

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ВАЗИЛІП®
(VASILIP®)

Склад:

діюча речовина: симвастатин;

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

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

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Фармакотерапевтична група.

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

Код АТХ С10А А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка

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

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

Ішемічна хвороба серця (ІХС)

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

Лікування симвастатином у дозі 40 мг на день порівняно з плацебо значно зменшує летальність з різних причин у пацієнтів (1328, або 12,9 %, проти 1507, або 14,7 %, відповідно; $p=0,0003$), у зв'язку зі зменшенням летальності від інфаркту міокарда на 18 % (587, або 5,7 %, проти 707, або 6,9 %; $p=0,0005$; зниження абсолютного ризику 1,2 %). Зниження летальності від несудинних захворювань не досягло статистичної значущості. Також симвастатин зменшує ризик великих коронарних приступів (складений кінцевий показник із нелетального інфаркту міокарда та летальності від ІХС) на 27 % ($p<0,0001$).

Симвастатин зменшує потребу у проходженні процедури ревазуляції коронарних артерій (у тому числі аортокоронарне шунтування або транслюмінальна коронарна ангіопластика) та процедури ревазуляції

периферичних та некоронарних судин на 30 % ($p < 0,0001$) та 16 % ($p = 0,006$) відповідно. Симвастатин зменшує ризик виникнення інсульту на 25 % ($p < 0,0001$), ішемічного інсульту – на 30 % ($p < 0,0001$). Крім того, у підгрупі пацієнтів із цукровим діабетом симвастатин зменшує ризик розвитку макроваскулярних ускладнень, а отже необхідність процедури ревазуляції периферичних судин (хірургія чи ангіопластика), ампутації нижніх кінцівок, а також знижує ризик виникнення виразок на ногах на 21 % ($p = 0,0293$). Пропорційне зниження частоти подій було однаковим у кожній підгрупі досліджуваних пацієнтів: без коронарних захворювань але із серцево-судинними захворюваннями 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 холестерину ЛПНЩ нижче 3,0 ммоль/л. У дослідженні 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) вплив на загальну летальність був оцінений на 4444 пацієнтах із ІХС та рівнем холестерину 212-309 мг/дл (5,5-8,0 ммоль/л). У цьому багатоцентровому рандомізованому подвійно-сліпому плацебо-контрольованому дослідженні пацієнти зі стенокардією або перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) лікувалися за допомогою дієти зі звичайним доглядом, симвастатином у дозі 20-40 мг на 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 %. Крім того, симвастатин значно знижує ризик летальних та нелетальних випадків серцево-судинних захворювань (інсульт та транзиторна ішемічна атака) на 28 %. Немає статично значущої відмінності між групами у разі летального наслідку не від серцево-судинних захворювань.

Первинна гіперхолестеринемія та комбінована гіперліпідемія

У дослідженнях, де порівнюються ефективність та безпечність симвастатину у дозі 10 мг, 20 мг, 40 мг та 80 мг на 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 %), а середні збільшення холестерину ЛПВЩ становили відповідно 13 та 16 % (плацебо 3 %) відповідно.

Фармакокінетика.

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

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 СYP3A4. Основними метаболітами симвастатину у плазмі крові людини є бета-гідроксикислота та 4 додаткові активні метаболіти. Після перорального прийому симвастатину, міченого радіоактивним ізотопом, 13 % препарату виводиться із сечею і 60 % з фекаліями протягом 96 годин. Речовина, знайдена у фекаліях, являє собою частину адсорбованого лікарського засобу, що виводиться з жовчю, та частину препарату, що не абсорбувалась. Після внутрішньовенного введення метаболіту бета-гідроксикислоти, його період напіврозпаду становить 1,9 години. У середньому лише 0,3 % внутрішньовенної дози виводиться із сечею у формі інгібіторів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Гіперхолестеринемія

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

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

Серцево-судинна профілактика

Зниження серцево-судинної смертності та захворюваності у пацієнтів з явною атеросклеротичною серцево-судинною хворобою або цукровим діабетом, з нормальними або підвищеними рівнями холестерину, як додаткова терапія для корекції інших факторів ризику та до іншої кардіопротективної терапії (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Протипоказання.

Гіперчутливість до симвастатину або до будь-якого іншого компонента препарату.

Захворювання печінки у гострій стадії або стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові невідомого генезу;

Супутній прийом потужних інгібіторів СYP3A4 (препаратів, що збільшують AUC приблизно в 5 разів або більше), таких як ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавір), боцепревір, телапревір, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин та нефазодон (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Супутній прийом гемфіброзилу, циклоспорину або даназолу.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії вивчали лише у дорослих.

