканини легень, що пов'язувалися з застосуванням статинів, особливо при тривалому застосуванні. Вони проявляються у вигляді диспное, непродуктивного кашлю та погіршення загального стану (втомлюваність, втрата маси тіла, пропасниця). При підозрі на розвиток у хворих таких розладів лікування статинами необхідно припинити.

У ході лікування

Якщо у пацієнта виникають біль у м'язах, слабкість, судоми під час лікування статинами, слід перевірити рівень КК. Якщо визначені рівні при відсутності факту інтенсивних фізичних навантажень значно підвищені ($> 5 \times \text{ULN}$), потрібно припинити лікування препаратом. Якщо симптоми порушення м'язових функцій є тяжкими і щоденно спричиняють відчуття дискомфорту, то навіть при рівнях КК $< 5 \times \text{ULN}$ слід розглянути питання про припинення лікування. Якщо підозрюється розвиток міопатії при наявності інших ознак, лікування слід припинити.

Після зникнення симптомів і нормалізації рівнів КК можна розглянути питання про відновлення лікування статинами або альтернативними статинами у нижчих дозах при постійному моніторингу стану хворого.

Застосування симвастатину потрібно тимчасово припинити за кілька днів до проведення планових оперативних втручань та після медичних або хірургічних процедур.

Вплив на функцію печінки

У клінічних дослідженнях спостерігалось стійке підвищення ($> 3 \times \text{ULN}$) рівня трансаміназ у кількох пацієнтів, які отримували симвастатин. Коли прийом симвастатину було перервано чи припинено, рівні трансаміназ зазвичай повільно поверталися до рівнів, що спостерігалися перед лікуванням.

Рекомендовано визначати показники функції печінки перед початком лікування та у випадках, коли це клінічно необхідно. Пацієнтам, які приймають титровану дозу 80 мг на добу, слід проводити додаткові визначення показників перед застосуванням титрованої дози, через 3 місяці після та потім періодично (наприклад, 1 раз на півроку) протягом першого року лікування. Пацієнтам, у яких рівні трансаміназ у сироватці крові підвищені, слід негайно повторити аналіз і надалі виконувати цей тест частіше. Якщо рівні трансаміназ зростають, особливо до $3 \times \text{ULN}$, або мають стійкий характер, прийом симвастатину слід припинити.

Препарат з обережністю слід застосовувати для лікування пацієнтів, які зловживають алкоголем.

Як і для інших засобів, що знижують рівень ліпідів, при застосуванні симвастатину, повідомлялося про помірне підвищення рівнів трансаміназ у сироватці крові ($< 3 \times \text{ULN}$). Ці зміни з'являлися невдовзі після початку застосування симвастатину, часто мали швидкоплинний характер, не супроводжувалися жодними симптомами і не потребували лікування.

Офтальмологічне обстеження

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодія з інгібіторами СYP3A4

Симвастатин є субстратом цитохрому P4503A4. Сильні інгібітори цитохрому P4503A4 підвищують ризик розвитку міопатії шляхом посилення активності інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. До таких інгібіторів належать ітраконазол, кетоконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, боцепревір, телапревір, інгібітори протеази ВІІ та нефазодон. Одночасне застосування з ітраконазолом призводить до

посилення впливу кислоти симвастатину (активний бета-гідроксикислотний метаболіт) більш ніж у 10 разів. Телітроміцин підвищує вплив симвастатинової кислоти більш ніж в 11 разів. Тому одночасне застосування з ітраконазолом, кетоконазолом, вориконазолом, інгібіторами протеази ВІЛ, еритроміцином, кларитроміцином, боцепревіром, теллапревіром, телітроміцином і нефазодоном протипоказане. Якщо лікування вищевказаними препаратами є необхідним, то застосування симвастатину на час прийому цих препаратів слід припинити.

Одночасне застосування з посаконазолом, гемфіброзілом, циклоспорином, даназолом протипоказане. При супутньому прийомі симвастатину з помірним інгібітором СYP3A4 (препарати, які збільшують АUC приблизно в 2-5 разів) може знадобитися коригування дози симвастатину.

Для певних помірних інгібіторів СYP3A4, наприклад, дилтіазему, рекомендується максимальна доза 20 мг симвастатину.

Пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, що мають помірну інгібуючу дію на СYP3A4, спільно з препаратом Симватин®, особливо у високих дозах, можуть мати підвищений ризик розвитку міопатії.

Амлодипін

Доза симвастатину не має перевищувати 20 мг на добу у хворих, які застосовують амлодипін. Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу також збільшується при супутньому застосуванні з амлодипіном.

Колхіцин

Були повідомлення про розвиток міопатії та рабдоміолізу у хворих із нирковою недостатністю, які одночасно застосовували колхіцин та симвастатин.

