

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
21.06.2018 № 1192  
Реєстраційне посвідчення  
№ UA/3792/01/04

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
13.12.2023 № 2116

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу

**ВАЗИЛІП®**  
(VASILIP®)

**Склад:**

*діюча речовина:* симвастатин;

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

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

плівкова оболонка: гіпромелоза, тальк, пропіленгліколь, титану діоксид (Е 171).

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

**Основні фізико-хімічні властивості:** круглі, злегка двоопуклі, білого кольору таблетки, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеним краєм та з насічкою з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.**

Гіполіпідемічні засоби, монокомпонентні. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази.

Код АТХ С10А А01.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.**

Після перорального прийому симвастатин із неактивного лактону гідролізується у печінці до відповідної активної бета-гідроксикислотної форми, яка має потужну активність у гальмуванні ГМГ-КоА-редуктази (3-гідроксі-3-метилглутарил-КоА-редуктази). Цей фермент каталізує перетворення ГМГ-КоА на мевалонат (початкова і лімітуюча стадії біосинтезу холестерину).

Підтверджено, що симвастатин знижує як нормальні, так і підвищені концентрації ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). ЛПНЩ утворюються з ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і переважно катаболізуються високоспорідненими рецепторами ЛПНЩ. Механізм ЛПНЩ-знижувального ефекту симвастатину може бути пов'язаний як зі зниженням концентрації холестерину ЛПДНЩ (Х-ЛПДНЩ), так і з індукцією рецепторів ЛПНЩ, що призводить до скорочення продукування та підвищення катаболізму холестерину ЛПНЩ (Х-ЛПНЩ). Також при застосуванні симвастатину істотно знижується рівень аполіпопротеїну В. Крім того, симвастатин помірно збільшує рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (Х-ЛПВЩ) і знижує рівень тригліцеридів у плазмі крові. У результаті цих змін зменшуються співвідношення загального холестерину до Х-ЛПВЩ і Х-ЛПНЩ до Х-ЛПВЩ.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосьє

*olea* *ONV*

### Ішемічна хвороба серця (ІХС)

У дослідженні HPS (Heart Protection Study) результат терапії симвастатином було оцінено у 20536 пацієнтів (віком від 40 до 80 років) із гіполіпідемією або без неї, з ішемічною хворобою серця та іншими оклюзійними артеріальними захворюваннями або цукровим діабетом. У цьому дослідженні, яке тривало близько 5 років, 10 269 пацієнтів приймали симвастатин у дозі 40 мг на добу, 10267 пацієнтів приймали плацебо. На початку дослідження 6793 пацієнти (33 %) мали рівень ЛПНЩ нижче 116 мг/дл, 5063 пацієнти (25 %) мали рівень від 116 мг/дл до 135 мг/дл, 8680 пацієнтів (42 %) мали рівень більше 135 мг/дл.

Лікування симвастатином у дозі 40 мг на добу порівняно з плацебо значно зменшує летальність з різних причин у пацієнтів (1328, або 12,9 %, проти 1507, або 14,7 %, відповідно;  $p=0,0003$ ), у зв'язку зі зменшенням летальності від інфаркту міокарда на 18 % (587, або 5,7 %, проти 707, або 6,9 %;  $p=0,0005$ ; зниження абсолютного ризику 1,2 %). Зниження летальності від несудинних захворювань не досягло статистичної значущості. Також симвастатин зменшує ризик великих коронарних нападів (складений кінцевий показник із нелетального інфаркту міокарда та летальності від ІХС) на 27 % ( $p<0,0001$ ). Симвастатин зменшує потребу у проходженні процедури ревазуляції коронарних артерій (у тому числі аортокоронарне шунтування або транскатетеріальна коронарна ангіопластика) та процедури ревазуляції периферичних та некоронарних судин на 30 % ( $p<0,0001$ ) та 16 % ( $p=0,006$ ) відповідно.

Симвастатин зменшує ризик виникнення інсульту на 25 % ( $p<0,0001$ ), ішемічного інсульту – на 30 % ( $p < 0,0001$ ). Крім того, у підгрупі пацієнтів із цукровим діабетом симвастатин зменшує ризик розвитку макроваскулярних ускладнень, а отже, необхідність процедури ревазуляції периферичних судин (хірургія або ангіопластика), ампутації нижніх кінцівок, а також знижує ризик виникнення виразок на ногах на 21 % ( $p = 0,0293$ ). Пропорційне зниження частоти подій було однаковим у кожній підгрупі досліджуваних пацієнтів: без коронарних захворювань, але із серцево-судинними захворюваннями або периферичними захворюваннями судин, чоловіків та жінок у віці до або після 70 років, із наявністю або відсутністю гіпертензії на початку досліджень, зокрема із рівнем холестерину ЛПНЩ нижче 3,0 ммоль/л.

У дослідженні 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) вплив на загальну летальність був оцінений на 4444 пацієнтах із ІХС та рівнем холестерину 212-309 мг/дл (5,5-8,0 ммоль/л). У цьому багатоцентровому рандомізованому подвійно-сліпому плацебо-контрольованому дослідженні пацієнти зі стенокардією або перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) лікувалися за допомогою дієти зі звичайним доглядом, симвастатином у дозі 20-40 мг на добу ( $n=2221$ ) або плацебо ( $n=2223$ ) із середньою тривалістю лікування 5,4 року. Було показано, що симвастатин зменшує ризик летального наслідку на 30 % (зниження абсолютного ризику 3,3 %). Ризик летального наслідку від ІХС було зменшено на 42 % (зниження абсолютного ризику 3,5 %). Симвастатин також зменшує ризик випадків великих коронарних нападів (летальний наслідок від ІХС та безсимптомний нелетальний інфаркт міокарда) на 34 %. Крім того, симвастатин значно знижує ризик летальних та нелетальних випадків серцево-судинних захворювань (інсульт та транзиторна ішемічна атака) на 28 %. Немає статично значущої відмінності між групами у разі летального наслідку не від серцево-судинних захворювань.

### Первинна гіперхолестеринемія та комбінована гіперліпідемія

У дослідженнях, де порівнюються ефективність та безпечність симвастатину у дозі 10 мг, 20 мг, 40 мг та 80 мг на добу у пацієнтів із гіперхолестеринемією, середнє зниження холестерину ЛПНЩ було 30 %, 38 %, 41 % та 47 % відповідно. У дослідженнях пацієнтів із комбінованою (змішаною) формою гіперліпідемії, які приймали 40 мг та 80 мг симвастатину, середнє зниження тригліцеридів було 28 % та 33 % відповідно (плацебо 2 %), а середні збільшення холестерину ЛПВЩ становили відповідно 13 та 16 % (плацебо 3 %) відповідно.