Фармакодинамічні взаємодії

Взаємодія з гіполіпідемічними лікарськими засобами, що можуть спричинити міопатію

Ризик розвитку міопатії, включаючи рабдоміоліз, збільшується при одночасному застосуванні симвастатину з фібратами і ніацином (нікотинова кислота) ≥ 1 г/добу. Окрім того, існує фармакокінетична взаємодія з гемфіброзілом, 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 із сумісним застосуванням симвастатину та ліпідознижувальної дози ≥ 1 г/добу ніацину.

Фармакокінетичні взаємодії

Рекомендації для застосування засобів, що вступають у взаємодію, наведено у таблиці нижче.

Взаємодії лікарських засобів, пов'язані зі зростанням ризику міопатії/рабдоміолізу	
Речовини, що вступають у взаємодію	Рекомендації
Потужні інгібітори СYP3A4: ітраконазол кетоконазол позаконазол вориконазол еритроміцин кларитроміцин телітроміцин інгібітори протеази ВІЛ (нелфінавір) боцепревір телапревір	протипоказане застосування разом із симвастатином

нефазодон циклоспорин даназол гемфіброзил Інші фібрати (за винятком фенофібрату)	не перевищувати щоденної дози 10 мг симвастатину
Аміодарон амлодипін верапаміл дилтіазем	не перевищувати 20 мг симвастатину на добу
Фузидинова кислота	не рекомендується із симвастатином
Грейпфрутовий сік	рекомендовано уникати вживання

Вплив інших лікарських засобів на симвастатин

Взаємодії з участю СYP3A4

Симвастатин є субстратом цитохрому P450 3A4. Потужні інгібітори цитохрому P450 3A4 підвищують ризик виникнення міопатії та рабдоміолізу внаслідок зростання концентрації ГМГ-КоА-редуктази у плазмі під час терапії симвастатином. До таких інгібіторів належать ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавір), боцепревір, телапревір та нефазодон. Супутній прийом ітраконазолу призводить до зростання експозиції симвастатинової кислоти (активного метаболіту бета-гідроксикислоти) більш ніж у 10 разів, телітроміцину – більш ніж у 11 разів.

Комбінація з ітраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, інгібіторами протеази ВІЛ (нелфінавір), боцепревіром, телапревіром еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином, нефазодоном, а також з гемфіброзилом, циклоспорином та даназолом протипоказана (див. розділ «Протипоказання»). Якщо лікування потужними інгібіторами СYP3A4 (препаратами, що збільшують AUC в 5 разів або більше) неможливо уникнути, терапію симвастатином потрібно припинити на час проведення курсу лікування. Застосування симвастатину з деякими іншими менш потужними інгібіторами СYP3A4: флюконазолом, верапамілом і дилтіаземом – слід проводити з обережністю.

Флюконазол

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

Циклоспорин

Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу зростає при поєднаному застосуванні циклоспорину з симвастатином; тому таке застосування протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Хоча механізм дії не повністю зрозумілий, було продемонстровано, що циклоспорин збільшує AUC інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Збільшення AUC симвастатину відбувається, насамперед, через пригнічення СYP3A4.

Даназол

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

Гемфіброзил

Гемфіброзил збільшує AUC симвастатинової кислоти у 1,9 рази, можливо через гальмування каскаду реакцій глюкуронідації. Супутнє застосування з гемфіброзилом протипоказане.

Аміодарон

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

Блокатори кальцієвих каналів

Верапаміл

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

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

Дилтіазем

Ризик виникнення міопатії і рабдоміолізу збільшується при супутньому застосуванні дилтіазему та симвастатину у дозі 80 мг. 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 разу, насамперед через пригнічення CYP3A4. Таким чином, для пацієнтів, які отримують супутнє лікування дилтіаземом, доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу.

Амлодипін

Пацієнти, які приймають амлодипін супутньо з симвастатином, мають підвищений ризик розвитку міопатії. У фармакокінетичному дослідженні супутній прийом амлодипіну викликав зростання експозиції симвастатинової кислоти у 1,6 разу.

Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат супутньо з амлодипіном.

Помірні інгібітори CYP3A4

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

Ніацин (нікотинова кислота)

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

Фузидинова кислота

Імовірність розвитку міопатії підвищуватись при супутньому призначенні фузидинової кислоти зі статинами, у тому числі симвастатином. Супутній прийом цієї комбінації може спричинити підвищення концентрації обох препаратів у плазмі. Механізм такої взаємодії на цей час невідомий. При застосуванні симвастатину повідомлялося про поодинокі випадки розвитку рабдоміолізу (включаючи летальні випадки). Якщо вважається за необхідне застосування фузидинової кислоти, лікування симвастатином слід припинити на час лікування фузидиновою кислотою (див. розділ «Особливості застосування»).

