

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

СИМГАЛ (SIMGAL)

Склад:

діюча речовина: симвастатин;

1 таблетка містить симвастатину 10 мг або 20 мг, або 40 мг;

допоміжні речовини: кислота аскорбінова, бутилгідроксіанізол (Е 320), кислоти лимонної моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат, лактози моногідрат. Оболонка: таблетки по 10 мг – Опадрай ОУ-В-34915 рожевий; таблетки по 20 мг – Опадрай У-В-34917 рожевий; таблетки по 40 мг – Опадрай АМВ 80W36564 коричневий.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Гіперхолестеринемія

Лікування первинної гіперхолестеринемії чи змішаної дисліпідемії як доповнення до дієтотерапії, коли дієтотерапія чи інші нефармакологічні методи лікування (наприклад, фізичні вправи, зменшення маси тіла) неефективні.

Лікування гомозиготної спадкової гіперхолестеринемії як доповнення до дієтотерапії та інших методів лікування, спрямованих на зниження рівня ліпідів (наприклад, плазмаферез ЛПНЩ), або коли ці методи неефективні.

Профілактика серцево-судинних захворювань

Зниження рівня летальності та морбідності від серцево-судинних захворювань у пацієнтів із вираженим атеросклеротичним захворюванням або цукровим діабетом, з нормальними чи підвищеними рівнями холестерину як допоміжна терапія до корекції інших факторів ризику та інших видів кардіозахисної терапії.

Противоказання.

- Підвищена чутливість до компонентів препарату.
- Захворювання печінки в активній стадії або незрозуміле і стійке підвищення рівнів трансаміназ сироватки крові.
- Період вагітності або годування груддю.
- Одночасне лікування сильнодіючими інгібіторами цитохрому СYP3A4 (наприклад, ітраконазолом, кетоконазолом, флуконазолом, позаконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавір), еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином і нефазодоном).

Спосіб застосування та дози.

Діапазон доз становить 10-80 мг на добу у вигляді одноразової пероральної дози ввечері. При необхідності дозу коригують рівномірно, з інтервалами не менше 4 тижнів, до максимальної дози 80 мг на добу, яку слід приймати ввечері. Доза 80 мг на добу рекомендується тільки для пацієнтів із тяжкою гіперхолестеринемією і з високим ризиком серцево-судинних ускладнень. Якщо доктор призначив половину таблетки, не можна розламувати таблетку руками. Розділ таблетки слід здійснювати за допомогою ножа.

Гіперхолестеринемія

Пацієнтам слід призначати стандартну дієту, спрямовану на зниження холестерину, яку необхідно дотримуватися під час лікування Симгалом. Стандартна початкова доза становить 20 мг на добу у вигляді одноразової дози увечері. Коли потрібне значне зниження холестерину ЛПНЩ (понад 45 %), початкова доза може бути 40 мг на добу у вигляді одноразової дози ввечері. У разі необхідності коригування дози

проводиться як указано вище. Пацієнтам із легкою або помірною гіперхолестеринемією можна призначати препарат у початковій дозі 10 мг.

Гомозиготна спадкова гіперхолестеринемія

Рекомендована доза становить 40 мг симвастатину на добу ввечері чи 80 мг на добу у

3 прийоми: 20 мг – вранці, 20 мг – вдень і вечірня доза – 40 мг. Симгал слід застосовувати як доповнення до інших методів лікування, спрямованих на зниження рівня ліпідів (наприклад, плазмаферез ЛПНЩ) або якщо такі види лікування недоступні.

Профілактика серцево-судинних захворювань

Доза Симгалу становить 40 мг на добу у вигляді однократної дози ввечері для пацієнтів з високим ризиком ішемічної хвороби серця (ІХС, з або без гіперліпідемії). Медикаментозну терапію можна розпочинати одночасно із дієтотерапією і фізичними вправами. У разі необхідності коригування дози проводиться як указано вище.

Комбінована терапія

Симгал ефективний у вигляді монотерапії або у комбінації з лікарськими засобами, що посилюють екскрецію жовчної кислоти. Препарат слід приймати більше ніж за 2 години перед або більш ніж через 4 години після застосування лікарських засобів, що посилюють екскрецію жовчної кислоти.