*Фармакокінетика.*

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

0001 2

Симвастатин – неактивний лактон, *in vivo* легко гідролізується, утворюючи бета-гідроксикислотний потужний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази. Гідроліз відбувається головним чином у печінці; швидкість гідролізу у плазмі крові людини є дуже низькою. Фармакокінетичні властивості оцінювали з участю дорослих. Фармакокінетичні дані щодо дітей та підлітків відсутні.

#### Абсорбція

Симвастатин добре всмоктується і піддається екстенсивній екстракції у печінці при первинному проходженні. Екстрагування у печінці залежить від печінкового кровотоку. Печінка є основним місцем дії активної форми. Після перорального прийому симвастатину наявність бета-гідроксикислоти у системному кругообігу 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 препарату.

Фармакокінетичні дослідження прийому однієї або кількох доз симвастатину показали, що після багаторазового прийому препарату не відбувається накопичення лікарського засобу.

#### Розподіл

Зв'язування симвастатину та його активних метаболітів з білками плазми крові становить  $\geq 95\%$ .

#### Виведення

Симвастатин є субстратом СYP3A4 (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Основними метаболітами симвастатину у плазмі крові людини є бета-гідроксикислота та 4 додаткові активні метаболіти. Після перорального прийому симвастатину, міченого радіоактивним ізотопом, 13 % препарату виводиться із сечею і 60 % з фекаліями протягом 96 годин. Речовина, знайдена у фекаліях, являє собою частину адсорбованого лікарського засобу, що виводиться з жовчю, та частину препарату, що не абсорбувалася. Після внутрішньовенного введення метаболіту бета-гідроксикислоти його період напіврозпаду становить 1,9 години. У середньому лише 0,3 % внутрішньовенної дози виводиться із сечею у формі інгібіторів.

Симвастатин активно захоплюється гепатоцитами за допомогою носія OATP1B1.

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

#### Пацієнти особливих груп

##### Поліморфізм SLCO1B1

У носіїв алелі c.521T>C гену SLCO1B1 спостерігається зменшена активність білка OATP1B1. Середня експозиція (AUC) головного активного метаболіту – симвастатинової кислоти – становить 120 % у гетерозиготних носіїв (CT) алелі C і 221 % у гомозиготних (CC) носіїв, порівняно з пацієнтами, які мають найпоширеніший генотип (TT). Алель C у європейській популяції виникає з частотою 18 %, при цьому гомозиготний генотип CC виявляють із частотою 1,5 %. У пацієнтів із поліморфізмом гену SLCO1B1 існує ризик підвищеної експозиції симвастатинової кислоти, що може збільшувати ризик розвитку рабдоміолізу (див. розділ «Особливості застосування»).

#### **Клінічні характеристики.**

##### Показання.

##### Гіперхолестеринемія

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

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

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

alad

3  
[Signature]

### 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»).

#### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до симвастатину або до будь-якого іншого компонента препарату.
- Захворювання печінки у гострій стадії або стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові невідомого генезу.
- Супутній прийом потужних інгібіторів СYP3A4 (препаратів, що збільшують AUC приблизно в 5 разів або більше), таких як ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавір), боцепревір, телапревір, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин та нефазодон (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»).
- Вагітність або період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Пацієнтам із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які одночасно отримують ломітапід і симвастатин у дозах більше 40 мг (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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

**Зверніться до інструкцій для медичного застосування всіх одночасно застосовуваних лікарських засобів для отримання додаткової інформації про їх потенційну взаємодію із симвастатином та/або зміни, які можуть відбуватися з ферментами або транспортерами, та можливе коригування дози й режимів застосування.**

Взаємодії вивчали лише у дорослих пацієнтів.

#### Фармакодинамічні взаємодії

*Взаємодія з гіполіпідемічними лікарськими засобами, які при прийомі окремо можуть спричинити міопатію*

Ризик розвитку міопатії, включаючи рабдоміоліз, збільшується при одночасному застосуванні симвастатину з фібратами і ніацином (нікотинова кислота)  $\geq 1$  г/добу. Окрім того, існує фармакокінетична взаємодія з гемфіброзілом, що призводить до збільшення рівня симвастатину у плазмі крові (див. нижче «Фармакокінетичні взаємодії» і розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Немає жодного доказу, що при одночасному застосуванні симвастатину і фенофібрату ризик розвитку міопатії вищий, ніж при застосуванні цих препаратів окремо. Щодо інших фібратів – немає належних даних з фармаконагляду і фармакокінетики. У поодиноких випадках виникнення міопатії/рабдоміолізу асоціюється із сумісним застосуванням симвастатину та ліпідознижувальної дози  $\geq 1$  г/добу ніацину (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Фармакокінетичні взаємодії

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

*Handwritten signature*

4  
*Handwritten signature*

Рекомендації для застосування засобів, що вступають у взаємодію, наведено у таблиці нижче (див. також розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування»).

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами, що асоціюється з підвищеним ризиком міопатії/рабдоміолізу**

Речовини, що вступають у взаємодію	Рекомендації
Потужні інгібітори СYP3A4: ітраконазол кетоназол позаконазол вориконазол еритроміцин klarитроміцин телітроміцин інгібітори ВІЛ протеази (нелфінавір) боцепревір телапревір нефазодон циклоспорин даназол гемфіброзил	протипоказане застосування разом із симвастатином
Інші фібрати (за винятком фенофібрату)	не перевищувати щоденної дози 10 мг симвастатину
Фузидинова кислота	Не рекомендується із симвастатином
Ніацин (нікотинова кислота) ( $\geq 1$ г/добу)	Не рекомендується призначати разом із симвастатином пацієнтам монголоїдної раси
Аміодарон амлодипін верапаміл дилтіазем елбасвір гразопревір	не перевищувати 20 мг симвастатину на добу
Даптоміцин	Слід розглянути питання про тимчасове припинення застосування симвастатину у пацієнтів, які приймають даптоміцин, якщо користь від одночасного застосування не перевищує ризик (див. розділ «Особливості застосування»).
Ломітапід	Пацієнтам з ГоСГ (гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією) симвастатин призначають у дозі не вище 40 мг на добу.
Тикагрелор	Дози симвастатину, що перевищують 40 мг на добу, не рекомендуються
Грейпфрутовий сік	рекомендовано уникати вживання

Вплив інших лікарських засобів на симвастатин

Взаємодії з участю СYP3A4

Симвастатин є субстратом цитохрому P450 3A4. Потужні інгібітори цитохрому P450 3A4 підвищують ризик виникнення міопатії та рабдоміолізу внаслідок зростання концентрації ГМГ-КоА-редуктази у плазмі крові під час терапії симвастатином. До таких інгібіторів

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

5  


належать ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавір), боцепревір, телапревір та нефазодон. Супутній прийом ітраконазолу призводить до зростання експозиції симвастатинової кислоти (активного метаболіту бета-гідроксикислоти) більш ніж у 10 разів, телітроміцину – більш ніж у 11 разів.

