

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

**ВАБАДИН<sup>®</sup> 10 МГ/ВАБАДИН<sup>®</sup> 20 МГ/ВАБАДИН<sup>®</sup> 40 МГ**  
**(VABADIN<sup>®</sup> 10 MG/VABADIN<sup>®</sup> 20 MG/VABADIN<sup>®</sup> 40 MG )**

### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 10 мг або 20 мг, або 40 мг симвастатину;

*допоміжні речовини:* ядро таблетки: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, бутилгідроксіанізол (Е 320), кислота аскорбінова, кислота лимонна безводна, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат;

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

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

**Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С10А А01.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

##### *Гіперхолестеринемія:*

лікування первинної гіперхолестеринемії або змішаної дисліпідемії як доповнення до дієтотерапії або при недостатньому ефекті дієти та інших нефармакологічних лікувальних заходів, наприклад фізичних вправ, зниження маси тіла;

лікування гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії як доповнення до дієти та інших видів ліпідознижувальної терапії, наприклад аферезу ліпопротеїдів низької щільності або у випадку, коли проведення цих лікувальних заходів неможливе.

##### *Профілактика серцево-судинної патології:*

як додаткова терапія для зниження серцево-судинної летальності та захворюваності на ґрунті атеросклерозу або цукрового діабету з нормальним чи підвищеним рівнем холестерину на тлі іншої кардіопротективної терапії та корекції факторів ризику.

#### **Протипоказання.**

Гіперчутливість до симвастатину або до будь-якої з допоміжних речовин. Вагітність та період годування груддю. Захворювання печінки в активній фазі або нез'ясоване стійке підвищення рівня трансаміназ крові. Вагітність і годування груддю. Одночасне призначення сильнодіючих інгібіторів ізоензиму СУР3А4, наприклад ітраконазолу, кетоконазолу, посаконазолу; інгібіторів ВІЛ-протеази, еритроміцину, кларитроміцину, телітроміцину і нефазодону, гемфіброзолу, циклоспорину, даназолу.

### **Спосіб застосування та дози.**

Діапазон дозування становить 5-80 мг на добу. Препарат застосовувати перорально 1 раз на добу у вечірній час. У разі необхідності підвищення дози слід дотримуватись інтервалів не менше 4 тижнів між підвищенням дози до досягнення максимальної дози 80 мг на добу, що приймається також 1 раз на добу ввечері. Призначення дози 80 мг рекомендується тільки пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією і високим ризиком серцево-судинних ускладнень.

**Гіперхолестеринемія.** Хворим необхідно дотримуватися стандартної холестеринзнижувальної дієти під час застосування препарату Вабадин<sup>®</sup>. Звичайна доза препарату становить 10-20 мг на добу, яку застосовують 1 раз на добу ввечері. Для хворих, які потребують зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) більш ніж на 45 %, початкова доза може становити 20-40 мг на добу. Збільшення дози проводиться за рекомендацією, наведеною вище.

**Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія.** Початкова рекомендована доза препарату становить 40 мг на добу, яку слід приймати ввечері, або 80 мг на добу за три прийоми: дві дози по 20 мг протягом дня і 40 мг увечері.

**Профілактика серцево-судинної патології.** Звичайна доза препарату для хворих з ішемічною хворобою серця з/без гіперліпідемії становить від 20 до 40 мг на добу, приймати 1 раз увечері. Медикаментозну терапію можна розпочинати одночасно з призначенням дієти та фізичних вправ. Збільшення дозування, якщо необхідно, проводиться за вищенаведеною схемою.

**Супутня терапія.** Симвастатин можна призначати як монотерапію, так і в комбінації з речовинами, що посилюють секрецію жовчних кислот. В останньому випадку препарат застосовувати не пізніше ніж за 2 години до або не раніше ніж через 4 години після прийому речовин, що посилюють виділення жовчних кислот (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

**Ниркова недостатність.** При помірній нирковій недостатності корекція дозування не потрібна; при тяжкій (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) – призначення дози, що перевищує 10 мг на добу, має бути ретельно обґрунтоване, а препарат потрібно застосовувати з обережністю. *Застосування хворим літнього віку.* Корекція дози не потрібна.