У пацієнтів, які приймають циклоспорин, даназол, гемфіброзил, інші фібрати (крім фенофібрату), або ліпідознижувальні дози (≥ 1 г/добу) ніацину сумісно з Симгалом, доза препарату Симгал не має перевищувати 10 мг на добу. Для пацієнтів, які одночасно з препаратом Симгал приймають аміодарон чи верапаміл, доза Симгалу не має перевищувати 20 мг на добу.

Дозування при нирковій недостатності

Немає необхідності зміни дозування для пацієнтів із помірно вираженою нирковою недостатністю. При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), слід ретельно зважити доцільність призначення препарату у дозах, що перевищують 10 мг на добу. Якщо таке дозування вважається необхідним, слід призначати їх з обережністю.

Застосування препарату пацієнтам літнього віку не потребує корекції дози.

Таблетки не можна розламувати. Таблетки 20 мг і 40 мг можна розподілити на дві рівні половини тільки згідно з призначенням лікаря.

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

Зазвичай початкова доза становить 10 мг 1 раз на добу увечері.

Рекомендований діапазон доз становить 10-40 мг на добу; максимальна рекомендована доза становить 40 мг/день. Режим дозування завжди визначається індивідуально відповідно до мети лікування згідно з рекомендаціями щодо лікування пацієнтів у дитячому та підлітковому віці. Дітям та підліткам слід призначати стандартну дієту, спрямовану на зниження холестерину, до початку лікування симвастатином, цю дієту необхідно дотримувати під час лікування симвастатином.

Побічні реакції.

Використовувалися наступні визначення частоти небажаних побічних ефектів: дуже часто ($> 1/10$), часто ($= 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($= 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($= 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$; включаючи поодинокі випадки), невідомо (не можна визначити на основі наявних даних).

Порушення з боку крові та лімфатичної системи

Рідко: анемія.

Порушення з боку нервової системи

Нечасто: порушення сну, включаючи безсоння, нічні жахи, депресія, втрата пам'яті.

Рідко: головний біль, парестезія, запаморочення, судоми, периферична нейропатія, периферична полінейропатія.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення

Дуже рідко: інтерстиціальний легеневий процес.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Рідко: запор, біль у шлунку, метеоризм, диспепсія, діарея, нудота, блювання, панкреатит.

Порушення з боку гепатобіліарної системи

Рідко: гепатит/жовтяниця.

Дуже рідко: печінкова недостатність.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

Рідко: висип, свербіж, алопеція.

Порушення з боку скелетно-м'язової системи, сполучної тканини та кісток

Рідко: міопатія (включаючи міозит), рабдоміоліз з або без ниркової недостатності, міальгія, спазми м'язів, міозит, поліміозит.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз

Нечасто: сексуальна дисфункція.

Системні порушення та місцеві реакції

Рідко: астенія.

Рідко спостерігається синдром вираженої підвищеної чутливості, ознаками якого являються: ангіоневротичний набряк, вовчакоподібний синдром, ревматична поліміалгія, дерматоміозит, васкуліт, тромбоцитопенія, еозинофілія, підвищена ШОЕ, артрит і артралгія, уртикарія, фотосенсибілізація, пропасниця, припливи, задишка та слабкість.

Дослідження:

Рідко: підвищення трансаміназ сироватки крові (аланін-амінотрансферази, аспартат-амінотрансферази, гама-глутаміл-транспептидази), підвищення рівнів лужної фосфатази; збільшення рівня КК у сироватці крові.

Передозування.

На сьогодні відомі кілька випадків передозування; максимальна прийнята доза становила 3,6 г. Усі пацієнти одужали без наслідків. Немає специфічного лікування на випадок передозування. У випадку передозування лікування симптоматичне із застосуванням загальноприйнятих заходів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Симгал протипоказаний під час вагітності. Безпека застосування препарату вагітним жінкам не встановлена. Жодних контрольованих клінічних досліджень серед вагітних жінок не проводилося. Є кілька повідомлень про вроджені аномалії у новонароджених, чії матері під час вагітності приймали інгібітори редуктази НМГ-СоА. Однак при аналізі перебігу вагітності у приблизно 200 жінок, які приймали симвастатин або інший споріднений інгібітор редуктази НМГ-СоА протягом I триместру, було виявлено, що частота вроджених аномалій була порівняною з частотою, що спостерігалася у загальній популяції. Ця кількість вагітностей була статистично достатньою для виключення 2,5-кратного чи вище збільшення частоти вроджених аномалій на тлі загальної частотності. Хоча немає даних, що частота вроджених аномалій у дітей, матері яких приймали симвастатин або інший споріднений інгібітор редуктази НМГ-СоА, не відрізняється від частоти, що спостерігається у загальній популяції, лікування матері симвастатином може зменшити у плода рівні мевалонату, який є прекурсором біосинтезу холестерину. Атеросклероз є хронічним процесом, і, як правило, припинення прийому ліпідознижуючих засобів під час вагітності не повинно значно впливати на довгостроковий ризик, пов'язаний з первинною гіперхолестеринемією. У зв'язку з цим не рекомендується застосовувати Симгал під час вагітності, у період її планування, а також якщо вагітність тільки припускається. Лікування Симгалом слід призупинити на період вагітності або поки не буде встановлено, що пацієнтка не вагітна.

