ВАЗИЛІП® таблетки 10/ 20/ 40 мг
КРКА<u>C10A A01SIMVASTATINUM</u>

табл. в/плівк. обол. 40 мг блістер, № 7, № 14, № 28, № 84
Затверджено МОЗ Украіни від 2013-08-23 р. № 752. Р.п. № UA/3792/01/04

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

Склад
діюча речовина: симвастатин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг або 20 мг, або 40 мг симвастатину;

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

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

Лікарська форма
Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Код АТС С10А А01.

Клінічні характеристики

Показання.
Пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС) або високим ризиком розвитку ішемічної хвороби серця.

Вазиліп ® слід призначати пацієнтам з високим ризиком розвитку ІХС при наявності гіперліпідемії або без неї, наприклад, хворим на цукровий діабет, пацієнтам з інсультом чи іншими цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі, пацієнтам із захворюваннями периферичних судин або пацієнтам з ішемічною хворобою серця.

Вазиліп ® сприяє:

- зменшенню ризику виникнення основних судинних подій (сумарної кількості випадків, що включає нефатальний інфаркт міокарда, коронарну летальність, інсульт або необхідність виконання операції реваскуляризації), та зменшенню потреби виконання процедур реваскуляризації периферичних та інших некоронарних судин;
- зменшенню ризику виникнення основних коронарних подій (сумарної кількості випадків, що включає нефатальний інфаркт міокарда або коронарну летальність) та зменшенню потреби у виконанні процедур коронарної реваскуляризації (включаючи аортокоронарне шунтування і крізьшкірну транслюмінальну коронарну ангіопластику);
- зниженню ризику розвитку інсульту;
- зниженню ризику загальної летальності за рахунок зниження летальності у результаті ІХС, а також зменшенню госпіталізацій внаслідок стенокардії.

У пацієнтів із цукровим діабетом Вазиліп® знижує ризик розвитку периферичних судинних ускладнень (проведення операцій реваскуляризації, ампутації нижніх кінцівок, виникнення трофічних виразок).

У пацієнтів з ІХС та гіперхолестеринемією Вазиліп® сповільнює розвиток коронарного атеросклерозу, включаючи зниження частоти розвитку нових ускладнень.

Пацієнти з гіперхолестеринемією.

- Вазиліп® слід застосовувати додатково до дієти для зниження підвищеного рівня загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів, аполіпопротеїну В, а також для підвищення холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією, включаючи гетерозиготну сімейну гіперхолестеринемію (гіперліпідемія типу IIa за класифікацією Фредріксона), або змішаною гіперхолестеринемією (гіперліпідемія типу IIb за класифікацією

Фредріксона), коли застосування однієї тільки дієти та інших немедикаментозних методів лікування недостатньо. Таким чином, Вазиліп® знижує співвідношення холестерин ЛПНЩ/холестерин ЛПВЩ, співвідношення загальний холестерин/холестерин ЛПВЩ.

- Вазиліп® слід призначати для лікування хворих на гіпертригліцеридемію (гіперліпідемія IV типу за класифікацією Фредріксона) та пацієнтів з первинною дисбеталіпопротеїнемією (гіперліпідемія III типу за класифікацією Фредріксона).
- Вазиліп® слід призначати як доповнення до дієти та інших способів лікування хворих на гомозиготну сімейну гіперхолестеринемію для зниження підвищеного загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та аполіпопротеїну В.

Діти з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією.

Вазиліп® слід застосовувати додатково до дієти для зниження підвищеного рівня загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів, аполіпопротеїну В у дітей: дівчат, у яких щонайменше 1 рік тому почалися менструації, та хлопців віком 10–17 років з гетерозиготною сімейною гіперліпідемією.

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 ґенезу;

Одночасне застосування потужних інгібіторів цитохрому P450 3A4 (CYP3A4);

Вагітність або період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Спосіб застосування та дози

Добові дози Вазиліпу® від 10 до 80 мг слід застосовувати 1 раз на добу, увечері. Під час підбору дози Вазиліпу®змінювати її слід з інтервалами не менше ніж 4 тижні до досягнення максимальної добової дози 80 мг, яку необхідно приймати раз на добу у вечірні години.

Пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС) або високим ризиком розвитку ішемічної хвороби серця.

