



## Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

***Симвастатин 20 Ананта, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг***  
***Симвастатин 40 Ананта, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 40 мг***

### VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Епідеміологія захворювання дає інформацію про:

1. Ступінь захворювання або стану:
  - в різних групах людей;
  - в різних регіонах світу.
2. Причини і наслідки, пов'язані із захворюванням.
3. *Контроль захворювання.*

#### Гіперхолестеринемія.

**Гіперхолестеринемія** – це не хвороба, а фактор розвитку атеросклерозу (хронічного захворювання, що характеризується ущільненням стінок артерій – судин, по яким кров потрапляє до органів, і звуженням їх просвіту з наступним порушенням кровопостачання).

Гіперхолестеринемія виключно лабораторний показник, що виявляється при спеціальному аналізі крові.

*Зовнішні прояви* гіперхолестеринемії можуть включати:

- ксантоми – щільні вузлики, розташовані над сухожиллями, наприклад, на кисті;
- ксантелазми – відкладення холестерину під шкірою повік у вигляді вузликів жовтого кольору або, що не відрізняються за кольором від інших ділянок шкіри;
- липоїдна дуга рогівки – білий або сірувато-білий ободок по краях рогівки ока.

*Фактори ризику:*

- малорухливий спосіб життя;
- зловживання жирною, багатою холестерином їжею;
- стреси;
- зловживання алкоголем;
- куріння;
- стійке підвищення артеріального тиску;
- цукровий діабет;
- ожиріння.

Необхідність корекції гіперхолестеринемії у пацієнтів з серцевосудинними захворюваннями до досягнення цільового рівня не викликає сумнівів. Після досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ слід приділити увагу іншим ліпідним і неліпідним факторам ризику.

#### Серцево-судинна профілактика.

**Серцево-судинні захворювання (ССЗ)** – клас захворювань, що пов'язані з патологією серця, кровоносних судин або обміну речовин.

До ССЗ належать:

- ішемічна хвороба серця (ІХС);
- інфаркт міокарда (відомий як серцевий напад);
- інсульт;

- серцева недостатність (зокрема, що пов'язана з високим кров'яним тиском);
- кардіоміопатія;
- аритмія;
- вроджені і набуті вади серця;
- аневризми аорти;
- хвороби периферійних артерій;
- тромбоз;
- тромбофлебіт.

ССЗ є основною причиною смерті у всьому світі. За оцінками ВООЗ щорічно 7,3 млн. людей помирає від ІХС та 6,2 млн. – від цереброваскулярної патології. Лікування ССЗ передбачає ведення здорового способу життя та застосування відповідних лікарських засобів. До препаратів, що застосовуються при ССЗ належать ті, що перешкоджають утворенню тромбів, нормалізують кров'яний тиск та роботу серця, а також нормалізують вміст та метаболізм холестерину, а саме – статини (в тому числі симвастатин).

## **VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ**

ЛЗ *Симвастатин 20 Ананта, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг* та *Симвастатин 40 Ананта, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 40 мг* є відтвореними лікарськими засобами (генериками). У літературних джерелах представлені дані великої кількості клінічних досліджень, що підтверджують високу ефективність та безпеку симвастатину.

*Ефективність – це здатність лікарського засобу досягати бажаного ефекту.*

З появою статинів – групи препаратів, завдяки якій в кінці ХХ ст. став можливий революційний переворот в кардіології, і з розвитком доказової медицини стало очевидним, що сьогодні існує єдиний шлях патогенетичного лікування атеросклерозу – ефективна гіполіпідемічна терапія і зниження в крові рівня атерогенності холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Корекція гіперхолестеринемії у пацієнтів з ССЗ не викликає сумнівів. Зважаючи на те, що в Україні ССЗ домінують серед причин смертності та інвалідності, застосування статинів – особливо актуально.

### Гіперхолестеринемія.

Симвастатин ефективно знижує загальний холестерин та холестерин ліпопротеїнів низької щільності (поганий холестерин). Симвастатин був першим препаратом, що знижує рівень холестерину, який знизив загальну смертність у рандомізованому клінічному дослідженні. Симвастатин ефективний у зниженні загальної смертності, інфаркту міокарда, коронарної смертності та частоти інсульту або транзиторної ішемічної атаки у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та гіперхолестеринемією. Симвастатин, як і інші статини, також має неліпідний механізм дії. До них відносяться протизапальні ефекти, антипроліферативні ефекти на гладком'язові клітини та активація ендотеліальної синтази оксиду азоту. Загалом симвастатин має відмінний профіль безпеки.