Годування груддю

Залишається невідомим, чи проникає симвастатин або його метаболіти у грудне молоко. Оскільки значна кількість ліків проникає у грудне молоко, а також через великий ризик побічних реакцій, жінкам, що приймають Симгал, слід припинити годування груддю.

Діти.

Безпека та ефективність симвастатину у підлітків (дівчат, у яких щонайменше 1 рік як почалися менструації) та хлопчиків віком 10-17 років з гетерозиготною спадковою гіперхолестеринемією оцінювалися у дослідженні. Профіль побічних ефектів у пацієнтів, які отримували симвастатин, був подібний до такого у пацієнтів, які приймали плацебо. Дози понад 40 мг не досліджувалися у цієї категорії пацієнтів. У дослідженні не було виявлено впливу на ріст та статевий розвиток підлітків, а також на тривалість менструального циклу у дівчат. Дівчат, які приймають симвастатин, слід проконсультувати щодо методів контрацепції. Симвастатин не досліджувався у пацієнтів молодше 10 років, а також у дівчаток, у яких ще не почалися менструації.

Особливості застосування.

Міопатія/рабдоміоліз

Симвастатин, як і інші інгібітори НМГ-СоА (гідроксиметилглутарил-коензим А)-редуктази, інколи може спричиняти міопатію, яка виявляється у вигляді м'язового болю, болючості або слабкості, що супроводжується зростанням креатинкінази більш ніж у

10 раз вище верхнього рівня норми. Інколи міопатія проявляється у формі рабдоміолізу з або без гострої ниркової недостатності, вторинної до мікроальбумінурії. При цьому рідко можуть виникати летальні наслідки. Ризик міопатії збільшується через підвищення концентрації у плазмі крові речовин, що володіють пригнічувальною дією по відношенню до НМГ-СоА-редуктази.

Як і у випадку з іншими інгібіторами НМГ-СоА-редуктази, ризик розвитку міопатії/ рабдоміолізу залежить від дози.

Вимірювання креатинкінази

Вимірювання креатинкінази (КК) не слід проводити після інтенсивних фізичних навантажень або при наявності будь-якої можливої альтернативної причини підвищення КК, оскільки це затрудняє інтерпретацію отриманих показників. Якщо рівні КК значно підвищені на початковому рівні (> 5 разів вище верхнього рівня норми), необхідно провести повторне вимірювання протягом наступних 5-7 днів для підтвердження результатів.

Усіх пацієнтів, які розпочинають терапію симвастатином, або у разі підвищення дози симвастатину, необхідно попередити про ризик розвитку міопатії і про необхідність повідомляти про будь-який незрозумілий м'язовий біль, болючість або слабкість.

Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам, схильним до рабдоміолізу. Для встановлення контрольного базового значення рівень КК слід вимірювати до початку лікування у таких випадках:

- Літній вік (> 70 років).
- Порушення функції нирок.
- Неконтрольований гіпотиреоз.
- Спадкові м'язові порушення у сімейному або особистому анамнезі.
- М'язова токсичність, спричинена статином або фібратом в анамнезі.
- Зловживання алкоголем.

У таких випадках необхідно зважити ризик, пов'язаний з лікуванням, і можливою користю, крім того, рекомендується проведення клінічного моніторингу. Якщо в анамнезі у пацієнта спостерігалось м'язове порушення, пов'язане зі статином або фібратом, слід з обережністю призначати інші препарати цього класу. Якщо рівні КК значно підвищені на початковому рівні (> 5 разів вище верхнього рівня норми), лікування не можна розпочинати.