Комбінація з ітраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, інгібіторами протеази ВІЛ (наприклад, нелфінавір), боцепревіром, телапревіром еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином, нефазодоном, а також гемфіброзілом, циклоспорином, даназолом та з лікарськими засобами, що містять кобіцистат, протипоказана (див. розділ «Протипоказання»). Якщо лікування потужними інгібіторами СУР3А4 (препаратами, що збільшують АUC в 5 разів або більше) неможливо уникнути, терапію симвастатином потрібно припинити на час проведення курсу лікування. Застосування симвастатину з деякими іншими менш потужними інгібіторами СУР3А4: флюконазолом, верапамілом і дилтіаземом – слід проводити з обережністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

#### *Флюконазол*

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

#### *Циклоспорин*

Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу зростає при поєднаному застосуванні циклоспорину з симвастатином; тому таке застосування протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Хоча механізм дії не повністю зрозумілий, було продемонстровано, що циклоспорин збільшує АUC інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Збільшення АUC симвастатину відбувається насамперед через пригнічення СУР3А4 та/або білка OATP1B1.

#### *Даназол*

Через ризик розвитку міопатії і рабдоміолізу, що збільшується при супутньому застосуванні даназолу з симвастатином, таке застосування протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

#### *Гемфіброзил*

Гемфіброзил збільшує АUC симвастатинової кислоти у 1,9 рази, можливо, через гальмування каскаду реакцій глюкуронідації та/або білка OATP1B1 (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Супутнє застосування з гемфіброзілом протипоказане.

#### *Фузидинова кислота*

Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, може підвищуватися під час супутнього прийому системної фузидинової кислоти та статинів. Супутній прийом цієї комбінації може спричинити підвищення концентрації обох препаратів у плазмі крові. Механізм такої взаємодії (фармакодинаміка та/або фармакокінетика) на даний час невідомий. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи деякі летальні випадки) у пацієнтів, які приймали цю комбінацію. Якщо вважається за необхідне застосування фузидинової кислоти, на цей час лікування симвастатином слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Аміодарон*

Ризик міопатії та рабдоміолізу підвищується під час супутнього прийому симвастатину з аміодароном (див. розділ «Особливості застосування»). У ході клінічного дослідження про міопатію повідомили 6 % пацієнтів, які приймали симвастатин 80 мг та аміодарон. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають препарат супутньо з аміодароном.

#### *Блокатори кальцієвих каналів*

- *Верапаміл*

Угоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

*Handwritten signatures*

Ризик виникнення міопатії і рабдоміолізу збільшується при супутньому застосуванні верапамілу з симвастатином у дозі 40 мг або 80 мг (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетичні дослідження показали, що одночасне застосування верапамілу призводить до збільшення експозиції симвастатинової кислоти в 2,3 рази, насамперед через пригнічення CYP3A4. Таким чином, доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат супутньо з верапамілом.

- *Дилтіазем*

Ризик виникнення міопатії і рабдоміолізу збільшується при супутньому застосуванні дилтіазему та симвастатину у дозі 80 мг (див. розділ «Особливості застосування»). У фармакокінетичному дослідженні супутній прийом дилтіазему спричиняв зростання експозиції симвастатинової кислоти у 2,7 рази, насамперед через пригнічення CYP3A4. Таким чином, для пацієнтів, які отримують супутнє лікування дилтіаземом, доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу.

- *Амлодипін*

Пацієнти, які приймають амлодипін супутньо з симвастатином, мають підвищений ризик розвитку міопатії. У фармакокінетичному дослідженні супутній прийом амлодипіну спричиняв зростання експозиції симвастатинової кислоти у 1,6 рази. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат супутньо з амлодипіном.

*Ломітапід*

Ризик міопатії та рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні ломітапіді та симвастатину (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Отже для пацієнтів з ГоСГ при одночасному призначенні з ломітапідом доза симвастатину не повинна перевищувати 40 мг на добу.

*Помірні інгібітори CYP3A4*

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

*Інгібітори білка-носія OATP1B1*

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

*Інгібітори білка резистентності раку молочної залози (BCRP)*

Одночасне застосування з інгібіторами BCRP (включаючи лікарські засоби, які містять елбасвір або гразопревір) може призвести до підвищення концентрації симвастатину у плазмі крові та підвищення ризику розвитку міопатії (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

*Ніацин (нікотинова кислота)*

Рідкісні випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювалися з супутнім прийомом ліпідомодифікувальних доз ( $\geq 1$  г/добу) ніацину (нікотинової кислоти). У ході фармакокінетичного дослідження супутній прийом однократно дози 2 г нікотинової кислоти пролонгованої дії з симвастатином 20 мг призвів до помірного підвищення AUC симвастатину і симвастатинової кислоти та концентрацій  $C_{max}$  симвастатинової кислоти у плазмі крові.

*Тикагрелор*

Одночасне застосування тикагрелору з симвастатином підвищує  $C_{max}$  симвастатину на 81 % і AUC на 56 %, а симвастатинової кислоти  $C_{max}$  — на 64 % і AUC — на 52 %, з деякими індивідуальними випадками збільшення вказаних показників у 2–3 рази. Одночасне застосування тикагрелору з дозами симвастатину, що перевищують 40 мг на добу, може спричинити побічні реакції симвастатину, тому рішення про одночасне застосування препаратів у зазначених дозах слід приймати на основі порівняння ризиків з потенційною

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

ollal

7  
[Handwritten signature]

користю. Вплив симвастатину на рівень тикагрелору в плазмі крові не спостерігався. Одночасне застосування тикагрелору з дозами симвастатину понад 40 мг не рекомендується.