Стандартна початкова доза Вазиліпу® для пацієнтів з високим ризиком розвитку ІХС при наявності гіперліпідемії або без неї, а саме: хворих на цукровий діабет, пацієнтів з інсультом або іншими цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі, пацієнтів із захворюваннями периферичних судин, а також для пацієнтів з ішемічною хворобою серця становить 40 мг на добу одноразово, ввечері. Медикаментозну терапію можна розпочинати одночасно із застосуванням дієти та лікувальної фізкультури.

Пацієнти з гіперхолестеринемією (які не входять у перелічені вище категорії ризику)

До початку лікування препаратом Вазиліп® пацієнту слід призначити стандартну гіпохолестеринову дієту, яка повинна продовжуватися протягом усього курсу лікування.

Зазвичай початкова доза становить 20 мг на добу (1 таблетка Вазиліпу® у дозі 20 мг) та призначається одноразово, ввечері. Для пацієнтів, яким необхідне значне (більш, ніж на 45%) зниження рівня ЛПНЩ, початкова доза може становити 40 мг один раз на добу, ввечері. Пацієнтам з легкою або помірною гіперхолестеринемією можна призначити Вазиліп® у початковій дозі 10 мг (1 таблетка препарат Вазиліп® у дозі 10 мг). У разі необхідності підбір доз слід здійснювати способом, викладеним вище.

Пацієнти з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією.

Хворим на гомозиготну сімейну гіперхолестеринемію Вазиліп® рекомендований у дозі 40 мг на добу одноразово ввечері або 80 мг на добу в 3 прийоми: 20 мг вранці, 20 мг вдень (2 таблетки Вазиліпу® у дозі 20 мг) і 40 мг увечері. Вазиліп® слід призначати як доповнення до іншого лікування, що знижує рівень холестерину (наприклад, ЛПНЩ плазмоферез) або без іншого лікування, якщо воно недоступне.

Супутня терапія

Вазиліп® ефективний у вигляді монотерапії, а також у поєднанні із секвестрантами жовчних кислот.

Для пацієнтів, які застосовують циклоспорин, гемфіброзил або інші фібрати, або ліпідознижувальні дози (≥1 г/добу) ніацину сумісно з Вазиліпом®, максимальна рекомендована доза останнього становить 10 мг на добу. Для пацієнтів, які одночасно з Вазиліпом® приймають

аміодарон чи верапаміл, добова доза Вазиліпу® не повинна перевищувати 20 мг. *Дозування при нирковій недостатності*

Оскільки симвастатин виводиться нирками у невеликій кількості, немає необхідності змінювати дозування для хворих із помірно вираженою нирковою недостатністю.

При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) слід ретельно зважити доцільність призначення препарату у дозах, що перевищують 10 мг на добу. Якщо таке дозування вважається необхідним, слід призначати препарат з обережністю під ретельним наглядом лікаря.

Дозування для дітей (10–17 років) з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією.

Зазвичай початкова рекомендована доза становить 10 мг на добу ввечері (1 таблетка Вазиліпу® у дозі 10 мг). Рекомендовані дози становлять 10–40 мг на добу, максимальна рекомендована доза — 40 мг на день. Дозу слід підбирати індивідуально згідно з рекомендованим лікуванням.

Побічні реакції

З боку крові та лімфатичної системи:

анемія.

З боку психіки:

безсоння;

депресія.

З боку нервової системи:

головний біль, парестезія, запаморочення, периферична нейропатія;

погіршення пам'яті.

З боку шлунково-кишкового тракту:

запор, абдомінальний біль, метеоризм, диспепсія, діарея, нудота, блювання;

панкреатит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів:

гепатит/жовтяниця;

печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірних тканин:

висипання, свербіж, алопеція.

З боку кістково-м'язової системи:

міопатія (включаючи міозити), рабдоміоліз з нирковою недостатністю або без неї, міалгія, м'язові спазми, судоми, міозити, поліміозити;

тендіопатія, іноді ускладнена розривами.

З боку статевих органів та молочної залози:

еректильна дисфункція.

Загальні розлади та порушення у місці введення:

астенія.

Повідомлялося про випадки вираженого синдрому гіперчутливості, що включав деякі з таких проявів: ангіоневротичний набряк, синдром по типу вовчака, ревматична поліміалгія, дерматоміозит, васкуліт, тромбоцитопенія, еозинофілія, збільшення ШОЕ, артрит і артралгія, кропив'янка, фотосенсибілізація, гарячка, припливи, задишка та нездужання.