Рифампіцин

У хворих, які тривалий час застосовують рифампіцин (потужний індуктор СYP3A4), може виникнути відсутність ефективності симвастатину.

Флуконазол

Були рідкісні повідомлення про розвиток рабдоміолізу, пов'язані з одночасним застосуванням флуконазолу та симвастатину.

Аміодарон та верапаміл

Існує ризик виникнення міопатії та рабдоміолізу при одночасному застосуванні з симвастатином, призначеним у високих дозах. Повідомлялося про розвиток міопатії у 6 % пацієнтів, які отримували одночасно симвастатин у дозі 80 мг та аміодарон, а також в 1 % випадків при комбінованому лікуванні симвастатином у дозі 40 мг або 80 мг і верапамілом. При дослідженнях фармакокінетики встановлено, що одночасне застосування з верапамілом підвищує вплив симвастатинової кислоти у 2,3 раза, імовірно, частково з причини інгібіції СYP3A4. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу у пацієнтів, які отримують одночасне лікування аміодароном чи верапамілом, якщо користь перевищує потенційний ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу.

Дилтіазем

Аналіз даних досліджень показав, що в 1 % випадків розвитку міопатії пацієнти отримували симвастатин у дозі 80 мг та дилтіазем; ризик розвитку міопатії не підвищувався у пацієнтів, які отримували одночасно симвастатин у дозі 40 мг та дилтіазем. При дослідженнях фармакокінетики виявлено, що дилтіазем підвищує вплив симвастатинових кислот у 2,7 раза, імовірно, з причини інгібіції СYP3A4. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 40 мг на добу при одночасному призначенні з дилтіаземом за умови, якщо користь від застосування перевищує потенційний ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу.

Фузидієва кислота

Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, може підвищуватися під час супутнього прийому системної фузидієвої кислоти та статинів. Супутній прийом цієї комбінації може спричинити підвищення концентрації обох препаратів у плазмі крові. Механізм такої взаємодії (фармакодинаміка або фармакокінетика, чи обидва механізми) на даний час невідомий. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи летальні випадки) у пацієнтів, які приймали цю комбінацію. Якщо вважається за необхідне застосування фузидієвої кислоти, лікування симвастатином слід припинити на час лікування фузидієвою кислотою.

Пацієнту слід порекомендувати негайно звернутися до лікаря у випадку появи будь-яких симптомів слабкості у м'язах, болю або хворобливості. Терапію статином можна відновити через 7 днів після прийому останньої дози фузидієвої кислоти. У виняткових випадках, коли необхідне довготривале системне лікування фузидієвою кислотою, наприклад, для лікування важких інфекцій, необхідність супутнього прийому симвастатину та фузидієвої кислоти слід розглядати тільки у кожному окремому випадку та під ретельним медичним наглядом.

Ніацин (нікотинова кислота)

Рідкі випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювалися з супутнім прийомом ліпідомодифікуючих доз (≥ 1 г /день) ніацину (нікотинової кислоти). У дослідженні супутній прийом однократно дози 2 г нікотинової кислоти пролонгованої дії з симвастатином 20 мг призводив до помірного підвищення AUC симвастатину та симвастатинової кислоти та концентрацій Сmax симвастатинової кислоти у плазмі крові.

Слід з обережністю лікувати пацієнтів китайської національності симвастатином (зокрема дозами 40 мг або вище) супутньо з ліпідомодифікуючими дозами (≥ 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 (≥ 1 г/день) ніацину (нікотинової кислоти) або препаратами, що містять ніацин. Невідомо, чи існує підвищений ризик міопатії в інших пацієнтів азійського походження, які приймають симвастатин супутньо з ліпідомодифікуючими дозами (≥ 1 г/день) ніацину (нікотинової кислоти) або препаратами, що містять ніацин.

Грейпфрутовий сік

Грейпфрутовий сік інгібує цитохром P4503A4. Одночасне вживання великої кількості грейпфрутового соку (більше 1 л на день) та симвастатину призводить до посилення впливу симвастатинової кислоти у 7 разів. Вживання 240 мл грейпфрутового соку зранку та прийом симвастатину ввечері призводить до посилення впливу симвастатинової кислоти у 1,9 раза. Тому не слід вживати грейпфрутовий сік під час лікування симвастатином.

Пероральні антикоагулянти

У дослідженнях симвастатин, призначений у дозах 20-40 мг/добу, помірно потенціював ефекти антикоагулянтів кумаринового ряду: протромбіновий час, виражений у міжнародному нормалізованому співвідношенні (МНС), підвищувався над початковим рівнем на 1,7-1,8 та 2,6-3,4 у здорових добровольців та пацієнтів відповідно. Дуже рідко повідомлялося про підвищення МНС. У пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти, протромбіновий час потрібно визначати перед початком прийому симвастатину і достатньо часто протягом лікування. Якщо встановлено, що показник протромбінового часу є стабільним, подальший моніторинг можна проводити згідно зі звичайними рекомендаціями для пацієнтів, які застосовують кумаринові антикоагулянти. Якщо дозу симвастатину змінено або препарат відмінено, слід повторити процедуру. Лікування симвастатином не асоційоване з розвитком кровотеч або зміною протромбінового часу у пацієнтів, які не приймають антикоагулянти.