#### *Грейпфрутовий сік*

Сік грейпфрута пригнічує активність цитохрому P4503A4. Споживання великих кількостей (більше 1 л на добу) грейпфрутового соку у поєднанні з прийомом симвастатину може призвести до підвищення дії симвастатинової кислоти у 7 разів. Споживання 240 мл грейпфрутового соку зранку та симвастатину ввечері також призводило до збільшення дії у 1,9 разів. Тому необхідно уникати вживання соку грейпфрута при застосуванні симвастатину.

#### *Колхіцин*

При супутньому прийомі колхіцину та симвастатину у хворих на ниркову недостатність спостерігалися випадки виникнення міопатії та рабдоміолізу. За пацієнтами, які приймають таку комбінацію ліків, рекомендується ретельно наглядати.

#### *Рифампіцин*

Оскільки рифампіцин є потужним індуктором CYP3A4, у пацієнтів, які довгий час його приймають (наприклад, терапія туберкульозу) може виникнути втрата ефективності симвастатину. У фармакокінетичному дослідженні у здорових добровольців AUC симвастатинової кислоти зменшилась на 93 % при супутньому прийомі рифампіцину.

#### *Вплив симвастатину на фармакокінетику інших лікарських засобів*

Симвастатин не має пригнічувальної дії на цитохром P450 3A4. Таким чином, очікується, що симвастатин не впливатиме на плазмові концентрації речовин, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450 3A4.

#### *Оральні антикоагулянти*

У двох клінічних дослідженнях, в одному з яких брали участь здорові добровольці, в іншому – хворі на гіперхолестеринемію, було встановлено, що симвастатин у дозі 20-40 мг/добу помірно посилює дію кумаринових антикоагулянтів: протромбіновий час, виражений згідно з міжнародним нормалізованим відношенням (МНВ), збільшився з базового значення 1,7 до 1,8 у здорових добровольців і з 2,6 до 3,4 у пацієнтів. Дуже рідко повідомляли про випадки підвищення МНВ. У пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти, до початку лікування симвастатином необхідно визначити протромбіновий час та досліджувати його протягом початкового періоду лікування з метою виявлення можливих істотних змін. Після підтвердження стабільності протромбінового часу дослідження проводять через інтервали, рекомендовані для пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти. Якщо дозу симвастатину змінено або його прийом припинено, необхідно знову підтвердити стабільність протромбінового часу. Лікування симвастатином не пов'язували з виникненням кровотеч або зі змінами протромбінового часу у пацієнтів, які не приймають антикоагулянтів.

#### ***Особливості застосування.***

##### *Міопатія/рабдоміоліз*

Симвастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, може спричинити міопатію, що проявляється у вигляді м'язового болю, хворобливості або загальної слабкості, та супроводжується зростанням активності креатинкінази більш ніж у 10 разів вище верхньої межі норми. Міопатія може проявлятися у формі рабдоміолізу, що іноді супроводжується гострою нирковою недостатністю, зумовленою міоглобінурією. Ризик міопатії збільшується за рахунок підвищення інгібуючої активності ГМГ-КоА-редуктази у плазмі крові.

Як і у випадку з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу залежить від дози препарату.

У базі даних клінічних досліджень, у яких 41413 пацієнтів приймали симвастатин, 24747 (приблизно 60 %) з яких були залучені до досліджень із середнім періодом спостереження принаймні 4 роки, частота появи міопатії становила приблизно 0,03 %, 0,08 % та 0,61 %

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

*оооо* *оооо*

відповідно при дозах 20, 40 та 80 мг/добу. Під час цих досліджень за пацієнтами ретельно спостерігали та були виключені деякі лікарські засоби, що вступали у взаємодію.

У ході клінічного дослідження, в якому пацієнти з інфарктом міокарду в анамнезі приймали симвастатин 80 мг/добу (середній період спостереження 6,7 років), частота міопатії становила приблизно 1,0 %, порівняно з 0,02 % для пацієнтів, які приймали 20 мг/добу. Приблизно половина з цих випадків міопатії мала місце протягом першого року лікування. Частота появи міопатії протягом кожного наступного року лікування становила приблизно 0,1% (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»).

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 Х-ЛПНЩ. Тому дозу препарату 80 мг потрібно застосовувати тільки пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією та з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень, які не досягли ефекту від лікування нижчими дозами, коли очікується, що користь переважатиме потенційні ризики. Для пацієнтів, які приймають симвастатин 80 мг і яким потрібна супутня терапія, слід застосовувати нижчу дозу симвастатину або інший статин з меншим потенціалом взаємодії з лікарськими засобами (див. нижче «Заходи щодо зниження ризику розвитку міопатії/рабдоміолізу», див. розділи «Протипоказання», «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У клінічному дослідженні, 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 не китайської національності (n = 7367), порівняно із 0,24 % серед пацієнтів китайської національності (n=5468). Незважаючи на те, що у цьому клінічному дослідженні популяція монголоїдної раси була представлена лише китайською національністю, слід з обережністю застосовувати симвастатин пацієнтам монголоїдної раси і призначати їм найменшу дозу.

У кількох випадках повідомлялося, що статини спричиняють de novo або загострюють уже наявну міастенію гравіс або міастенію очей (див. розділ «Побічні реакції»). У разі загострення симптомів прийом лікарського засобу Вазиліп® слід припинити. Повідомлялося про рецидиви, коли (повторно) вводили той самий або інший статин.

#### Знижена функція транспортних білків

При зниженій функції транспортних білків печінки сімейства OATP може збільшуватися системна експозиція симвастатинової кислоти і підвищуватися ризик міопатії та рабдоміолізу. Знижена функція може виникнути як результат інгібіції взаємодіючих засобів (наприклад, циклоспорину) або у пацієнтів, які є носіями SLCO1B1 (c.521T>C) генотипу.

У пацієнтів, які несуть алель гену SLCO1B1 (c.521T>C), що кодує менш активний білок OATP1B1, відзначається збільшена системна експозиція симвастатинової кислоти і підвищений ризик міопатії. Без прив'язки до генетичного тестування ризик розвитку міопатії, пов'язаної з високими дозами (80 мг) симвастатину, становить приблизно 1 %. Результати дослідження SEARCH показують, що гомозиготні носії алелі С (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 алелі С (CT) становить 1,5 %.