Вплив на результати лабораторних та інструментальних досліджень:

збільшення рівня трансаміназ у сироватці крові (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, γ-глутамілтранспептидази), підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня сироваткової креатинкінази.

Наступні додаткові побічні ефекти спостерігалися після прийому деяких статинів:

- порушення сну, у тому числі безсоння та нічні жахи,
- втрата пам'яті,

- статева дисфункція,
- цукровий діабет: частота залежить від наявності/відсутності факторів ризику

(натще рівень глюкози ≥5,6 ммоль/л, ІМТ >30 кг/м^2 , підвищений рівень тригліцеридів,

гіпертензія в історії хвороби),

- депресія,
- виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо при довготривалій

терапії.

Передозування

На даний час відомі кілька повідомлень про випадки 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 підтримуючі заходи, оскільки специфічного лікування немає.

Застосування у перід вагітності або годування груддю.

Застосування симвастатину вагітним жінкам протипоказане Жодні контрольовані клінічні дослідження з участю вагітних жінок не проводились, безпека застосування наразі не встановлена. Траплялися рідкісні повідомлення про вродженні аномалії після внутрішньоутробного впливу інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази

Хоча немає жодних доказів, що частота випадків вроджених аномалій у нащадків пацієнтів, які приймають симвастатин чи інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, відрізняється від частоти у загальної кількості населення, лікування матері симвастатином може зменшити рівень мевалонату, що є прекурсором у синтезі холестерину у плода.

Атеросклероз — це хронічний процес та зазвичай відмова від гіполіпідемічних лікарських засобів під час вагітності, не повинна значно впливати на результати довготривалого лікування первинної холестеринемії. Тому симвастатин не слід застосовувати вагітним жінкам та жінкам, які намагаються завагітніти чи підозрюють, що вони вагітні.

Прийом симвастатину слід призупинити на весь термін вагітності або до того часу, поки не буде підтвердження, що жінка не вагітна (див. розділ «Протипоказання»).

Годування груддю

Застосування симвастатину жінкам у період годування груддю протипоказане.

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»).

Репродуктивна функція

Немає доступних даних щодо впливу на репродуктивну функцію людини.

Діти.

Застосування дітям та підліткам віком 10–17 років

Безпека та ефективність симвастатину у підлітків дівчат, у яких щонайменше 1 рік тому почалися менструації) та хлопчиків віком 10–17 років з гетерозиготною сімейною гіперліпідемією оцінювалася в контрольованому клінічному дослідженні. Профіль побічних ефектів у пацієнтів, котрі приймали симвастатин, був подібний до такого у пацієнтів, які приймали плацебо. Дози більше 40 мг не досліджувалися у даної групи пацієнтів. У дослідженні не було зафіксовано вплив симвастатину на ріст та статевий розвиток підлітків, а також на тривалість менструального циклу у дівчаток (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні ефекти»).

Дівчата мають бути проінформовані щодо необхідних методів контрацепції при застосуванні симвастатину.

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

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

Особливості застосування

Міопатія/рабдоміоліз

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

Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу при терапії симвастатином підвищується при супутньому прийомі таких препаратів

Потужні інгібітори CYP3A4: ітраконазол, кетоконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази та нефазодон, особливо у поєднанні з високими дозами симвастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гемфіброзил та інші фібрати (крім фенофібрату), особливо у поєднанні з високими дозами симвастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Немає доказів того, що при призначенні симвастатину одночасно з фенофібратом ризик розвитку міопатії перевищує сумарний ризик, створюваний прийомом кожного із цих препаратів.

Циклоспорин або даназол у поєднанні з високими дозами симвастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Аміодарон або верапаміл у поєднанні з високими дозами симвастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У ході клінічних досліджень повідомлялося про розвиток міопатії у 6% пацієнтів, які одержували симвастатин у дозі 80 мг одночасно з аміодароном.

Дилтіазем. У пацієнтів, котрі одержують дилтіазем одночасно із симвастатином у дозі 80 мг на добу, ризик розвитку міопатії зростає та становить приблизно 1%. Ризик розвитку міопатії у пацієнтів, які отримують дилтіазем, одночасно із симвастатином у дозі 40 мг на добу приблизно дорівнює такому, як при прийомі симвастатину у дозі 40 мг на добу без супутнього прийому дилтіазему (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ніацин (≥1г/доба).