Якщо у пацієнта, який отримує лікування із застосуванням статину, з'явився м'язовий біль, слабкість або судоми, слід виміряти рівні КК. Якщо при відсутності інтенсивних фізичних навантажень ці рівні значно підвищені (> 5 разів вище верхнього рівня норми), лікування слід припинити. Якщо м'язові симптоми тяжкі за ступенем або викликають щоденний дискомфорт, навіть якщо рівні КК < 5 x вище верхнього рівня норми, слід розглянути можливість припинення лікування. Якщо розвиток міопатії, можливо, пов'язаний з будь-якою іншою причиною, лікування слід припинити.

Якщо симптоми зникли, а рівні КК повернулися у норму, можна розглянути можливість повторного введення статину або введення альтернативного статину препарату у найнижчих дозах з проведенням ретельного моніторингу.

Терапія симвастатину слід тимчасово припинити за кілька днів до планової радикальної терапії з наступним основним медичним чи хірургічним станом.

Ризик міопатії та рабдоміолізу значно підвищується при одночасному застосуванні симвастатину з сильнодіючими інгібіторами цитохрому СYP3A4 (наприклад, ітраконазолом, кетоконазолом, флуконазолом, позаконазолом, еритромицином, кларитромицином, телітромицином, інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавір), нефазодоном).

Ризик міопатії та рабдоміолізу також підвищується при одночасному застосуванні з іншими фібратами, ліпідознижуючими дозами (≥ 1 г/добу) ніацину або при одночасному застосуванні аміодарону або верапамілу з високими дозами симвастатину. Також спостерігається незначне підвищення ризику у випадку застосування дилтіазему з симвастатином 80 мг.

Якщо терапію із застосуванням ітраконазолу, кетоконазолу, флуконазолу, позаконазолу, еритроміцину, кларитроміцину або телітроміцину не можна уникнути, лікування симвастатином слід призупинити на час терапії. Більше того, слід з обережністю призначати симвастатин у комбінації з певними менш сильнодіючими інгібіторами СУР3А4: циклоспорином, верапамілом, дилтіаземом. Слід уникати одночасного прийому грейпфрутового соку з симвастатином.

У пацієнтів, які приймають циклоспорин, даназол, гемфіброзил або ліпідознижуючі дози (≥ 1 г/добу) ніацину, доза препарату симвастатину не має перевищувати 10 мг на добу. Застосування симвастатину у комбінації з гемфібросилом слід уникати, одночасний прийом цих препаратів можливий тільки у випадку, якщо очікувана користь переважає підвищені ризики, пов'язані з цією комбінацією. Очікувану користь від одночасного застосування симвастатину 10 мг на добу з іншими фібратами (крім фенофібрату), ніацином, циклоспорином або даназолом слід ретельно зважати щодо можливих ризиків, пов'язаних із цими комбінаціями.

Слід з обережністю призначати фенофібрат або ніацин (=1 г на добу) з симвастатином, оскільки будь-який із цих препаратів може спричиняти міопатію у вигляді монотерапії.

Одночасне застосування симвастатину у дозах, вищих за 20 мг на добу з аміодароном чи верапамілом слід уникати, це можливо лише у випадку, якщо очікувана клінічна користь переважає підвищений ризик розвитку міопатії.

Вплив на печінку

Під час клінічних випробувань спійке підвищення (до > 3 -х разів вище верхнього рівня норми) рівнів трансаміназ сироватки крові спостерігали у незначній кількості дорослих пацієнтів, які приймали симвастатин. З припиненням або відміною прийому препарату рівень трансаміназ у цих пацієнтів, як правило, поступово повертався до попередніх показників.

Перед початком лікування, а потім – відповідно до клінічних показників усім пацієнтам рекомендується досліджувати функцію печінки. Пацієнти, яким дозу збільшують до 80 мг, підлягають додатковому обстеженню до підвищення дози, через 3 місяці після підвищення до дози 80 мг, а потім періодично (наприклад, раз у півроку) протягом першого року лікування. Особливу увагу слід приділяти тим пацієнтам, у яких рівні трансаміназ сироватки крові підвищуються. У них проби слід негайно ж повторити, а в подальшому виконувати частіше. Якщо рівні трансаміназ мають схильність до підвищення, особливо якщо вони зростають до > 3 -х разів вище верхнього рівня норми і є стійкими, прийом симвастатину слід припинити.