У одному дослідженні оцінювали ефективність і переносимість симвастатину у двох групах пацієнтів (група А: вік 30–55 років і група В: вік 60–75 років) з первинною гіперхолестеринемією. В обох групах симвастатин викликав значуще зниження загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (поганий холестерин). Також спостерігалось зниження рівня аполіпопротеїну-В (білковий елемент ліпопротеїнів, що бере участь у створенні ліпопротеїнів дуже низької щільності). Симвастатин добре переносився і не мав помітних побічних ефектів в обох групах.

### Серцево-судинна профілактика.

12 064 пацієнта, які перенесли інфаркт міокарда, були розподілені на дві групи, щоб застосувати симвастатин у дозі 80 мг або 20 мг на день для зменшення рівня холестерину. Застосування симвастатину в більшій дозі призвело до подальшого середнього зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності (поганий холестерин) на 0,5 ммоль/л через 2 місяці та 0,4 ммоль/л

через 5 років. Після 6 років середнього спостереження загальна щорічна частота великих судинних подій становила приблизно 3 %, що є дуже гарним результатом.

### VI.2.3 НЕВІДОМЕ ВІДНОСНО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Симвастатин не досліджувався у пацієнтів віком до 10 років, дітей препубертатного віку, а також у дівчаток, у яких ще не почалися менструації. Довготривала дія лікування симвастатином серцево-судинних подій у дітей з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією невідомі.

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

### VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<i>Міопатія/рабдоміоліз (м'язовий біль).</i>	Симвастатин, як і інші представники фармакологічної групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, може спричинити міопатію, що клінічно може проявлятися у вигляді м'язового болю, хворобливості або слабкості та супроводжується зростанням активності ферменту креатинфосфокінази. Ризик розвитку міопатії зростає при високих рівнях інгібіторної активності ГМГ-КоА-редуктази в плазмі крові (підвищення рівня симвастатину та симвастатинової кислоти в плазмі крові), що частково може бути пов'язане із взаємодією з лікарськими засобами, які перешкоджають обміну речовин та/або транспорту симвастатину. Міопатія іноді набуває форми рабдоміолізу. Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу залежить від дози препарату. Дуже рідко спостерігалися випадки імуноопосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ), аутоімунної міопатії під час або після лікування статинами, пов'язаної із застосуванням статинів.	Ризику можна запобігти. Усіх пацієнтів, що починають терапію симвастатином, а також пацієнтів, яким було збільшено дозу симвастатину, потрібно попередити про можливість виникнення міопатії та необхідність негайного звернення до лікаря у разі виникнення будь-якого м'язового болю неясного характеру, хворобливості у м'язах або м'язової слабкості. Симвастатин у високих дозах (80 мг) потрібно застосовувати тільки пацієнтам з тяжкою гіперхолестеринемією та з підвищеним ризиком серцево-

		<p>судинних ускладнень, які не досягли ефекту лікування на нижчих дозах, та коли очікується, що користь переважатиме потенційні ризики. Для пацієнтів, які приймають симвастатин 80 мг і яким потрібен препарат, який вступає у взаємодію, слід застосовувати нижчу дозу симвастатину або альтернативний статин з меншим потенціалом взаємодії з іншими лікарськими засобами.</p> <p>Слід дотримуватися обережності при застосуванні симвастатину щодо пацієнтів зі сприятливими факторами розвитку рабдоміолізу.</p> <p>З метою встановлення відповідного початкового значення рівень креатинкінази слід виміряти до початку лікування в таких випадках:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– вік <math>\geq</math> 65 роки);</li> <li>– жіноча стать;</li> <li>– порушення функції нирок;</li> <li>– неконтрольованій</li> </ul>
--	--	--