Для точного дозування слід використовувати відповідні лікарські форми препарату Вабадин<sup>®</sup>, що містять 10, 20 або 40 мг симвастатину в 1 таблетці.

### **Побічні реакції.**

*З боку кровотворної і лімфатичної систем:* анемія.

*З боку нервової системи:* головний біль, парестезії, запаморочення, периферична полінейропатія.

*З боку травного тракту:* запор, біль у животі, метеоризм, диспепсія, діарея, нудота, блювання, панкреатит.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:* гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність.

*З боку шкіри і підшкірної жирової тканини:* висипання, свербіж, облісіння.

*З боку опорно-рухового апарату, сполучної тканини і кісток:* міопатія, у тому числі міозити, рабдоміоліз з або без гострої ниркової недостатності, міалгія, спазми м'язів, тендинопатія (іноді з розривами).

*Репродуктивна система та молочні залози:* еректильна дисфункція.

*Загальні порушення:* астенія; синдром гіперчутливості, що може супроводжуватися такими ознаками: ангіоневротичний набряк, вовчакоподібний синдром, ревматична поліміалгія, дерматоміозит, васкуліт, тромбоцитопенія, еозинофілія, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), артрит і артралгія, кропив'янка, фотосенсибілізація, підвищення температури тіла, припливи, ядуха і відчуття дискомфорту.

*З боку лабораторних аналізів та інструментальних досліджень:* підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази і  $\gamma$ -глутамілтранспептидази), підвищення рівня лужної фосфатази і креатинінфосфокінази (КФК) у сироватці крові.

*Були повідомлення про такі побічні реакції при застосуванні деяких статинів:* розлади сну, у тому числі безсоння та жахливі сновидіння; погіршення пам'яті; статеві розлади; депресія; незвичні випадки порушень з боку інтерстиціальної тканини легень, особливо при тривалому застосуванні. Можливий розвиток цукрового діабету при застосуванні статинів (див. розділ «Особливості застосування»).

### ***Передозування.***

До цього часу було зареєстровано кілька випадків передозування, які минули без будь-яких наслідків для пацієнтів. Максимальна прийнята доза становила 3,6 г симвастатину. Передозування препарату не вимагає спеціальних лікувальних заходів. У випадку передозування проводять загальні заходи і симптоматичну терапію при необхідності.

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

Застосування препарату протипоказане у період вагітності, а його застосування слід припинити до настання вагітності. Невідомо, чи проникає симвастатин або його метаболіти у грудне молоко. Оскільки багато лікарських засобів проникають у грудне молоко, через можливість виникнення серйозних побічних реакцій, симвастатин протипоказаний у період годування груддю.

### ***Діти.***

Досвід застосування симвастатину дітям обмежений, тому застосовувати його у педатричній практиці не рекомендується.

### ***Особливості застосування.***

*Міопатія/рабдоміоліз.* Симвастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, рідко спричинює розвиток міопатії, що супроводжується болем у м'язах, болючістю при пальпації або слабкістю м'язів і значним підвищенням концентрації креатинфосфокінази (КФК), більше ніж у 10 разів за норму. Іноді міопатія розвивається у формі рабдоміолізу з або без вторинної ниркової недостатності, зумовленої міоглобінурією. У край поодиноких випадках розвиток рабдоміолізу призводив до летального наслідку. Ризик міопатії зростає при високому рівні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази в крові.

*Початок терапії.* Усіх пацієнтів, які починають застосування симвастатину або яким було підвищено його дозу, слід поінформувати про ризик розвитку міопатії і про необхідність негайно інформувати лікаря при появі будь-якого неясного м'язового болю або болючості м'язів при пальпації чи слабкості м'язів. Слід бути обережним з пацієнтами групи ризику, у яких можливий розвиток рабдоміолізу та у яких потрібно визначати рівень КФК перед початком застосування симвастатину для встановлення його початкового рівня і проводити його моніторинг, а саме: у хворих віком від 70 років, із порушенням функції нирок, з неконтрольованим гіпотиреозом, спадковими захворюваннями м'язової системи в анамнезі, токсичними реакціями з боку м'язової системи в анамнезі при застосуванні статинів або фібратів при зловживанні алкоголем. У таких випадках необхідно проаналізувати можливий ризик і користь від лікування, а також потрібно проводити клінічний моніторинг. Якщо у хворого в анамнезі відзначалися вищезазначені м'язові порушення, зумовлені будь-яким фібратом або статином, терапію іншими препаратами цих класів слід розпочинати з обережністю. Якщо початковий рівень КФК значно підвищений (більш ніж у 5 разів за норму), терапію препаратом не слід розпочинати.