Грейпфрутовий сік

Сік грейпфрута містить компоненти, які інгібують CYP3A4 і можуть підвищити концентрацію в плазмі крові препаратів, які метаболізуються під впливом CYP3A4. Збільшення активності інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази після вживання 250 мл соку на день є мінімальним (становить приблизно 13 % інгібуючої активності відносно ГМГ-КоА-редуктази в плазмі крові і вимірюється площею під кривою «концентрація–час») і не має клінічного значення. Проте споживання великого об'єму соку значно підвищує рівень інгібуючої активності відносно ГМГ-КоА-редуктази в плазмі крові, у зв'язку з цим необхідно уникати вживання соку грейпфрута при застосуванні симвастатину (див. розділ «Особливості застосування. Міопатія/рабдоміоліз»).

Колхіцин

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

Рифампіцин

Оскільки рифампіцин є потужним індуктором CYP3A4, у пацієнтів, які довгий час його приймають (наприклад, терапія туберкульозу) може виникнути втрата ефективності симвастатину. У фармакокінетичному дослідженні у здорових 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 брали участь 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 у здорових добровольців і з 2,6 до 3,4 у пацієнтів. Дуже рідко повідомлялося про випадки підвищення МНВ. У пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти, до початку лікування симвастатином необхідно визначити протромбіновий час, а потім досліджувати його протягом початкового періоду лікування з метою виявлення можливих істотних змін протромбінового часу. Після підтвердження стабільності протромбінового часу дослідження проводять через інтервали, рекомендовані для пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти. Якщо дозу симвастатину змінено або його прийом припинено, необхідно знову підтвердити стабільність протромбінового часу. Лікування симвастатином не пов'язувалося з виникненням кровотеч або зі змінами протромбінового часу у пацієнтів, які не приймають антикоагулянтів.

Особливості застосування.

Міопатія/рабдоміоліз

Симвастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, може спричинити міопатію, що проявляється у вигляді м'язового болю, хворобливості або загальної слабкості, та супроводжується зростанням активності 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.

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

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

Вимірювання креатинкінази

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

Перед лікуванням

Усіх пацієнтів, що починають терапію симвастатином, а також пацієнтів, яким було збільшено дозу симвастатину, потрібно попередити про можливість виникнення міопатії та необхідність негайного звернення до лікаря у разі виникнення будь-яких м'язових болів неясного характеру або м'язової слабкості. Слід дотримуватися обережності щодо пацієнтів з факторами ризику розвитку рабдоміолізу. Рівень креатинкінази слід виміряти до початку лікування в таких випадках:

- літній вік (вік \geq 65 років) пацієнта;
- жіноча стать;
- порушення функції нирок;

- неконтрольований гіпотиреоз;
- наявність в особистому або сімейному анамнезі спадкових порушень з боку м'язів;
- наявність в анамнезі м'язової токсичності, спричиненої статинами або фібратами;
- зловживання спиртним.

У таких ситуаціях ризик лікування слід розглядати відносно можливої користі, також рекомендується клінічний моніторинг. Якщо раніше у пацієнта було порушення з боку м'язів при прийомі фібрата або статину, лікування іншим засобом цього класу потрібно починати з обережністю.

При значному вихідному підвищенні рівнів креатинкінази (більше ніж у 5 разів вище верхньої межі норми) лікування не слід розпочинати.

Під час лікування

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

Якщо підозрюється міопатія з будь-якої іншої причини, лікування слід припинити.

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

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

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

Заходи щодо зниження ризику розвитку міопатії/рабдоміолізу

1. Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу значно збільшується при супутньому застосуванні симвастатину з потужними інгібіторами СYP3A4, такими як ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавір), боцепревір, телапревір, нефазодон, а також з гемфіброзилом, циклоспорином та даназолом. Застосування цих лікарських засобів протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу також збільшується при супутньому застосуванні аміодарону, амлодипіну, верапамілу або дилтіазему з певними дозами симвастатину. Комбінованого застосування симвастатину в дозах понад 20 мг на добу разом з аміодароном, амлодипіном, верапамілом або дилтіаземом слід уникати (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування симвастатину з інгібіторами СYP3A4, ітраконазолом, кетоконазолом, посаконазолом, вориконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавіром), боцепревіром, телапревіром, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином та нефазодоном протипоказано (див. розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо терапію потужними інгібіторами СYP3A4 (препаратами, що збільшують АUC в 5 разів або більше) неможливо відмінити, слід припинити терапію симвастатином на час приймання цих препаратів (та розглянути варіант застосування альтернативного статину). Крім того, слід з обережністю одночасно застосовувати симвастатин з певними менш потужними інгібіторами СYP3A4: флюконазолом, верапамілом, дилтіаземом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід уникати вживання грейпфрутового соку разом із симвастатином.