Відповідний показник ризику у пацієнтів з найбільш розповсюдженим генотипом (TT) становить 0,3 % (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Подібне специфічне генотипування не розповсюджене у клінічній практиці. У разі можливості, перш ніж призначати симвастатин у дозі 80 мг окремим пацієнтам, слід вважати доцільним проведення у них генотипування на наявність алелі С у рамках оцінки співвідношення користь-ризик, і уникати призначення високих доз носіям генотипу CC. Однак відсутність цього гену за результатами генотипування не виключає можливості розвитку міопатії у цих пацієнтів.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

*Ollef* *[Signature]*

### Вимірювання креатинкінази

Рівень креатинкінази не слід вимірювати після енергійних фізичних вправ або у разі наявності будь-якої іншої причини підвищення креатинкінази, оскільки це ускладнює тлумачення результатів. При значному підвищенні рівнів креатинкінази на початку (більше ніж у 5 разів порівняно з верхньою межею норми) рівні слід повторно виміряти через 5-7 днів для підтвердження результатів.

### Перед лікуванням

Усіх пацієнтів, які починають терапію симвастатином, а також пацієнтів, яким було збільшено дозу симвастатину, потрібно попередити про можливість виникнення міопатії та необхідність негайного звернення до лікаря у разі виникнення будь-яких нез'ясованих болів з боку м'язів або м'язової слабкості.

Слід дотримуватися обережності щодо пацієнтів з факторами ризику розвитку рабдоміолізу. Рівень креатинкінази слід виміряти до початку лікування в таких випадках:

- літній вік ( $\geq 65$  років) пацієнта;
- жіноча стать;
- порушення функції нирок;
- неконтрольований гіпотиреоз;
- наявність в особистому або сімейному анамнезі спадкових порушень з боку м'язів;
- наявність в анамнезі токсичного ураження м'язів, спричиненого статином або фібратом;
- зловживання алкоголем.

У таких ситуаціях ризик лікування слід розглядати відносно можливої користі, 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 початковому підвищенні рівнів креатинкінази (більше ніж у 5 разів вище верхньої межі норми) лікування не слід розпочинати.

### Під час лікування

При виникненні болю, слабкості або спазмів під час прийому пацієнтом статину слід виміряти рівні креатинкінази. Якщо виявлено, що ці рівні, за відсутності серйозних фізичних навантажень, значно підвищені (більше ніж у 5 разів перевищують верхню межу норми), лікування слід припинити. Якщо симптоми з боку м'язів є тяжкими та викликають щоденний дискомфорт, навіть якщо рівні креатинкінази менше ніж у 5 разів вище верхньої межі норми, то слід розглянути необхідність припинення лікування. Якщо підозрюється міопатія з будь-якої іншої причини, лікування слід припинити.

Дуже рідко спостерігалися випадки імуноопосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ) під час або після лікування статинами. ІОНМ клінічно характеризується стійкою слабкістю проксимальних м'язів і підвищенням рівня креатинкінази в сироватці крові, які не зникають, незважаючи на припинення прийому статинів, ознаками некротичної міопатії на біопсії м'язів без значного запалення, поліпшенням при застосуванні імунодепресивних засобів (див. розділ «Побічні реакції»).

Якщо симптоми зникли та рівні креатинкінази повернулися до норми, слід розглянути доцільність повторного прийому того ж або альтернативного статину у низькій дозі та під ретельним контролем.

Вищий відсоток міопатії спостерігався у пацієнтів, яким збільшували дозу до 80 мг (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»). Рекомендовано проводити періодичне визначення рівня креатинкінази, оскільки це допоможе виявити субклінічні випадки міопатії. Однак немає достовірних даних про те, що такий моніторинг здатний запобігти розвитку міопатії.

Терапію симвастатином потрібно тимчасово припинити пацієнтам за кілька днів до виконання планових великих оперативних втручань, а також після медичних або хірургічних втручань.

Заходи для зниження ризику розвитку міопатії, спричиненої взаємодією з іншими лікарськими засобами (також див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу значно збільшується при супутньому застосуванні симвастатину з потужними інгібіторами 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 із гемфіброзілом, циклоспорином, даназолом. Застосування цих лікарських засобів протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу також збільшується при супутньому застосуванні аміодарону, амлодипіну, верапамілу або дилтіазему з певними дозами симвастатину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Ризик розвитку міопатії, включаючи рабдоміоліз, збільшується при супутньому застосуванні фузидинової кислоти зі статинами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У пацієнтів із ГоСГ при одночасному застосуванні ломітапіду і симвастатину цей ризик зростає.

Застосування симвастатину з інгібіторами СУР3А4, ітраконазолом, кетоконазолом, посаконазолом, вориконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавіром), боцепревіром, телапревіром, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином, нефазодоном та лікарськими засобами, що містять кобіцистат, протипоказано (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо терапію потужними інгібіторами СУР3А4 (препаратами, що збільшують АUC у 5 разів або більше) неможливо відмінити, слід припинити терапію симвастатином на час приймання цих препаратів (та розглянути варіант застосування альтернативного статину). Крім того, слід з обережністю одночасно застосовувати симвастатин з певними менш потужними інгібіторами СУР3А4: флюконазолом, верапамілом, дилтіаземом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати вживання грейпфрутового соку разом із симвастатином.

Застосування симвастатину з гемфіброзілом протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). Через підвищений ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу доза симвастатину не повинна перевищувати 10 мг на добу для пацієнтів, які приймають симвастатин з іншими фібратами, крім фенофібрату (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід з обережністю призначати фенофібрат із симвастатином, оскільки кожен з цих препаратів може спричинити міопатію.

Симвастатин не слід приймати одночасно з системними препаратами, що містять фузидову кислоту, або протягом 7 днів після припинення застосування фузидової кислоти. Якщо застосування системної фузидової кислоти є необхідним, лікування статинами слід припинити на весь період прийому фузидової кислоти. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи декілька летальних випадків) у пацієнтів, які приймали комбінацію фузидової кислоти і статинів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнту слід негайно звернутись до лікаря у разі появи у нього слабкості або болю у 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, наприклад, для лікування тяжких інфекцій, необхідність супутнього прийому симвастатину та фузидинової кислоти потрібно розглядати тільки у кожному окремому випадку та під ретельним медичним контролем.