Вплив симвастатину на фармакокінетику інших препаратів.

Симвастатин не інгібує цитохром P4503A4, тому препарат не впливає на концентрації у плазмі крові тих препаратів, які метаболізуються цією системою цитохрому.

Особливості застосування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат Симватин® протипоказаний у період вагітності, а також пацієнткам, які планують або підозрюють вагітність. Прийом препарату слід припинити у період вагітності або до встановлення факту, що жінка не вагітна.

Невідомо, чи проникає симвастатин або його метаболіти у грудне молоко. Оскільки багато препаратів екскретуються у грудне молоко та існує потенційний ризик розвитку побічних ефектів, жінки, які приймають препарат Симватин®, повинні припинити годування груддю.

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

Препарат Симватин® не впливає або може впливати незначною мірою на здатність керувати автотранспортом або іншими потенційно небезпечними механізмами. Перед тим як керувати автотранспортом або іншими потенційно небезпечними механізмами, слід брати до уваги, що у ході постмаркетингових спостережень повідомлялося про рідкісні випадки виникнення запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Дозування препарату Симватин® від 5 до 80 мг застосовувати перорально 1 раз на добу, ввечері. Підбір дози препарату Симватин® здійснює лікар залежно від потреби з інтервалами не менше ніж 4 тижні, до максимальної добової дози 80 мг, яку приймати 1 раз на добу, ввечері. Доза 80 мг рекомендується тільки для пацієнтів з важкою гіперхолестеринемією та з високим ризиком серцево-судинних ускладнень, які не досягли цілей лікування на нижчих дозах, та коли очікується, що користь переважатиме потенційні

ризика. (дивись розділ «Особливості застосування», «Фармакодинаміка»)

ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЯ

Пацієнту слід призначити стандартну холестеринзнижувачу дієту, якої він має дотримуватися протягом усього курсу лікування препаратом Симватин®.

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

ГОМОЗИГОТНА СІМЕЙНА ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЯ

Виходячи з результатів клінічного дослідження, рекомендована початкова доза препарату Симватин® – 40 мг на добу одноразово, ввечері. Симватин® слід використовувати як доповнення доіншого ліпідознижувального лікування (наприклад, аферез ЛПНЩ) або якщо таке лікування недостатнє.

СЕРЦЕВО-СУДИННА ПРОФІЛАКТИКА

Звичайна доза препарату Симватин® для пацієнтів з високим ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (у поєднанні з гіперліпідемією або без неї) становить 20-40 мг на добу одноразово, ввечері.

Медикаментозну терапію можна розпочати одночасно із дієтою та фізкультурою. Підбір доз у разі необхідності здійснювати способом, зазначеним вище.

СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ

Симватин® ефективний у вигляді монотерапії, а також у комбінатії із секвестрантами жовчних кислот. Дозу слід приймати або за > 2 години до, або через > 4 години після прийому секвестранту жовчних кислот.

Для пацієнтів, які приймають Симватин® одночасно з фібратами, крім гемфіброзилу (див. розділ «Протипоказання»), або фенофібрат, доза препарату Симватин® не повинна перевищувати 10 мг/день. Для пацієнтів, які одночасно з препаратом Симватин® приймають аміодарон, амлодипін, верапаміл або дилтіазем, добова доза препарату Симватин® не повинна перевищувати 20 мг (див. розділи «Особливі заходи безпеки», та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

ДОЗУВАННЯ ПРИ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

У пацієнтів з помірною нирковою недостатністю немає необхідності зміни дозування.

У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.), слід ретельно зважити доцільність призначення препарату у дозах 10 мг на добу, та, якщо таке дозування вважається необхідним, препарат слід призначати з обережністю.

ЗАСТОСУВАННЯ ПАЦІЄНТАМ ЛІТНЬОГО ВІКУ

Немає потреби у корегуванні дози.

ЗАСТОСУВАННЯ ДІТЯМ ТА ПІДЛІТКАМ (10 – 17 РОКІВ)

Для дітей та підлітків (хлопці вікової стадії Теннера II та старше і дівчата, у яких, принаймні 1 рік присутній менструальний цикл, віком 10-17 років) з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією рекомендована звичайна початкова доза становить 10 мг 1 раз на добу ввечері. До початку лікування симвастатином дітям та підліткам слід призначити стандартну холістеринзнижувачу дієту, яка має тривати під час лікування симвастатином.