Фузидинова кислота: пацієнти, котрі отримують фузидинову кислоту одночасно із симвастатином, можуть мати підвищений ризик розвитку міопатії див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

У клінічних дослідженнях, у яких пацієнти не отримували супутньої терапії, частота виникнення міопатії/рабдоміолізу становила приблизно 0,02% у пацієнтів, котрі отримували симвастатин у дозі 20 мг у добу; 0,08% у пацієнтів, які отримували симвастатин у дозі 40 мг у добу та 0,53% у пацієнтів, котрі отримували симвастатин, у дозі 80 мг на добу.

Заходи щодо зниження ризику розвитку міопатії/рабдоміолізу

1. Варто уникати одночасного прийому симвастатину з такими препаратами: ітраконазол, кетоконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази та нефазодон. Якщо терапію зазначеними препаратами неможливо відмінити, варто зупинити терапію симвастатином на час застосування даних препаратів. Супутній прийом кожного з зазначених інгібіторів CYP3A4 повинен бути виключений, якщо переваги комбінованої терапії не перевищують можливого ризику.

2. Доза симвастатину не повинна перевищувати 10 мг на добу для пацієнтів, які приймають циклоспорин, даназол або гемфіброзил, інші фібрати (крім фенофібрату), або ліпідознижуючі дози (≥1 г/доба) ніацину (нікотинової кислоти). Варто уникати одночасного призначення симвастатину з даними препаратами, якщо переваги від впливу на рівень ліпідів не перевищують ризик призначення лікарських комбінацій. Додавання фібратів або ніацину до терапії симвастатином, як правило, забезпечує невелике додаткове зниження концентрації ЛПНП, однак може бути також досягнуте додаткове зниження рівня ТГ і підвищення концентрації ЛПВП.

3. Дози симвастатину для пацієнтів, які отримують аміодарон або верапаміл, не повинні перевищувати 20 мг на добу. Застосування симвастатину у дозах понад 20 мг на добу разом з аміодароном або верапамілом не рекомендується, якщо тільки переваги від використання такої комбінації не перевищують потенційного ризику розвитку міопатії.

4. Пацієнти, які приймають фузидинову кислоту разом з симвастатином, мають перебувати під ретельним спостереженням. Слід мати на увазі можливість зупинення лікування симвастатином під час застосування фузидинової кислоти.

5. Усі пацієнти, які починають терапію симвастатином, а також пацієнти, котрим необхідно збільшити дозу препарату, повинні бути попереджені про можливість міопатії та необхідність негайного звернення до лікаря у випадку появи будь-яких болів неясного характеру, хворобливості у м'язах або м'язової слабкості. Терапія симвастатином повинна бути негайно припинена, якщо міопатія діагностована або передбачається. Наявність перерахованих вище симптомів та/або більш ніж 10-кратне порівняно з верхньою межею норми підвищення рівня креатинфосфокінази вказують на наявність міопатії. У більшості випадків після негайного припинення застосування симвастатину симптоми міопатії зникають, а рівень креатинфосфокінази знижується. На початку терапії симвастатином або при підвищенні доз препарату доцільно проводити періодичне визначення рівня креатинфосфокінази, однак немає достовірних даних про те, що такий моніторинг здатний запобігти розвитку міопатії.

6. Багато пацієнтів, у яких розвинувся рабдоміоліз під час терапії симвастатином, мали ускладнений анамнез, у тому числі страждали на ниркову недостатність, як правило, внаслідок довготривалого цукрового діабету. Такі пацієнти вимагають якнайретельнішого спостереження. Терапія симвастатином повинна бути тимчасово припинена у пацієнтів за кілька днів до виконання великих оперативних втручань, а також у післяопераційному періоді.

Вплив на печінку

У клінічних дослідженнях у деяких дорослих пацієнтів, які одержували симвастатин, відзначалося 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. Підвищення рівня трансаміназ не супроводжувалося жовтяницею або іншою клінічною симптоматикою. Дані реакції не пов'язані з гіперчутливістю. Деякі з пацієнтів мали відхилення показників функції печінки до початку терапії симвастатином та/або споживали надлишкову кількість алкоголю.

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, функціональні печінкові проби варто проводити до початку титрації, потім через 3 місяці після досягнення дози 80 мг на добу, після чого 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 вчасно на початку лікування та у подальшому частіше ніж звичайно. У випадках, коли рівень трансаміназ наростає, особливо при стійкому перевищенні в 3 рази верхньої межі норми, препарат варто відмінити.