З обережністю препарат слід призначати пацієнтам, які вживають значні кількості алкоголю.

Як і при лікуванні іншими гіполіпідемічними засобами, відзначалося помірне (< 3 -х разів вище верхнього рівня норми) зростання рівнів трансаміназ у сироватці крові після терапії симвастатином. Такого роду відхилення спостерігалися невдовзі після початку прийому симвастатину, часто були скороминучими, не супроводжувалися будь-якими іншими симптомами і не вимагали припинення лікування.

Пацієнтам із рідкими спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю ферменту лактази або при мальабсорбції глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

Інтерстиціальний легеневий процес

Окремі випадки інтерстиціального легеневого процесу були зареєстровані при застосуванні статинів, включаючи симвастатин, особливо у разі довготривалої терапії. До характерних ознак належать диспное, непродуктивний кашель і погіршення загального стану здоров'я (втомлюваність, втрата ваги та підвищена температура). У разі появи підозр щодо розвитку інтерстиціального легеневого процесу у пацієнта терапію статином слід припинити.

Офтальмологічне обстеження

У разі відсутності будь-якого медикаментозного лікування збільшення площі помутніння кришталика вважається наслідком процесу старіння. Відомі на сьогодні 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 старше 65 років, які отримували його під час контрольованих клінічних досліджень, що оцінювалися відносно зниження рівнів загального та холестерину ЛПНЩ, виявлялося такою ж самою, як і для популяції у цілому. Збільшення частоти побічних ефектів, які б виявлялися клінічно або лабораторними показниками, не відзначено.

Грейпфрутовий сік. Грейпфрутовий сік пригнічує дію Р450 3А4. Одночасне застосування великих кількостей (більше 1 літра на день) грейпфрутового соку і симвастатину призводило до семикратного збільшення дії симвастатинової кислоти. Вживання 240 мл грейпфрутового соку вранці та симвастатину ввечері також призводило до 1,9-кратного підвищення. Відповідно, слід уникати вживання грейпфрутового соку під час лікування симвастатином.

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодія з іншими гіполіпідемічними препаратами, здатними спричинити розвиток міопатії у вигляді монотерапії. Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, підвищується при одночасному застосуванні з фібратами і ніацином (нікотинова кислота) (> 1 г на добу). Крім того, існує фармакодинамічна взаємодія з гемфіброзилем, що призводить до підвищення рівнів симвастатину у сироватці крові. При одночасному застосуванні симвастатину і фенофібрату немає даних, що ризик розвитку міопатії перевищує суму окремих ризиків кожного з цих препаратів. Рекомендації щодо призначення взаємодіючих препаратів узагальнено представлені у нижче наведеній таблиці.

Взаємодія з іншими препаратами, пов'язана з підвищенням ризиком розвитку міопатії/ рабдоміолізу

Взаємодіючі препарати	Рекомендації щодо призначення
<i>Сильнодіючі інгібітори СYP3A4:</i> Ітраконазол, кетоконазол, позаконазол, флуконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавір), нефазодон	Протипоказані з симвастатином
Гемфіброзил	Слід уникати, але у разі необхідності доза не має перевищувати 10 мг симвастатину на добу
Циклоспорин, даназол, гемфіброзил, інші фібрати (крім фенофібрату)	Доза не має перевищувати 10 мг симвастатину на добу
Аміодарон Верапаміл	Доза не має перевищувати 20 мг симвастатину на добу
Дилтіазем	Доза не має перевищувати 40 мг симвастатину на добу
Фузидова кислота	Необхідно проводити ретельний моніторинг пацієнтів. Слід розглянути можливість тимчасового призупинення лікування симвастатином.
Грейпфрутовий сік	Не вживати грейпфрутовий сік з симвастатином

Взаємодія з інгібіторами СYP3A4

Симвастатин є субстратом цитохромом Р450 3А4. Сильнодіючі інгібітори цитохрому Р450 3А4 підвищують ризик міопатії та рабдоміолізу, підвищуючи концентрацію у плазмі крові речовин, що мають пригнічувальною дією відносно до НМГ-СоА-редуктази під час терапії симвастатином. До таких інгібіторів відносяться ітраконазол, кетоконазол, флуконазол, позаконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавір), нефазодон. Одночасне застосування ітраконазолу призводить до більш ніж 10-кратного підвищення дії симвастатинової кислоти (активний β-гідроксикислотний метаболіт). Телітроміцин спричиняє одинадцятикратне підвищення дії симвастатинової кислоти.