Комбінованого застосування симвастатину в дозах понад 20 мг на добу разом з аміодароном, амлодипіном, верапамілом або дилтіаземом слід уникати (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У пацієнтів з ГоСГ при одночасному застосуванні ломітапіду і симвастатину

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

allal

11  
[Signature]

ризик міопатії зростає (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, що мають помірний інгібуєчий ефект на СУР3А4, супутньо з симвастатином, особливо з високими дозами симвастатину, мають підвищений ризик розвитку міопатії. При супутньому прийомі симвастатину з помірним інгібітором СУР3А4 (препарати, які збільшують АUC у 2-5 разів) може потребуватися коригування дози симвастатину. Для застосування разом з окремими помірними інгібіторами СУР3А4, наприклад дилтіаземом, рекомендується максимальна доза 20 мг симвастатину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Одночасне застосування з інгібіторами BCRP (наприклад, елбасвір і гразопревір) може призвести до підвищення концентрації симвастатину у плазмі крові і підвищення ризику розвитку міопатії; тому коригування дози симвастатину може бути необхідним. Одночасне застосування елбасвіру і гразопревіру із симвастатином не вивчали, однак добова доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг для пацієнтів, які отримують супутню терапію препаратами, що містять елбасвір або гразопревір (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

У клінічному дослідженні (медіана періоду спостереження становила 3,9 року), в якому брали участь пацієнти з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань і з добре контрольованим рівнем холестерину ЛПНЩ на тлі прийому симвастатину у дозі 40 мг/добу разом з езетимібом у дозі 10 мг або без нього, додаткова користь для серцево-судинної системи при додаванні ліпідомодифікуючих доз ( $\geq 1$  г/добу) ніацину (нікотинової кислоти) не відзначалася.

Лікарі, які розглядають варіант комбінованої терапії симвастатином та ліпідомодифікувальними дозами ( $\geq 1$  г/добу) ніацину (нікотинової кислоти) або препаратами, що містять ніацин, повинні добре зважити потенційну користь та ризики і ретельно спостерігати за пацієнтами на предмет появи болю або слабкості у м'язах, зокрема протягом перших місяців терапії та при збільшенні дози будь-якого з цих лікарських препаратів.

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

Аципімокс за структурою схожий на ніацин. Незважаючи на те, що аципімокс не досліджували, ризик розвитку токсичного впливу препарату на м'язи не виключений.

#### Даптоміцин

Повідомляли про випадки міопатії та/або рабдоміолізу при одночасному застосуванні інгібіторів ГМК-КоА-редуктази (наприклад, симвастатину) з даптоміцином. Слід з обережністю призначати інгібітори ГМК-КоА-редуктази з даптоміцином, оскільки будь-який із цих препаратів може спричинити міопатію та/або рабдоміоліз при окремому застосуванні. Слід розглянути питання про тимчасове припинення прийому симвастатину у пацієнтів, які приймають даптоміцин, якщо користь від одночасного застосування не

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

12  
 

перевищує ризик. Необхідно ознайомитися з інформацією про призначення даптоміцину, щоб отримати додаткову інформацію про цю потенційну взаємодію з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази (наприклад, симвастатином) і отримати подальші вказівки щодо моніторингу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Вплив на печінку

У клінічних дослідженнях у деяких дорослих пацієнтів, які одержували симвастатин, відзначали стійке підвищення рівня печінкових ферментів (більш ніж у 3 рази вище верхньої межі норми). При відміні препарату активність трансаміназ зазвичай поступово повертається до початкового рівня. Перед початком лікування, а потім – відповідно до клінічних показань усім пацієнтам рекомендується проводити функціональні печінкові проби. У пацієнтів, для яких планується підвищити дозу симвастатину до 80 мг на добу, функціональні печінкові проби потрібно проводити до початку титрування, потім через 3 місяці після досягнення дози 80 мг на добу та періодично повторювати (наприклад, 1 раз у півроку) протягом усього першого року лікування. Особливу увагу варто приділяти пацієнтам, у яких підвищений рівень сироваткових трансаміназ. Цим пацієнтам контроль функції печінки слід проводити на початку лікування, а надалі – частіше ніж, зазвичай. У випадках, коли рівень трансаміназ зростає, особливо при стійкому перевищенні в 3 рази від верхньої межі норми, препарат потрібно відмінити. Слід зауважити, що аланінамінотрансфераза може виходити з м'язової тканини, тому підвищення аланінамінотрансферази з креатинкіназою може вказувати на міопатію (див. вище «Міопатія/рабдоміоліз»).

Рідко повідомляли 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 слід негайно перервати терапію. Якщо не знайдено альтернативної етіології, не слід знову розпочинати прийом препарату. Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які зловживають алкоголем.

При лікуванні симвастатином, як і іншими гіполіпідемічними засобами, спостерігалось помірне (менше як у 3 рази вище верхньої межі норми) збільшення активності сироваткових трансаміназ. Ці зміни з'являлися незабаром після початку лікування, часто мали мінущий характер, не супроводжувалися жодними симптомами та не вимагали скасування терапії.

#### Цукровий діабет

Деякі дані вказують на те, що статини як клас підвищують рівень глюкози в крові, у деяких пацієнтів з високим ризиком розвитку цукрового діабету у майбутньому можуть спричинити рівень гіперглікемії, при якому рекомендується розпочинати лікування цукрового діабету. Однак користь зниження статинами судинного ризику переважає, тому це не повинно бути причиною для припинення лікування статинами. Потрібно проводити клінічний та біохімічний моніторинг стану пацієнтів з певним ризиком (глюкоза натще 5,6-6,9 ммоль/л, індекс маси тіла  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, підвищені тригліцериди, артеріальна гіпертензія), як клінічний, так і біохімічний, відповідно до національних настанов.

#### Інтерстиціальне захворювання легень

Виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень спостерігалися після прийому деяких статинів, включаючи симвастатин, особливо при довготривалій терапії. Характерними ознаками інтерстиціального захворювання легень можуть бути диспное, непродуктивний кашель, погіршення здоров'я в цілому (в тому, втрата маси тіла та гарячка). У разі підозри на розвиток у пацієнта інтерстиціального захворювання легень лікування статинами слід припинити.

#### Офтальмологічне обстеження

У разі відсутності будь-якого медикаментозного лікування збільшення площі помутніння кришталика вважається наслідком процесу старіння. Наявні клінічні дослідження не вказують на існування шкідливого впливу симвастатину на кришталик ока людини.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

13  
Ollal  
AKV

### Застосування пацієнтам літнього віку

Ефективність застосування симвастатину для лікування хворих віком понад 65 років, які отримували його під час контрольованих клінічних досліджень, оцінювалася відносно зниження рівнів загального та ЛПНЩ холестерину і виявилась такою ж, як і для популяції загалом. Збільшення частоти побічних ефектів, які б виявлялися клінічно значущими або за лабораторними показниками, не відзначено.