*Протягом терапії.* При появі у хворих болю у м'язах, м'язової слабкості або спазмів м'язів потрібно визначити рівень КФК. Якщо без значного фізичного навантаження рівень КФК суттєво підвищений (у 5 разів вище за норму), лікування припиняють. При наявності симптомів з боку м'язової системи, що призводять до сталого дискомфорту, необхідно розглянути питання про відміну препарату, навіть якщо рівень КФК у 5 разів менший за норму. При підозрі на міопатію препарат слід відмінити. За умови зникнення симптомів і повернення рівня КФК до норми можливе відновлення застосування цього

статину або призначення альтернативного статину у найменших дозах при ретельному моніторингу. Терапію симвастатином слід тимчасово припинити за кілька діб до проведення великих планових хірургічних втручань або якщо у хворого виникає будь-яке інше серйозне захворювання або травматичне ушкодження.

*Заходи щодо зниження ризику розвитку міопатії, зумовленої взаємодією з іншими ліками.* Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу значно підвищується при одночасному застосуванні симвастатину з ефективними інгібіторами ізоензиму СYP3A4 (наприклад з ітраконазолом, кетоконазолом, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином, нефазодоном, інгібіторами ВІЛ-протеази), а також з гемфіброзилом, циклоспорином та даназолом. Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу також підвищується при супутньому застосуванні фібратів, ніацину в дозах, що знижують рівень ліпідів (більше 1 г/добу), чи одночасному призначенні аміодарону або верапамілу та симвастатину у високих дозах. Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу незначно підвищується при застосуванні симвастатину у дозі 80 мг одночасно з дилтіаземом. Ризик розвитку міопатії, у тому числі рабдоміолізу, підвищується при одночасному застосуванні фузидієвої кислоти та статинів. Тому одночасне застосування симвастатину та інгібіторів ізоензиму СYP3A4 (ітраконазолу, кетоконазолу, еритроміцину, кларитроміцину, телітроміцину, нефазодону, інгібіторів ВІЛ-протеази) протипоказане. Якщо призначення інгібіторів ізоензиму СYP3A4 не можна уникнути, застосування симвастатину необхідно припинити на період лікування вищезазначеними препаратами. Більш того, слід бути обережним при застосуванні симвастатину з іншими, менш ефективними інгібіторами ізоензиму СYP3A4: циклоспорином, верапамілом, дилтіаземом. Потрібно уникати одночасного застосування симвастатину та грейпфрутового соку. Для хворих, які застосовують циклоспорин, даназол, гемфіброзил або ніацин у дозах, що понижують рівень ліпідів крові (більше 1 г/добу), доза симвастатину не має перевищувати 10 мг на добу. Потрібно уникати одночасного застосування симвастатину та гемфіброзилу, крім випадків, коли користь від застосування такої комбінації з великою вірогідністю переважає підвищений ризик розвитку міопатії. Користь від одночасного застосування симвастатину у дозі 10 мг на добу з іншими фібратами (ніацином, циклоспорином, даназолом), окрім фенофібрату, слід ретельно зважити щодо можливого потенційного ризику таких комбінацій. Слід бути обережним при одночасному застосуванні фенофібрату та симвастатину, оскільки кожен із них окремо здатен призвести до розвитку міопатії. Слід уникати одночасного застосування симвастатину у дозі, що перевищує 20 мг/добу, з аміодароном, виключаючи випадки, коли клінічна користь з більшою вірогідністю переважає підвищений ризик розвитку міопатії. Хворим, які у разі необхідності застосовують фузидієву кислоту та симвастатин, необхідно перебувати під ретельним наглядом. Може виникнути необхідність тимчасового припинення застосування симвастатину.