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

Інтерстиціальне захворювання легень

Виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень спостерігались від прийому деяких статинів, особливо при довготривалому прийомі. Характерними ознаками можуть бути диспное, непродуктивний кашель, погіршення здоров'я в цілому (втома, втрата маси тіла та лихоманка). У разі підозри розвитку у пацієнта інтерстиціального захворювання легень лікування статинами слід припинити.

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.

Застосування особам літнього віку

Ефективність застосування симвастатину для лікування хворих віком від 65 років, які отримували його під час контрольованих клінічних досліджень, що оцінювалась відносно зниження рівнів загального та холестерину ЛПНЩ, виявлялась такою ж, як і для популяції загалом. Збільшення частоти побічних ефектів, які би виявлялися клінічно або лабораторними показниками, не відзначено.

Особливі застереження щодо допоміжних речовин

Оскільки препарат містить лактозу, це необхідно враховувати при застосуванні хворим зі спадковою непереносимістю лактози.

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

З огляду на можливість виникнення таких побічних реакцій як запаморочення та судоми слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вивчення взаємодій здійснювались лише на дорослих.

Фармакодинамічні взаємодії

Взаємодія з гіполіпідемічними лікарськими засобами, що можуть спричинити міопатію при окремому застосуванні

Ризик розвитку міопатії, включаючи рабдоміоліз, збільшується при одночасному призначенні симвастатину з фібратами і ніацином (нікотинова кислота) ≥ 1 г/добу. Окрім того, існує фармакокінетична взаємодія з гемфіброзилом, що призводить до збільшення рівня симвастатину у плазмі. 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 зі спільним застосуванням симвастатину та ліпідознижувальною дозою ≥ 1 г/добу ніацину.

Фармакокінетичні взаємодії

Рекомендації для застосування засобів, що вступають у взаємодію, наведено у таблиці нижче Лікарські взаємодії, пов'язані з підвищенням ризику виникнення міопатії/рабдоміолізу

Взаємодії лікарських засобів, пов'язані зі зростанням ризику міопатії/рабдоміолізу	
Речовини, що вступають у взаємодію	Встановлені рекомендації
Потужні інгібітори CYP3A4: ітраконазол кетоконазол флюконазол позаконазол еритроміцин кларитроміцин телітроміцин інгібітори протеази ВІЛ (нелфінавір) нефазодон	протипоказане застосування разом із симвастатином
гемфіброзил	уникати прийому, але якщо необхідно, не перевищувати щоденної дози 10 мг симвастатину
циклоспорин даназол інші фібрати (крім фенофібрату) ніацин (≥1 г/добу)	не перевищувати щоденної дози 10 мг симвастатину
аміодарон верапаміл	не перевищувати щоденної дози 20 мг симвастатину

дилтіазем	не перевищувати щоденної дози 40 мг симвастатину
фузидієва кислота	слід проводити ретельний моніторинг; може бути розглянуте питання про тимчасове призупинення лікування симвастатином
грейпфрутовий сік	рекомендовано уникати вживання

Вплив інших лікарських засобів на симвастатин

Взаємодії з участю CYP3A4

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 під час терапії симвастатином. До таких інгібіторів належать ітраконазол, кетоконазол, флуконазол, позаконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори протеази ВІЛ (нелфінавір) 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. Тому комбінація з ітраконазолом, кетоконазолом, флуконазолом, позаконазолом, інгібіторами протеази ВІЛ (нелфінавір), еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином та нефазодоном протипоказана. Якщо лікування ітраконазолом, кетоконазолом, флуконазолом, позаконазолом, еритроміцином, кларитроміцином або телітроміцином неможливо уникнути, терапію симвастатином потрібно припинити на час проведення курсу лікування. Застосування симвастатину з деякими іншими менш потужними інгібіторами CYP3A4: циклоспорином, верапамілом і дилтіаземом — слід проводити з обережністю.

Циклоспорин

При супутньому призначенні циклоспорину, особливо з високими дозами симвастатину, збільшується вірогідність розвитку міопатії/рабдоміолізу. Таким чином, у пацієнтів, які отримують супутнє лікування циклоспорином, доза симвастатину не повинна перевищувати 10 мг на добу. Хоча механізм цієї взаємодії у повній мірі не зрозумілий, циклоспорин продемонстрував збільшення AUC інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Збільшення AUC для симвастатинової кислоти, імовірно, відбувається завдяки гальмуванню CYP3A4.