		<p>гіпотиреоз;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– наявність в особистому або сімейному анамнезі спадкових порушень з боку м'язів;</li> <li>– наявність в анамнезі м'язової токсичності, спричиненої статином або фібратом;</li> <li>– зловживання спиртом.</li> </ul> <p>У таких ситуаціях ризик лікування слід розглядати відносно можливої користі, а також рекомендується клінічне спостереження.</p> <p>Якщо раніше у пацієнта було порушення з боку м'язів при прийомі фібрата або статину, лікування іншим засобом цього класу потрібно починати з обережністю. При значному вихідному підвищенні рівнів креатинкінази лікування не слід розпочинати.</p> <p>При виникненні болю, слабкості або спазмів під час прийому пацієнтом статину слід вимірювати рівні креатинкінази.</p> <p>Терапію симвастатином потрібно</p>
--	--	--

		тимчасово припинити у пацієнтів за кілька днів до виконання виборних великих оперативних втручань, а також після медичних або хірургічних втручань.
<i>Дисфункція печінки.</i>	<p>У дорослих пацієнтів, які одержували симвастатин, відзначалося підвищення рівня трансаміназ сироватки крові. При перерві в прийомі симвастатину або відміні препарату у цих пацієнтів активність трансаміназ поступово верталася до вихідного рівня.</p> <p>У період після виходу препарату на ринок повідомлялося про летальну та нелетальну печінкову недостатність у пацієнтів, які приймали симвастатин.</p>	<p>Ризику можна запобігти.</p> <p>Перед початком лікування, а потім відповідно до клінічних показань усім пацієнтам рекомендується проводити функціональні печінкові проби. Пацієнтам, у яких планується підвищити дозу симвастатину до 80 мг на добу, додаткові функціональні печінкові проби слід проводити до початку титрування дози, потім через 3 місяці після досягнення дози 80 мг на добу, після чого періодично повторювати протягом першого року лікування. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам, у яких підвищився рівень сироваткових трансаміназ. Цим пацієнтам контроль функції печінки слід повторити негайно та частіше проводити надалі. У разі, коли рівень</p>

		<p>трансаміназ наростає препарат необхідно відмінити. При появи серйозного ураження печінки з клінічними симптомами гіпербілірубінемії або жовтяниці під час лікування препаратом слід негайно перервати терапію. Якщо не знайдено альтернативної етіології, не слід знову розпочинати прийом препарату. Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які зловживають спиртним.</p>
<i>Гіперчутливість.</i>	<p>При прийомі препарату можуть виникати реакції гіперчутливості, які мають наступні прояви: ангіоневротичний набряк, вовчакоподібний синдром, ревматична поліміалгія, дерматоміозит, васкуліт, тромбоцитопенія, еозинофілія, підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), артрит та артралгія, кропив'янка, світлочутливість, гарячка, припливи, диспное та слабкість.</p>	<p>Ризику можна запобігти. Препарат протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до симвастатину та будь-якої з допоміжних речовин.</p>
<i>Взаємодія з лікарськими засобами, що застосовуються для запобігання утворення тромбів (пероральні антикоагулянти).</i>	<p>Симвастатин у помірних дозах в діапазоні 20–40 мг/добу помірно збільшує ефект кумаринових антикоагулянтів, що може призвести до утворення кровотечі. Терапія симвастатином не асоціюється з кровотечею або змінами протромбінового часу у пацієнтів, які не приймали антикоагулянти.</p>	<p>Ризику можна запобігти. Пацієнту слід проінформувати свого лікаря, якщо він приймає кумаринові антикоагулянти. У пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти, протромбіновий час потрібно визначати до початку терапії симвастатином, а</p>

		<p>також досить часто на початку лікування, щоб пересвідчитися, що не відбувалося жодної значної зміни протромбінового часу. Як тільки досягається стабільний рівень протромбінового часу, його подальший контроль варто проводити з інтервалами, що зазвичай рекомендуються для пацієнтів, які одержують терапію кумариновими антикоагулянтами. При зміні дозування або припиненні прийому симвастатину також необхідно проводити контроль протромбінового часу.</p>
<p><i>Взаємодія з препаратами, що підвищують концентрацію симвастатину в крові.</i></p>	<p>Лікарські засоби або препарати рослинного походження, які гальмують деякі шляхи ферментів (наприклад СУР3А4) та/або транспортера (наприклад ОАТР1В), можуть збільшити концентрацію симвастатину та симвастатинової кислоти в плазмі. Потужні інгібітори цитохрому Р450 3А4 підвищують концентрацію інгібіторної активності ГМГ-КоА-редуктази в плазмі під час терапії із застосуванням симвастатину. Супутнє призначення лікарських засобів, які є інгібіторами білка-переносника ОАТР1В1, може призводити до збільшення концентрації симвастатинової кислоти у плазмі крові.</p>	<p>Ризику можна запобігти. Пацієнту слід проінформувати свого лікаря, які ліки він приймає. Супутній прийом потужних інгібіторів СУР3А4, таких як ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавір), боцепревір,</p>