Рекомендовані дози 10–40 мг на добу; максимальна рекомендована доза становить 40 мг на добу. Дозу слід підбирати індивідуально згідно з метою лікування за рекомендаціями лікування у педіатрії (див. розділ «Особливості застосування», «Фармакодинаміка»). Підбір дози слід проводити з інтервалами 4 тижні або більше.

Досвід застосування препарату Симватин® дітям препубертатного віку є обмеженим.

Діти.

Безпека та ефективність застосування симвастатину пацієнтам віком 10–17 років з гетерозиготною сімейною гіперліпідемією оцінювалася у клінічному дослідженні з участю підлітків-хлопців вікової стадії Теннера II та старше і дівчат, у яких принаймні 1 рік присутній менструальний цикл. Профіль побічних ефектів у пацієнтів, які приймали симвастатин, загалом був подібний до такого у пацієнтів, які приймали плацебо. Дози більше 40 мг не досліджувалися у даній групі пацієнтів. У цьому дослідженні не було зафіксовано вплив симвастатину на ріст та статевий розвиток хлопців та дівчат - підлітків, а також на тривалість менструального циклу у дівчат (див. «Спосіб застосування та дози», «Побічні ефекти», «Фармакологічні властивості»).

Підлітків-дівчат слід проконсультувати щодо наявних методів контрацепції при застосуванні симвастатину (див. розділ «Протипоказання», «Застосування у період вагітності і годування груддю»). У пацієнтів віком до 18 років ефективність та безпека не досліджувались протягом періодів лікування тривалістю довше 48 тижнів; віддалені ефекти на фізичний, розумовий та статевий розвиток невідомі.

Симвастатин не досліджувався у пацієнтів віком до 10 років, у дітей препубертатного віку а також у дівчаток, у яких ще не почалися менструації.

Передозування.

Відомі кілька випадків передозування симвастатину, при цьому у жодного з хворих не відзначено специфічних симптомів і наслідків. Максимальна застосована доза становила 3,6 г. Усі пацієнти одужали без ускладнень. Специфічного лікування при передозуванні немає. Рекомендоване проведення симптоматичної та підтримуючої терапії.

Побічні реакції.

Загалом симвастатин добре переноситься.

З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі з боку шкіри – висипання, свербіж, алопеція, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, світлочутливість; вовчакоподібний синдром.

З боку шлунково-кишкового тракту: запори, нудота, метеоризм, диспепсія, біль у животі, діарея, блювання, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит/жовтяниця, печінкова недостатність.

Неврологічні розлади: головний біль, парестезія, запаморочення, судоми, периферична нейропатія, розлади сну, у тому числі безсоння та жахливі сновидіння; погіршення пам'яті, депресія.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: міалгія, міопатія, імуноопосередкована некротична міопатія, аутоімунна міопатія, пов'язані із застосуванням статинів, що характеризуються слабкістю проксимальних м'язів і підвищеним рівнем креатинкінази, які зберігаються, незважаючи на припинення лікування статинами; біопсія м'язів показує некротичну міопатію без істотного запалення; міозит, тендинопатія (іноді з розривами), рабдоміоліз, ревматична поліміалгія, артрит, артралгія, дерматомиозит, м'язові спазми.

З боку системи крові та лімфатичної системи: анемія, тромбоцитопенія, еозинофілія, зростання ШОЕ.

З боку судин: васкуліт, припливи, жар.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: задишка, незвичні випадки порушень з боку інтерстиціальної тканини легень, особливо при тривалому застосуванні.

З боку ендокринної системи: можливий розвиток цукрового діабету при застосуванні статинів.

Загальні розлади: астенія, нездужання, лихоманка.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: еректильна дисфункція, статеві розлади.

Вплив на лабораторні показники: підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази і гамма-глутамілтранспептидази), підвищення рівня лужної фосфатази і креатинінфосфокінази у сироватці крові.

При прийомі статинів, включаючи симвастатин, повідомляли про підвищення HbA1c та рівнів глюкози сироватки у стані натще. У постмаркетинговий період були повідомлення про порушення когнітивної функції (наприклад, втрата пам'яті, забутливість, амнезія, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів, включаючи симвастатин. У цілому випадки були не серйозними та зворотними після припинення прийому статину, з різним часом до початку появи симптомів (від 1 дня до років) та зникнення симптомів (у середньому 3 тижні).

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник/заявник.

Фарма Інтернешенал.

Pharma International Co..

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності/ місцезнаходження заявника.

Аль Кастал, Ерпорт роуд, А.С. 334, Аль Джубайха 11941, Амман, Йорданія/

А.С. 334 Аль-Джубайха 11941 Амман, Йорданія.

Al Qastal, Airport road, P.O. Box 334, Al Jubaiha 11941, Amman, Jordan/

P.O. Box 334 Al-Jubaiha 11941 Amman, Jordan.