Даназол

Ризик розвитку міопатії і рабдоміолізу збільшується при супутньому призначенні даназолу з високими дозами симвастатину.

Гемфіброзил

Гемфіброзил збільшує AUC симвастатинової кислоти у 1,9 раза, можливо, завдяки гальмуванню каскаду реакцій глюкуронідації.

Аміодарон та верапаміл

Ризик виникнення міопатії і рабдоміолізу збільшується при супутньому призначенні аміодарону або верапамілу з високими дозами симвастатину. Існують дані щодо розвитку міопатії у 6% пацієнтів, які отримували терапію симвастатином 80 мг та аміодарон.

Блокатори кальцієвих каналів

Верапаміл

Ризик виникнення міопатії і рабдоміолізу збільшується при супутньому призначенні верапамілу з симвастатином у дозі 40 мг або 80 мг.

Фармакокінетичні дослідження показали, що одночасне призначення верапамілу призводить до збільшення експозиції симвастатинової кислоти в 2,3 раза, зокрема, імовірно, завдяки пригніченню CYP3A4. Таким чином, у пацієнтів, які отримують верапаміл, доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу, за винятком випадків, коли очікуваний клінічний ефект переважає підвищений ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу.

Дилтіазем

Ризик виникнення міопатії і рабдоміолізу збільшується при супутньому призначенні дилтіазему та симвастатину у дозі 80 мг. Ризик розвитку міопатії у пацієнтів, які приймають симвастатин у дозі 40 мг та дилтіазем, не збільшувався. У фармакокінетичному дослідженні супутній прийом дилтіазему викликав зростання експозиції симвастатинової кислоти у 2,7 раза, імовірно, завдяки гальмуванню CYP3A4. Таким чином, у пацієнтів, які отримують супутнє лікування дилтіаземом, доза симвастатину не повинна перевищувати 40 мг на добу, якщо очікуваний клінічний ефект переважає підвищений ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу.

Амлодипін

Ризик виникнення міопатії збільшується при супутньому призначенні амлодипіну та симвастатину у дозі 80 мг. Ризик розвитку міопатії у пацієнтів, які приймають симвастатин у дозі 40 мг та амлодипін, не збільшувався. У фармакокінетичному дослідженні супутній прийом амлодипіну викликав зростання експозиції симвастатинової кислоти у 1,6 раза.

Таким чином, у пацієнтів, які отримують супутнє лікування амлодипіном, доза симвастатину не повинна перевищувати 40 мг на добу, якщо очікуваний клінічний ефект переважає підвищений ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу.

Ніацин (нікотинова кислота)

Рідко міопатія/рабдоміоліз асоціюються з супутньою терапією симвастатину та ніацину (нікотинової кислоти) у дозі ≥ 1 г/добу. У фармакокінетичному дослідженні результатом супутнього прийому однієї дози 2 г нікотинової кислоти пролонгованої дії та симвастатину 20 мг було незначне зростання AUC симвастатину і симвастатинової кислоти та $C_{макс}$ симвастатинової кислоти у плазмі крові.

Фузидієва кислота

Імовірність розвитку міопатії може підвищуватись при супутньому призначенні фузидієвої кислоти зі статинами, у тому числі симвастатином. При застосуванні симвастатину повідомлялося про поодинокі випадки розвитку рабдоміолізу. Може бути розглянуте питання про тимчасове призупинення лікування симвастатином. Якщо одночасне застосування фузидієвої кислоти та симвастатину є необхідним, слід ретельно контролювати стан таких пацієнтів.

Грейпфрутовий сік

Грейпфрутовий сік пригнічує цитохром P4503A4. Супутнє вживання великої кількості (понад 1 літр на день) грейпфрутового соку та симвастатину призводило до збільшення експозиції симвастатинової кислоти у 7 разів. Прийом 240 мл грейпфрутового соку вранці і симвастатину ввечері призводив до збільшення експозиції у 1,9 раза, тому при лікуванні симвастатином слід уникати споживання грейпфрутового соку.

Колхіцин

При супутньому прийомі колхіцину та симвастатину у хворих на ниркову недостатність повідомлялося про випадки виникнення міопатії та рабдоміолізу. За пацієнтами, які приймають дану комбінацію ліків, рекомендується ретельний нагляд.