*Вплив на печінку.* Як і при застосуванні інших лікарських засобів, що знижують рівень ліпідів крові, при терапії симвастатином були випадки помірного підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, вище ніж у 3 рази за норму. Ці зміни виникали одразу після початку терапії і часто мали мінущий характер, не супроводжувалися клінічною симптоматикою і не вимагали припинення терапії. У незначній кількості хворих, які застосовували симвастатин, спостерігалось стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, більш ніж у 3 рази за норму. При відміні терапії їх рівень поступово повертався до рівня, зафіксованого перед початком лікування. Тому при наявності відповідних клінічних показань рекомендується проводити контроль функції печінки до та після початку терапії симвастатином. При збільшенні дозування до 80 мг на добу треба проводити додатковий контроль функції печінки до підвищення дози, через 3 місяці після і кожні півроку протягом першого року лікування. Особливо ретельно слід ставитись до хворих, у яких протягом лікування спостерігається підвищення активності трансаміназ, негайно провести їх повторне визначення і надалі частіше проводити їх контроль. Якщо підвищення рівня трансаміназ прогресує, особливо при їх стійкому збільшенні у понад 3 рази за норму, терапію симвастатином слід припинити. Препарат з обережністю застосовувати хворим, які зловживають алкоголем.

*Цукровий діабет.* Існують докази про те, що у деяких пацієнтів статини підвищують рівень цукру у крові. У таких пацієнтів існує високий ризик виникнення у майбутньому цукрового діабету, а також може виникнути підвищенні рівня тригліцеридів у крові. Ризик виникнення судинних ускладнень переважає ризик виникнення цукрового діабету, тому у таких випадках не слід припиняти застосування статинів. Необхідно проводити клінічний та лабораторний контроль у хворих групи ризику (рівень глюкози 5,6-6,9 ммоль/л, індекс маси тіла більше 30 кг/м<sup>2</sup>, підвищений рівень тригліцеридів у крові, артеріальна гіпертензія).

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

*Допоміжні речовини.* Препарат містить лактозу, і тому його не слід застосовувати хворим із непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або при порушенні абсорбції глюкози-галактози.

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

Симвастатин не впливає або має дуже незначний вплив на здатність керувати транспортом або працювати з механічними засобами. Однак через можливість виникнення такої побічної реакції як запаморочення слід бути обережним.

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

Фармакодинамічні взаємодії.

*Взаємодія з іншими препаратами, що знижують рівень ліпідів крові і здатні самотійно спричиняти міопатію.* Ризик розвитку міопатії, рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні з фібратами і ніотиною кислотою (ніацином) у дозах більше 1 г на добу. Крім цього, має місце фармакокінетична взаємодія з гемфіброзілом, що призводить до підвищення концентрації симвастатину у плазмі крові. Немає ніяких ознак того, що при одночасному призначенні симвастатину і фенофібрату ризик розвитку міопатії перевищує суму індивідуальних ризиків цих препаратів. Для інших фібратів немає адекватних даних щодо фармакокінетики і фармакологічної безпеки.

Фармакокінетичні взаємодії

*Взаємодії, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку міопатії/рабдоміолізу.*

<b>Лікарські засоби</b>	<b>Рекомендації щодо призначення</b>
<i>Ефективні інгібітори ізоензиму СУР3А4: ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази, нефазодон, гемфіброзил, циклоспорин, даназол.</i>	Одночасне призначення із симвастатином протипоказане.
Гемфіброзил.	Призначення потрібно уникати. У разі необхідності призначення не перевищувати дозу симвастатину 10 мг на добу.
Циклоспорин, даназол, інші фібрати (за винятком фенофібрату), ніацин (більше 1 г на добу).	Не перевищувати дозу симвастатину 10 мг на добу.
Аміодарон, амлодипін, верапаміл, дилтіазем.	Не перевищувати дозу симвастатину 20 мг на добу.
Фузидієва кислота.	Ретельний нагляд за хворими. Може виникнути необхідність тимчасового припинення застосування симвастатину.
Дилтіазем.	Не перевищувати дозу симвастатину 40 мг на добу.
Грейпфрутовий сік.	Не вживати його під час лікування симвастатином.