### Особливі застереження щодо допоміжних речовин

Препарат містить лактозу. Пацієнтам із лактазною недостатністю, галактоземією або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати цей препарат.

### Застосування у період вагітності або годування груддю.

#### Вагітність

Застосування симвастатину вагітним жінкам протипоказане.

Жодних контрольованих клінічних досліджень з участю вагітних жінок не проводились, безпека застосування наразі не встановлена. Є рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоутробного впливу інгібіторів ГМК-КоА-редуктази.

Були отримані рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоматкової експозиції до інгібіторів ГМК-КоА-редуктази. Однак, аналіз приблизно 200 вагітних, за якими спостерігали проспективно і в яких протягом першого триместру була експозиція до 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 у 2,5 рази та вище порівняно до частоти в загальній популяції.

Хоча немає жодного доказу того, що частота появи вроджених аномалій у нападків пацієнтів, які приймали симвастатин або інший подібний інгібітор ГМК-КоА-редуктази, відрізняється від тієї, що спостерігається у 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 у період вагітності має незначно впливати на віддалений ризик, пов'язаний з первинною гіперхолестеринемією. З цих причин симвастатин не можна призначати вагітним, а також жінкам, які намагаються завагітніти або є підозра, що вони вагітні. Застосування симвастатину слід призупинити на весь термін вагітності або доки не буде підтвердження, що жінка не вагітна (див. розділ «Протипоказання»).

#### Годування груддю

Невідомо, чи проникає симвастатин або його метаболіти у грудне молоко. Оскільки багато лікарських засобів проникає у грудне молоко і є можливість виникнення серйозних побічних реакцій, жінкам, які приймають симвастатин, слід припинити годування груддю. (див. розділ «Протипоказання»).

#### Фертильність

Клінічних досліджень щодо впливу симвастатину на фертильність людини не проводили. Симвастатин не має впливу на фертильність самців та самок щурів.

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

Симвастатин не має жодного або має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. Однак при керуванні автомобілями або роботі з іншими механізмами слід врахувати рідкісні повідомлення про запаморочення.

### Спосіб застосування та дози.

Добові дози препарату Вазиліп® – від 10 мг до 80 мг (застосовувати лікарську форму з відповідним дозуванням) перорально 1 раз на добу ввечері. Підбір дози препарату Вазиліп® слід здійснювати з інтервалами не менше ніж 4 тижні до максимальної добової дози 80 мг, що приймається 1 раз на добу ввечері. Доза 80 мг рекомендується тільки для

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

14  
allol

14  
[Signature]

пацієнтів з тяжкою гіперхолестеринемією та високим ризиком серцево-судинних ускладнень, які не досягли цілей лікування за допомогою нижчих доз, та коли очікується, що користь переважатиме потенційні ризики (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакодинаміка»).

#### Гіперхолестеринемія

Пацієнту слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої він повинен дотримуватися протягом усього курсу лікування препаратом.

Звичайно початкова доза становить 10-20 мг на добу, яка приймається одноразово, ввечері. Для пацієнтів, яким необхідне значне ( $\geq 45\%$ ) зниження рівня Х-ЛПНЩ, початкова доза може становити 20-40 мг 1 раз на добу ввечері. Підбір доз, у разі необхідності, потрібно здійснювати, як викладено вище.

#### Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

Рекомендована початкова доза препарату Вазиліп® – 40 мг на добу одноразово ввечері. Препарат слід застосовувати як доповнення до іншого ліпідознижувального лікування (наприклад, аферезу ЛПНЩ) або якщо таке лікування недоступне.

Для пацієнтів, які одночасно з препаратом Вазиліп® 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 препарату Вазиліп® для пацієнтів з високим ризиком розвитку ІХС (у поєднанні з гіперліпідемією або без неї) становить 20-40 мг на добу одноразово ввечері. Медикаментозну терапію можна почати одночасно із дієтою та фізичними вправами. Підбір доз, у разі необхідності, потрібно здійснювати, як викладено вище.

#### Супутня терапія

Вазиліп® ефективний у вигляді монотерапії, а також у поєднанні із секвестрантами жовчних кислот. Дозу слід приймати або не менше як за 2 години до, або не менше як через 4 години після прийому секвестранту жовчних кислот.

Для пацієнтів, які приймають Вазиліп® одночасно з фібратами, крім гемфіброзилу (див. розділ «Протипоказання»), або з фенофібратом, доза препарату не повинна перевищувати 10 мг/добу. Для пацієнтів, які одночасно з препаратом приймають аміодарон, амлодипін, верапаміл, дилтіазем або лікарські засоби, що містять елбасвір або гразопревір, добова доза препарату Вазиліп® не повинна перевищувати 20 мг (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Дозування при нирковій недостатності

Для пацієнтів з помірною нирковою недостатністю немає необхідності зміни дозування.

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

#### Застосування пацієнтам літнього віку

Немає потреби в корегуванні дози.

#### Застосування дітям та підліткам (10-17 років)

Для дітей та підлітків (хлопці вікової стадії Таннера II і старші та 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 холестеринознижувальну дієту, якої слід дотримуватися під час лікування симвастатином.

Рекомендовані дози – 10-40 мг на добу; максимальна рекомендована доза становить 40 мг на добу. Дозу слід підбирати індивідуально, згідно з метою лікування, за рекомендаціями лікування у педіатрії (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакодинаміка»).

Підбір дози слід проводити з інтервалами в 4 тижні або більше. Досвід застосування препарату дітям препубертатного віку обмежений.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Ollof

### *Діти.*

Безпеку та ефективність симвастатину для пацієнтів віком 10-17 років із гетерозиготною сімейною гіперліпідемією оцінювали у контрольованому клінічному дослідженні за участю хлопчиків вікової стадії Таннера II та підлітків-дівчат, у яких щонайменше 1 рік тому почалися менструації. Профіль побічних ефектів у пацієнтів, які приймали симвастатин, був подібний до такого у пацієнтів, які приймали плацебо. Дози більше 40 мг не досліджували у цій групі пацієнтів. У дослідженні не було зафіксовано вплив симвастатину на ріст та статевий розвиток підлітків, а також на тривалість менструального циклу у дівчат (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні ефекти»).

Дівчата мають бути проінформовані щодо необхідності контрацепції при застосуванні симвастатину (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності і годування груддю»).

Застосування симвастатину не досліджували у пацієнтів віком до 10 років, а також у дівчат, у яких ще не почалися менструації.