Рифампіцин

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

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 були здорові волонтери, 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 і з 2,6 до 3,4 у здорових добровольців і пацієнтів відповідно. Дуже рідко повідомлялося про випадки підвищення МНВ. У пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти, до початку лікування симвастатином необхідно визначати протромбіновий час і надалі досить часто досліджувати його протягом початкового періоду лікування з метою визначення відсутності істотних змін протромбінового часу.

Після документального підтвердження стабільності протромбінового часу дослідження проводять, додержуючись інтервалів, що зазвичай 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'язувалося з виникненням кровотеч або зі змінами протромбінового часу у пацієнтів, які не приймають антикоагулянтів.

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-метил-глутарил коензим А редуктази). Цей фермент каталізує перетворення ГМГ-КоА на мевалонат (початкова і лімітуюча стадія біосинтезу холестерину).

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

Високий ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та наявності ішемічної хвороби серця

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

Лікування симвастатином у дозі 40 мг на день порівняно з плацебо значно зменшує ризик виникнення летальності у пацієнтів (1328 або 12,9% проти 1507 або 14,7% відповідно; p=0,0003) з різних причин, 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 випадків великих коронарних приступів (складений кінцевий показник із нелетального інфаркту міокарда та летальності від ІХС) на 27% (p<0,0001). Симвастатин зменшує потребу у проходженні процедури реваскуляції коронарних артерій (у тому числі аорто коронарне шунтування або транслюмінальна коронарна ангіопластика) та процедури реваскуляції 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: процедури реваскуляції периферичних судин (хірургія чи ангіопластика), ампутації нижніх кінцівок або 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 чи периферичними захворюваннями судин, чоловіків та жінок у віці до або після 70 років, із наявністю або відсутністю гіпертензії на початку досліджень, зокрема із рівнем ЛПНЩ холестерину нижче 3.0 ммоль/л.

У 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) дослідженнях 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 даних багатоцентрових рандомізованих подвійно-сліпих плацебо контрольованих дослідженнях пацієнти зі стенокардією або перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) лікувалися за допомогою дієти зі звичайним доглядом та або симвастатином у дозі 20–40 мг на день (n=2221), або плацебо (n=2223) із середньою тривалістю лікування 5,4 року. 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 приступів (летальний наслідок від ІХС та безсимптомний нелетальний інфаркт міокарда) на 34%. Більш того, симвастатин значно знижує ризик летальних та нелетальних випадків серцево-судинних захворювань (інсульт та транзиторна ішемічна атака) на 28%. Немає

статично значущої відмінностей між групами у випадку 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 день 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%), та середнє збільшення холестерину ЛПВЩ (плацебо 3%) відповідно.

Фармакокінетика.

Симвастатин — неактивний лактон та *in vivo* легко гідролізується у відповідний бета-гідроксикислотний потужний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази. Гідроліз відбувається головним чином у печінці; швидкість гідролізу у плазмі крові людини є дуже низькою.

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 ≥ 95%.

Виведення

Симвастатин є субстратом CYP3A4. 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. Кількість, знайдена у фекаліях, являє собою частину адсорбованого лікарського засобу, що виводиться з жовчю, та частину препарату, що не абсорбувалась. Після внутрішньовенного введення метаболіта бета-гідроксикислоти, його період напіврозпаду становить 1,9 години. У середньому лише 0,3% IV дози виводиться із сечею як інгібітори.

Фармацевтичні характеристики

Основні фізико-хімічнівластивості: таблетки по 10 мг і 20 мг — круглі, злегка двоопуклі білого кольору таблетки, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеним краєм;

таблетки по 40 мг — круглі, злегка двоопуклі білого кольору таблетки, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеним краєм та з насічкою з одного боку.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

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

Упаковка

Таблетки по 10 мг: 7 таблеток у блістері з фольги алюмінієвої/плівки ПВХ/ПЕ/ПВДХ/ПЕ/ПВХ або 7 таблеток у блістері з фольги алюмінієвої/ плівки ПВХ/ПЕ/ПВДХ, по 2 або по 4 блістери у картонній коробці;

Таблетки по 20 мг, 40 мг: 7 таблеток у блістері з фольги алюмінієвої/плівки ПВХ/ПЕ/ПВДХ/ПЕ/ПВХ або 7 таблеток у блістері з фольги алюмінієвої/плівки ПВХ/ПЕ/ПВДХ по 2 або по 4, або по 12 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник
КРКА, д.д., Ново место, Словенія/ KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

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

Дата добавления: 28.01.2018 г.