*Взаємодія із залученням ізоензиму СУР3А4.* Симвастатин – субстрат цитохрому Р 450 3А4. Сильнодіючі інгібітори Р 450 3А4 збільшують ризик міопатії і рабдоміолізу у зв'язку з підвищенням концентрації інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази у плазмі крові під час лікування симвастатином. До інгібіторів цитохрому Р450 3А4 належать ітраконазол, кетоконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази, нефазодон. Одночасне застосування ітраконазолу призводило до більш ніж 10-разового посилення дії симвастатинової кислоти (активний метаболіт). Телітроміцин посилює дію цієї кислоти в 11 разів. Якщо призначення ітраконазолу, кетоконазолу, посаконазолу, еритроміцину, кларитроміцину, телітроміцину, нефазодону, інгібітору ВІЛ-протеази не можна уникнути, лікування симвастатином слід припинити на період їх застосування. Отже, одночасне застосування симвастатину з ітраконазолом, кетоконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином та нефазодоном протипоказано.

*Циклоспорин.* Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу підвищується при супутньому призначенні циклоспорину, особливо із застосуванням великих доз симвастатину, тому при одночасному їх застосуванні доза симвастатину не має перевищувати 10 мг на добу.

*Даназол.* Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу підвищується при супутньому призначенні даназолу, особливо із застосуванням великих доз симвастатину.

*Гемфіброзил.* Підвищується концентрація симвастатинової кислоти у плазмі крові.

*Аміодарон і верапаміл.* Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу підвищується при супутньому призначенні аміодарону або верапамілу, особливо із застосуванням високих доз симвастатину. Під час проведення клінічних випробувань у 6 % хворих розвивалася міопатія при одночасному застосуванні симвастатину у дозі 80 мг на добу та аміодарону. Аналіз наявних даних клінічних випробувань свідчить, що у 1 % хворих розвивалася міопатія при одночасному застосуванні симвастатину у дозі 40 мг або 80 мг на добу і верапамілу, тому добова доза симвастатину у таких хворих не має перевищувати 20 мг, крім ситуації, коли клінічна користь із більшою вірогідністю переважає можливий розвиток міопатії/рабдоміолізу.

*Дилтіазем.* Аналіз наявних даних клінічних випробувань свідчить, що у 1 % хворих розвивалася міопатія при одночасному застосуванні симвастатину в дозі 80 мг на добу і дилтіазему. Ризик міопатії не підвищувався, якщо хворі отримували симвастатин у дозі 40 мг на добу. Тому добова доза симвастатину у хворих, які застосовують дилтіазем не повинна перевищувати 40 мг, за виключенням ситуації, коли клінічна користь з більшою вірогідністю переважає можливий розвиток міопатії/рабдоміолізу.

*Амлодипін.* Доза симвастатину не має перевищувати 20 мг на добу у хворих, які застосовують амлодипін.

*Грейпфрутовий сік.* Грейпфрутовий сік пригнічує дію цитохрому Р450 3А4. Одночасне застосування великої кількості грейпфрутового соку (1 літр на добу) та симвастатину посилювало дію симвастатинової кислоти у 7 разів. Прийом 240 мл соку вранці і симвастатину увечері призводить до збільшення дії симвастатинової кислоти в 1,9 раза. Тому слід уникати вживання грейпфрутового соку під час застосування симвастатину.

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

*Рифампіцин.* У хворих, які тривалий час застосовують рифампіцин (потужний індуктор СУР 3А4), може виникнути відсутність ефективності симвастатину.

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

*Пероральні антикоагулянти.* Застосування 20-40 мг симвастатину помірно підсилювало дію антикоагулянтів кумаринового типу: протромбіновий час, що виражається через міжнародне нормалізоване співвідношення (МНО; International Normalized Ratio, INR) збільшувався порівняно з початковим значенням у здорових добровольців з 1,7 до 1,8 та у хворих із гіперхолестеринемією від 2,6 до 3,4. Спостерігалася дуже незначна кількість випадків підвищення МНО. У хворих, які отримують антикоагулянти кумаринового типу, визначають протромбіновий час перед початком терапії симвастатином, регулярно під час ранньої фази терапії (для виявлення значних змін протромбінового часу) і після реєстрації стабільного протромбінового часу з інтервалами, що зазвичай рекомендуються для такого типу антикоагулянтів. При зміні дози симвастатину проводиться повторний моніторинг протромбінового часу.

Причинно-наслідкового зв'язку між симвастатином і кровотечами або зміною протромбінового часу немає у хворих, які не приймають антикоагулянти.