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

3. Ризик розвитку міопатії, включаючи рабдоміоліз, збільшується при супутньому застосуванні фузидинової кислоти зі статинами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Симвастатин не слід приймати одночасно з фузидиновою кислотою. Були повідомлення про

рабдоміоліз (включаючи декілька летальних випадків) у пацієнтів, які приймали цю комбінацію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам, для яких застосування системної фузидинової кислоти є життєво важливим, лікування статином слід припинити на час лікування фузидиновою кислотою. Пацієнту слід порекомендувати негайно звернутись до лікаря у разі появи у нього слабкості або болю у м'язах. Терапію статином можна відновити через сім днів після прийому останньої дози фузидинової кислоти. У виняткових випадках, коли необхідне довготривале системне лікування фузидиновою кислотою, наприклад для лікування тяжких інфекцій, супутній прийом симвастатину та фузидинової кислоти можливий, але під ретельним медичним спостереженням.

4. Пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, що мають помірний інгібуєчий ефект на СYP3A4, супутньо з симвастатином, особливо з високими дозами симвастатину, мають підвищений ризик розвитку міопатії. При супутньому прийомі симвастатину з помірним інгібітором СYP3A4 (препарати, які збільшують AUC у 2-5 разів) може потребуватися коригування дози симвастатину. Для застосування разом з окремими помірними інгібіторами СYP3A4, наприклад дилтіаземом, рекомендується максимальна доза 20 мг симвастатину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

5. Рідкісні випадки міопатії/рабдоміолізу асоціювались із супутнім прийомом інгібіторів ГМК-КоА-редуктази та ліпідомодифікувальних доз (≥ 1 г/день) ніацину (нікотинової кислоти); кожен з цих препаратів може викликати міопатію.

Лікарі, які призначають комбіновану терапію симвастатином та ліпідомодифікувальними дозами (≥ 1 г/день) ніацину (нікотинової кислоти) або препаратами, що містять ніацин, повинні добре зважити потенційну користь та ризики і ретельно спостерігати за пацієнтами на предмет появи болю або слабкості в м'язах, зокрема протягом перших місяців терапії та при збільшенні дози будь-якого з цих лікарських препаратів.

6. Слід з обережністю лікувати пацієнтів китайської національності симвастатином (зокрема дозами 40 мг або вище) супутньо з ліпідомодифікувальними дозами (≥ 1 г/день) ніацину (нікотинової кислоти) або препаратами, що містять ніацин. Оскільки ризик міопатії при прийомі статинів залежить від дози, пацієнтам китайської національності не рекомендується застосування симвастатину 80 мг з ліпідомодифікувальними дозами (≥ 1 г/день) ніацину (нікотинової кислоти) або препаратами, що містять ніацин. Невідомо, чи існує підвищений ризик міопатії у інших пацієнтів азійського походження, які приймають симвастатин супутньо з ліпідомодифікувальними дозами (≥ 1 г/день) ніацину (нікотинової кислоти) або препаратами, що містять ніацин.

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. Перед початком лікування, а потім – відповідно до клінічних показань усім пацієнтам рекомендується проводити функціональні печінкові проби. У пацієнтів, для яких планується підвищити дозу симвастатину до 80 мг на добу, функціональні печінкові проби потрібно проводити до початку титрування, попім 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 на початку лікування, а надалі – частіше ніж звичайно. У випадках, коли рівень трансаміназ зростає, особливо при стійкому перевищенні в 3 рази від верхньої межі норми, препарат потрібно відмінити. Слід зауважити, що аланінамінотрансфераза може виходити з м'язової тканини, тому підвищення аланінамінотрансферази з креатинкіназою може вказувати на міопатію (див. вище «Міопатія/рабдоміоліз»). Рідко повідомлялося про летальну та нелетальну печінкову недостатність у пацієнтів, які приймали статини, у тому числі симвастатин. При появі серйозного ураження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемії або жовтяниці під час лікування препаратом слід негайно перервати терапію. Якщо не знайдено альтернативної етіології, не слід знову розпочинати прийом препарату. Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які зловживають спиртним.