Циклоспорин. Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу збільшується при одночасному застосуванні циклоспорину, особливо у сполученні з високими дозами симвастатину. Тому доза симвастатину не має перевищувати 10 мг на добу у пацієнтів, які отримують супутнє лікування циклоспорином. Хоча цей механізм не повністю зрозумілий, циклоспорин підвищує AUC симвастатинової кислоти, можливо, частково за рахунок пригнічення СYP3A4.

Даназол. Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу збільшується при одночасному застосуванні даназолу поєднанні з високими дозами симвастатину.

Гемфіброзил. Гемфіброзил збільшує AUC симвастатинової кислоти в 1,9 раза, можливо, за рахунок пригнічення глюкуронідації.

Амлодипін. У фармакокінетичному дослідженні одночасне застосування з амлодипіном призводило до 1,4-кратного збільшення пікових концентрацій і 1,3 підвищення загального впливу (площа під кривою концентрація-час (AUC)) активних метаболітів симвастатину без впливу на його гіпохолестеринемічний ефект. Клінічна значущість такої взаємодії невідома.

Аміодарон і верапаміл. Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу збільшується при одночасному застосуванні аміодарону або верапамілу у сполученні з високими дозами симвастатину. У клінічних дослідженнях, що наразі проводяться, міопатія була зареєстрована у 6 % пацієнтів, які отримували симвастатин 80 мг і аміодарон.

Аналіз наявних результатів клінічних досліджень показав приблизно 1 % частоти міопатії у пацієнтів, які отримували симвастатин 40 мг та 80 мг і верапаміл. У фармакокінетичному дослідженні одночасне застосування з верапамілом призвело до

2,3-кратного підвищення дії симвастатинової кислоти, можливо, частково за рахунок пригнічення СYP3A4. Відповідно, доза симвастатину у цьому разі не має перевищувати 20 мг на добу у пацієнтів, які отримують супутнє лікування аміодароном чи верапамілом, якщо клінічний ефект не буде перевищувати високий ризик розвитку міопатії і рабдоміолізу.

Дилтіазем. Аналіз наявних результатів клінічних досліджень показав приблизно 1 % частоти міопатії у пацієнтів, які отримували симвастатин 80 мг і дилтіазем. Ризик розвитку міопатії у пацієнтів, які отримували 40 мг симвастатину, не збільшувався при супутньому застосуванні дилтіазему. У фармакокінетичному дослідженні супутнє застосування дилтіазему спричиняло 2,7-кратне підвищення дії симвастатинової кислоти, можливо, частково за рахунок пригнічення СYP3A4. Відповідно, доза симвастатину у цьому разі не має перевищувати 40 мг на добу у пацієнтів, які отримують супутнє лікування дилтіаземом, якщо клінічний ефект не буде перевищувати високий ризик розвитку міопатії і рабдоміолізу.

Колхіцин. Були зареєстровані випадки міопатії при одночасному застосуванні колхіцину та симвастатину, однак ці дані обмежені.

Рифампіцин. Оскільки рифампіцин є індуктором P450 3A4, необхідно проводити рівень холестерину у плазмі крові у пацієнтів, які отримують довготривалу терапію рифампіцином (наприклад, лікування туберкульозу) при супутньому застосуванні симвастатину. Може виникнути потреба у відповідному коригуванні дози симвастатину для забезпечення задовільного зниження рівнів ліпідів. У фармакокінетичному дослідженні серед здорових добровольців площа під кривою концентрація-час (AUC) для симвастатинової кислоти знижувалася на 93 % при супутньому застосуванні рифампіцину.

Вплив симвастатину на фармакокінетику інших лікарських засобів

Симвастатин не має інгібуючого ефекту на цитохром P450 3A4, тому вважається, що симвастатин не змінює концентрацію речовин, які метаболізуються за участю цитохрому P450 3A4.