		<p>телапревір, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин та нефазодон, і лікарських засобів, які містять кобіцистат протипоказаний. Якщо терапію потужними інгібіторами СУРЗА4 неможливо відмінити, слід призупинити терапію симвастатином протягом такої терапії.</p>
<p><i>Одночасне застосування з препаратами, які також мають підвищений ризик міопатії.</i></p>	<p>Лікарські засоби або препарати рослинного походження, які гальмують деякі шляхи ферментів (наприклад СУРЗА4) та/або транспортера (наприклад ОАТР1В), можуть призвести до міопатії/рабдоміолізу. Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу також збільшується при супутньому застосуванні аміодарону, амлодипіну, верапамілу або дилтіазему з певними дозами симвастатину. Ризик розвитку міопатії, включаючи рабдоміоліз, збільшується при супутньому застосуванні фузидинової кислоти зі статинами. Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, зростає при одночасному введенні симвастатину з фібратами. Іноді випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювалися з супутнім прийомом симвастатину з ліпідомодифікуючими дозами ніацину (<math>\geq 1</math> г/день).</p>	<p>Ризику можна запобігти. Пацієнту слід проінформувати свого лікаря, які ліки він приймає. Супутній прийом потужних інгібіторів СУРЗА4, таких як ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавір), боцепревір, телапревір, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин та нефазодон, і лікарських засобів, які містять кобіцистат протипоказаний. Супутній прийом гемфіброзилу, циклоспорину або даназолу протипоказаний.</p>

		Протипоказано застосовувати пацієнтам з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією, які отримують ломітапід і симвастатин в дозах більше 40 мг.
<i>Застосування у пацієнтів з рідкісними спадковими порушеннями (знижена функція білків-переносників).</i>	При зниженій функції печінкових білків-переносників із сімейства ОАТР може збільшуватися системна експозиція симвастатинової кислоти і підвищуватися ризик міопатії та рабдоміолізу.	По можливості, перш ніж призначати симвастатин в дозі 80 мг окремим пацієнтам, слід провести у них генотипування на наявність алеля С в рамках оцінки співвідношення «користь/ризик», і уникати призначення високих доз тим, хто виявиться носієм генотипу СС. Однак відсутність цього гену за результатами генотипування не виключає можливості розвитку міопатії у цих пацієнтів.

### *ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ*

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
<i>Вроджені аномалії при прийомі під час вагітності.</i>	Були отримані рідкісні повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоутробного впливу інгібіторів ГМК-КоА-редуктази, до яких відноситься і симвастатин. Хоча немає жодного доказу того, що частота появи вроджених аномалій у нащадків пацієнтів, які приймали симвастатин або інший подібний інгібітор ГМК-КоА-редуктази, відрізняється від тієї, що спостерігається в загальній популяції, лікування матері симвастатином може знизити у плода рівень мевалонату, який є прекурсором біосинтезу холестерину. Атеросклероз є хронічним процесом, і зазвичай припинення прийому ліпідознижувальних засобів під час вагітності має незначно впливати на віддалений ризик, пов'язаний з первинною гіперхолестеринемією. З цих причин препарат не можна призначати вагітним, а також жінкам, які намагаються завагітніти або є

	підозра, що вони вагітні. Прийом препарату слід призупинити на весь термін вагітності або доти, доки не буде підтвердження, що жінка не вагітна.
<i>Інтерстиціальна хвороба легень при довгостроковій терапії.</i>	Випадки інтерстиціальної хвороби легень вказувалися у звітах щодо застосування деяких статинів, особливо при довгостроковій терапії. У разі, якщо підозрюють розвиток у пацієнта інтерстиціальної хвороби легень, терапію із застосуванням статинів варто припинити.
<i>Цукровий діабет.</i>	Певні дані вказують на те, що статини як клас підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів з високим ризиком розвитку цукрового діабету в майбутньому можуть спричинити рівень гіперглікемії, при якому рекомендується розпочинати лікування цукрового діабету.

### ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
<i>Застосування у пацієнтів віком до 10 років, дітей препубертатного віку, а також у дівчаток, у яких ще не почалися менструації.</i>	Симвастатин не досліджувався у пацієнтів віком до 10 років, дітей препубертатного віку, а також у дівчаток, у яких ще не почалися менструації.
<i>Обмежені дані про застосування у дітей віком 10–17 років.</i>	Є дані про безпеку та ефективність симвастатину для дітей (дівчат, у яких щонайменше 1 рік як почалися менструації, та хлопчиків вікової стадії Таннера II та вище) віком 10–17 років з гетерозиготною сімейною гіперліпідемією. Профіль побічних ефектів у пацієнтів, які приймали симвастатин, був подібний до такого у пацієнтів, які приймали плацебо.
<i>Застосування у період годування груддю.</i>	Невідомо, чи виділяється симвастатин або його метаболіти в молоко матері. Оскільки значна кількість ліків виділяється в материнське молоко, а також через великий ризик серйозних побічних реакцій, жінкам, які приймають препарат, слід утриматися від годування груддю
<i>Застосування під час вагітності.</i>	Безпека застосування препарату для вагітних не встановлена.

### VI.2.5 РЕЗЮМЕ ЗАХОДІВ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ КОЖНОЇ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

### VI.2.6 ПЛАН ЗАПЛАНОВАНОГО ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО ЯВЛЯЮТЬСЯ УМОВОЮ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовується.

### VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН У ПЛАНІ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ

Версія	Дата	Проблеми безпеки	Коментар
--------	------	------------------	----------

0.1	10.01.2019	<p>Міопатія/рабдоміоліз (м'язовий біль); Дисфункція печінки; Гіперчутливість; Взаємодія з ліпідознижувальними лікарськими засобами; Взаємодія з препаратами, що підвищують концентрацію симвастатину в крові; Одночасне застосування з препаратами, які також мають підвищений ризик міопатії; Застосування у пацієнтів з рідкісними спадковими порушеннями (знижена функція білків-переносників) – класифіковані як <u>Важливі ідентифіковані ризики</u></p> <p>Вроджені аномалії при прийомі під час вагітності; Інтерстиціальна хвороба легень при довгостроковій терапії; Цукровий діабет – класифіковані як <u>Важливі потенційні ризики</u></p> <p>Застосування у пацієнтів віком до 10 років, дітей препубертатного віку, а також у дівчаток, у яких ще не почалися менструації; Обмежені дані про застосування у дітей віком 10-17 років; Застосування у період годування груддю; Застосування під час вагітності – класифіковані як <u>Відсутня інформація</u></p>	ПУР поданий вперше при перереєстрація ЛЗ в Україні.
1.1	18.01.2023	<p>Міопатія/рабдоміоліз (м'язовий біль); Дисфункція печінки; Гіперчутливість; Взаємодія з лікарськими засобами, що застосовуються для запобігання утворення тромбів (пероральні антикоагулянти); Взаємодія з препаратами, що підвищують концентрацію симвастатину в крові; Одночасне застосування з препаратами, які також мають підвищений ризик міопатії; Застосування у пацієнтів з рідкісними спадковими порушеннями (знижена функція білків-переносників) – класифіковані як <u>Важливі ідентифіковані ризики</u></p> <p>Вроджені аномалії при прийомі під час вагітності; Інтерстиціальна хвороба легень при довгостроковій терапії; Цукровий діабет – класифіковані як <u>Важливі потенційні ризики</u></p> <p>Застосування у пацієнтів віком до 10 років, дітей препубертатного віку, а також у дівчаток, у яких ще не почалися менструації; Обмежені дані про застосування у дітей віком 10-17 років; Застосування у період годування груддю; Застосування під час</p>	<p><i>Важливий ідентифікований ризик</i> «Взаємодія з ліпідознижувальними лікарськими засобами» було видалено, оскільки інформація стосовно даного ризику дублюється з інформацією, що описує інший <i>Важливий ідентифікований ризик</i> «Одночасне застосування з препаратами, які також мають підвищений ризик міопатії». Замість даного ризику до <i>Важливих ідентифікованих ризиків</i> був включений наступний ризик «Взаємодія з лікарськими засобами,</p>

		вагітності – класифіковані як <u>Відсутня інформація</u>	що застосовуються для запобігання утворення тромбів (пероральні антикоагулянти)».
--	--	--	---