*Вплив симвастатину на фармакокінетику інших лікарських засобів.*

Симвастатин не пригнічує дію цитохрому P450 3A4, тому не слід очікувати будь-якого впливу симвастатину на концентрацію у плазмі речовин, що метаболізуються під його впливом.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Після перорального прийому симвастатин, що перебуває у неактивній лактоновій формі, гідролізується у печінці з утворенням  $\beta$ -гідроксикислоти (активна форма), яка має виражену інгібуючу дію на ГМГ-КоА-редуктазу. Цей ензим каталізує перетворення ГМГ-КоА у мевалонову кислоту, яка є раннім і лімітуючим етапом біосинтезу холестерину. Показано, що симвастатин знижує рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності

(ХС ЛПНЩ) як при нормальному, так і при підвищеному його вихідному рівні. ЛПНЩ утворюються з ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і катаболізуються переважно шляхом зв'язування з ЛПНЩ-рецептором, що має високу спорідненість із ЛПНЩ. Механізм пониження рівня ЛПНЩ крові симвастатином може включати як зменшення концентрації ХС ЛПНЩ, так і стимуляцію ЛПНЩ-рецептора, що призводить до зменшення продукування і підсилення катаболізму ХС ЛПНЩ. Терапія симвастатином також суттєво знижує рівень аполіпропротеїну В. Крім цього, він помірно підвищує рівень ХС ЛПВЩ (ліпопротеїни високої щільності) і знижує концентрацію тригліцеридів (ТГ). У результаті понижується співвідношення загального ХС до ХС ЛПВЩ, а також ХС ЛПНЩ до ХС ЛПВЩ.

*Фармакокінетика.* Неактивна лактонова форма симвастатину гідролізується переважно у печінці в активну  $\beta$ -гідроксикислоту. *Абсорбція.* У людини симвастатин добре всмоктується і піддається екстенсивному екстрагуванню з крові при першому проходженні через печінку. Рівень екстрагування залежить від швидкості потоку крові у печінці. Печінка є головним місцем дії активної форми препарату. Доступність  $\beta$ -гідроксикислоти у системному кровотоку після перорального застосування становить 5 % від дози. Максимальна концентрація активних інгібіторів досягається після 1-2 годин після прийому симвастатину. Одночасний прийом їжі не впливає на всмоктування препарату. При довготривалому застосуванні препарату його кумуляції не відбувається. *Системний розподіл.* Зв'язування з білками плазми симвастатину і його активних метаболітів становить 95 %. *Виведення.* Симвастатин – це субстрат ізоензиму СYP3A4. Основними його метаболітами, що наявні у плазмі, є  $\beta$ -гідроксикислота і 4 додаткові метаболіти. Після перорального застосування радіоактивного симвастатину у людини 13 % радіоактивності визначалися у сечі, а 60 % – у калі протягом 96 годин. При внутрішньовенному введенні  $\beta$ -гідроксикислоти симвастатину її період напіввиведення становив у середньому 1,9 години. Приблизно 0,3 % від цієї введеної дози було виділено із сечею у формі метаболітів-інгібіторів.

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### ***Основні фізико-хімічні властивості:***

*Вабадин*  $\square$  10 мг: овальні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, персикового кольору з налічкою для поділу з одного боку.

*Вабадин*  $\square$  20 мг: овальні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, жовто-коричневого кольору.

*Вабадин*  $\square$  40 мг: овальні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, цегляно-червоного кольору.

***Термін придатності.*** 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25  $\square$ C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** 14 таблеток, вкритих оболонкою, у блістері; 2 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Заявник.**

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

**Місцезнаходження.** 1, Авеню де ла Гар, Л-1611 Люксембург, Люксембург.

**Виробники.**

*Виробництво «in bulk»:*

Атлантик Фарма - Прод'юсез Фармасаутикас С.А.

**Місцезнаходження.** Руа да Тапада Гранде № 2, Абрунхейра, 2710-089, Синтра, Португалія.

*Кінцеве пакування, контроль та випуск серії:*

Менаріні - Фон Хейден ГмбХ.

**Місцезнаходження.** Лейпцігер Штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

**Повноважний представник.**

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

**Місцезнаходження.** Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.