Пероральні антикоагулянти. У двох клінічних дослідженнях, одне за участю здорових добровольців, інше – пацієнтів з гіперхолестеринемією симвастатин у дозі 20-40 мг на добу помірно збільшував ефект кумаринових антикоагулянтів: протромбіновий час, представлений у вигляді Міжнародного нормалізованого співвідношення (International Normalized Ratio (INR)), зростав порівняно з вихідним рівнем від 1,7 до 1,8 і від 2,6 до 3,4 у добровольців і у пацієнтів відповідно. Повідомлялося про дуже рідкі випадки підвищеного INR. У пацієнтів, які отримують кумаринові антикоагулянти, протромбіновий час слід визначати перед початком лікування симвастатином і досить часто на початку лікування, щоб упевнитись у відсутності значущої зміни протромбінового часу. Після досягнення стабілізації показника протромбінового часу його можна контролювати з інтервалами, які звичайно рекомендуються для пацієнтів, які отримують кумаринові антикоагулянти. При зміні дози або відміні симвастатину слід повторити ту ж саму процедуру. У пацієнтів, які не приймали антикоагулянтів, лікування симвастатином не було пов'язано з кровотечами або зміною протромбінового часу.

Дигоксин. Симвастатин може підвищувати концентрації дигоксину у плазмі крові за рахунок пригнічення Р-глікопротеїну.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Після перорального прийому симвастатин, який є неактивним лактоном, підлягає гідролізу з утворенням відповідної активної β-гідроксикислотної похідної, яка є сильнодіючим інгібітором НМГ-СоА-редуктази (3-гідрокси-

3-метилглутарил-СоА-редуктази). Цей фермент каталізує конверсію НМГ-СоА на мевалонат, що є початковою лімітуючою стадією біосинтезу холестерину.

Було показано, що симвастатин знижує як нормальні, так і підвищені концентрації холестерину ЛПНЩ. ЛПНЩ утворюються з ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛДНЩ), які катаболізує головним чином високоафінний ЛПНЩ-рецептор. Механізм ЛПНЩ-знижувального ефекту симвастатину може включати як зниження концентрації холестерину ЛДНЩ, так і індукцію ЛПНЩ-рецепторів, що призводить до зниженого виробництва і підвищеного катаболізму холестерину ЛПНЩ. Терапія симвастатином також значно знижує рівні аполіпопротеїну В. Крім того, симвастатин незначно підвищує рівні холестерину ЛПВЩ (ліпопротеїни високої щільності) і знижує рівні тригліцеридів у плазмі крові. У результаті цих змін зменшується співвідношення загального холестерину по відношенню до холестерину ЛПВЩ і холестерину ЛПНЩ по відношенню до холестерину ЛПВЩ.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Симвастатин добре всмоктується і підлягає екстенсивній екстракції при першому проходженні через печінку. Екстракція у печінці залежить від кровотоку у печінці. Печінка є основним місцем активної форми. Надходження β-гідроксикислотної похідної у загальний кровообіг після пероральної дози симвастатину становить менше 5 % дози. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через

1-2 години після прийому симвастатину. Одночасний прийом їжі не впливає на всмоктування.

Вивчення фармакокінетики одноразової та множинних доз симвастатину показало, що після множинного дозування не спостерігалось накопичення препарату.

Розподіл. Зв'язування симвастатину та його активних метаболітів з білками плазми крові становить > 95 %.

Виведення. Симвастатин є субстратом СYP3A4. Головними метаболітами є β-гідроксикислота і чотири додаткових активних метаболіти. Після перорального застосування радіоактивного симвастатину приблизно 13 % речовини виводиться із сечею, і 60 % з калом протягом 96 годин. Кількість, виявлена у калі, є еквівалентом абсорбованого лікарського препарату, виведеного з жовчю, а також неабсорбованим лікарським препаратом. Фармакокінетичні властивості вивчалися серед дорослих пацієнтів. Фармакокінетичні дані серед дітей та підлітків відсутні.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетка по 10 мг – круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою світло-рожевого кольору;

таблетка по 20 мг – круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору з розподільчою рисою з одного боку;

таблетка по 40 мг – круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою темно-рожевого кольору з розподільчою рисою з одного боку.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці та недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери в коробці.

По 28 таблеток у флаконі; по 1 флакону в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Тева Чех Індастріз с.р.о.

Місцезнаходження.

Вул. Остравска 29, 747 70 Опава-Комаров, Чеська Республіка.