Вплив довготривалого застосування на фізичний, інтелектуальний та статевий розвиток невідомий.

### *Передозування.*

На цей час відомо про кілька випадків передозування, максимальна прийнята доза становила 3,6 г; при цьому у жодного з пацієнтів не виявлено специфічних симптомів. Усі пацієнти одужали без ускладнень. У разі передозування необхідно проводити симптоматичні і підтримувальні заходи, оскільки специфічного лікування немає.

### *Побічні реакції.*

Частота нижчезазначених побічних явищ, про які повідомили під час клінічних досліджень та/або у період постмаркетингового застосування, класифікована за оцінкою їхніх рівнів у ході великих довготривалих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, включаючи HPS та 4S з участю відповідно 20536 та 4444 пацієнтів (див. розділ «Фармакодинаміка»). У HPS відзначалися тільки серйозні побічні явища, а також міалгія, підвищення трансаміназ сироватки та креатинкінази. У 4S записувались усі зазначені нижче побічні явища. Якщо у ході цих досліджень рівні при прийомі симвастатину були нижчі або подібні до тих, що і при прийомі плацебо, та були подібні спонтанні повідомлення про явища, які мали обґрунтований причинний зв'язок, ці побічні явища класифікувались як рідкісні.

У ході дослідження HPS (див. розділ «Фармакодинаміка») з участю 20536 пацієнтів, які приймали 40 мг/добу симвастатину (n = 10269) або плацебо (n = 10267), профілі безпеки були порівнянними у пацієнтів, які приймали симвастатин, та пацієнтів, які приймали плацебо у середньому протягом 5 років дослідження. Рівні припинення участі через побічні ефекти були порівнянними (4,8 % у пацієнтів, які приймали симвастатин 40 мг, та 5,1 % у пацієнтів, які приймали плацебо). Частота міопатії становила < 0,1 % у пацієнтів, які приймали симвастатин. Підвищення трансаміназ (>3 разів вище верхньої межі норми, підтверджене повторним аналізом) відбулось у 0,21 % (n = 21) пацієнтів, які приймали симвастатин, порівняно з 0,09 % (n = 9) пацієнтів, які приймали плацебо.

Категорії частоти 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).

З боку крові та лімфатичної системи

*Рідко:* анемія.

З боку імунної системи. *Дуже рідко:* анафілаксія.

З боку психіки

*Дуже рідко:* безсоння. *Невідомо:* депресія.

З боку нервової системи

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

16

*Рідко*: головний біль, парестезія, запаморочення, периферична нейропатія; *Дуже рідко*: погіршення пам'яті, міастенія гравіс.

З боку органів зору. *Рідко*: затуманення зору, порушення зору. *Дуже рідко*: очна міастенія.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення

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

З боку шлунково-кишкового тракту

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

З боку печінки та жовчовивідних шляхів

*Рідко*: гепатит/жовтяниця;

*Дуже рідко*: летальна та нелетальна печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірних тканин

*Рідко*: висипання, свербіж, алопеція. *Дуже рідко*: ліхеноїдний лікарський висип.

З боку кістково-м'язової системи

*Рідко*: міопатія (включаючи міозити), рабдоміоліз із нирковою недостатністю або без неї (див. розділ «Особливості застосування»), міалгія, спазми м'язів, судоми, міозити, поліміозити. *Дуже рідко*: розрив м'язів.

тендіопатія, іноді ускладнена розривами, імуноопосередкована некротична міопатія (ІОНМ)\*\*.

\* Під час клінічних досліджень міопатія частіше виникала у пацієнтів, які приймали симвастатин в дозі 80 мг на добу, порівняно з пацієнтами, які приймали 20 мг на добу (0,1 % проти 0,02 % відповідно).

\*\* *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 крові, які не зникають незважаючи на припинення прийому статинів, ознаками некротичної міопатії на біопсії м'язів без значного запалення, поліпшенням при застосуванні імунодепресивних засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку статевих органів та молочної залози

*Дуже рідко*: гінекомастія. *Невідомо*: еректильна дисфункція.

Загальні розлади та порушення у місці введення

*Рідко*: астенія.

Зрідка повідомляли про випадки вираженого синдрому гіперчутливості, що включав деякі з таких проявів: ангіоневротичний набряк, вовчакоподібний синдром, ревматична поліміалгія, дерматоміозит, васкуліт, тромбоцитопенія, еозинофілія, збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), артрит і артралгія, кропив'янка, фотосенсибілізація, гарячка, припливи, задишка та нездужання.

Вплив на результати лабораторних та інструментальних досліджень

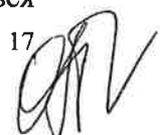
*Рідко*: збільшення рівня трансаміназ у сироватці крові (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази) (див. розділ «Особливості застосування. Вплив на печінку»), підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня сироваткової креатинкінази (див. розділ «Особливості застосування»).

При прийомі статинів, включаючи Вазиліп®, повідомляли про підвищення HbA1c та рівнів глюкози сироватки у стані натще.

Були повідомлення про порушення когнітивної функції (наприклад втрата пам'яті, забудькуватість, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів, включаючи симвастатин. У цілому випадки були несерйозними 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.

*Дуже рідко* спостерігалися випадки імуноопосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ), аутоімунної міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів. ІОНМ характеризується

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

17  
 

слабкістю проксимальних м'язів і підвищенням рівня креатинкінази в сироватці крові, які не зникають незважаючи на припинення прийому статинів.

Додаткові побічні ефекти, які спостерігалися після прийому деяких статинів

- порушення сну, у тому числі безсоння та нічні жахи;
- статева дисфункція;

цукровий діабет: частота залежить від наявності/відсутності факторів ризику (рівень глюкози натще  $\geq 5,6$  ммоль/л, ІМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, підвищений рівень тригліцеридів, гіпертензія в історії хвороби).

Діти та підлітки (віком 10–17 років)

У процесі 48-тижневого дослідження за участю дітей та підлітків (хлопчики вікової стадії II за Таннером і старше та дівчата, в яких принаймні один рік наявний 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. Довготривалий вплив на фізичний, розумовий та статевий розвиток невідомий. Немає достатньої кількості даних після одного року лікування (див. розділи «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

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

**Упаковка.**

По 7 таблеток у блістері, по 2 або по 4, або по 12 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

КРКА, д.д., Ново место /KRKA, d.d., Novo mesto.

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

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

**Дата останнього перегляду.**

13.12.2023  
Olav

Текст угоджено 12.10.2023

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є