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

Цукровий діабет

Деякі дані вказують на те, що статини як клас підвищують рівень глюкози в крові, у деяких пацієнтів з високим ризиком розвитку цукрового діабету в майбутньому можуть спричинити рівень гіперглікемії, при якому рекомендується розпочинати лікування цукрового діабету. Однак над цим ризиком переважає користь зниження статинами судинного ризику, і тому він не повинен бути причиною для припинення лікування статинами. Потрібно проводити моніторинг стану пацієнтів з ризиком (глюкоза натще 5,6-6,9 ммоль/л, індекс маси тіла > 30 кг/м², підвищені тригліцериди, артеріальна гіпертензія), як клінічний, так і біохімічний, відповідно до національних настанов.

Інтерстиціальне захворювання легень

Виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень спостерігались після прийому деяких статинів, особливо при довготривалому прийомі. Характерними ознаками інтерстиціального захворювання легень можуть бути диспное, непродуктивний кашель, погіршення здоров'я в цілому (в тому, втрата маси тіла та лихоманка). У разі підозри на розвиток 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 хворих віком від 65 років під час контрольованих клінічних досліджень оцінювалась відносно зниження рівнів загального холестерину та холестерину ЛПНЩ і виявилась такою ж, як і у загальній популяції. Збільшення частоти побічних ефектів не відзначено.

Особливі застереження щодо допоміжних речовин

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування симвастатину вагітним жінкам протипоказане.

Жодні контрольовані клінічні дослідження з участю вагітних жінок не проводились, безпека застосування наразі не встановлена. Є рідкісні повідомлення про вроджені 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 загальної частоти, лікування матері симвастатином може зменшити рівень мевалонату, що є прекурсором у синтезі холестерину у плода.

Атеросклероз – це хронічний процес. 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»).

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

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

Спосіб застосування та дози.

Добові дози Вазіліпу® – від 5 мг (застосовувати лікарську форму з відповідним дозуванням) до 80 мг перорально один раз на добу ввечері. Підбір дози Вазіліпу® слід здійснювати з інтервалами не менше ніж 4 тижні до максимальної добової дози 80 мг, що приймається один раз на добу ввечері. Доза 80 мг

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

Гіперхолестеринемія

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

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

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія

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

Серцево-судинна профілактика

Звичайна доза Вазиліпу® для пацієнтів з високим ризиком розвитку ІХС (у поєднанні з гіперліпідемією або без неї) становить 20-40 мг на добу одноразово ввечері. Медикаментозну терапію можна почати одночасно із дієтою та фізкультурою. Підбір доз, за необхідності, потрібно здійснювати, як викладено вище.

Супутня терапія

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

Для пацієнтів, які приймають Вазиліп® одночасно з фібратами, крім гемфіброзилу (див. розділ «Протипоказання»), або з фенофібратом, доза препарату не повинна перевищувати 10 мг/день. Для пацієнтів, які одночасно з препаратом приймають амідарон, амлодипін, верапаміл або дилтіазем, добова доза Вазиліпу® не повинна перевищувати 20 мг (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

Дозування при нирковій недостатності

Для пацієнтів з помірною нирковою недостатністю немає необхідності зміни дозування.

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

Застосування літнім пацієнтам

Немає потреби в корегуванні дози.

Застосування дітям та підліткам (10-17 років)

Для дітей та підлітків (хлопці вікової стадії Таннера II і старші та дівчата, у яких принаймні один рік присутній менструальний цикл) віком 10-17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією рекомендована звичайна початкова доза становить 10 мг один раз на добу ввечері. До початку лікування симвастатином дітям та підліткам слід призначити стандартну холестеринознижувальну дієту, якої слід дотримуватися під час лікування симвастатином.

Рекомендовані дози – 10-40 мг на добу; максимальна рекомендована доза становить 40 мг на добу. Дозу слід підбирати індивідуально, згідно з метою лікування, за рекомендаціями лікування в педіатрії (див. розділ «Особливості застосування», «Фармакодинаміка»). Підбір дози слід проводити з інтервалами в 4 тижні або більше.

Досвід застосування препарату дітям препубертатного віку обмежений.

Діти.

Безпека та ефективність симвастатину для 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, що приймали симвастатин, був подібний до такого у пацієнтів, які приймали плацебо. Дози більше 40 мг не досліджувалися у цій групі 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 необхідності контрацепції при застосуванні симвастатину.

Застосування симвастатину не досліджували 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.

Передозування.

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

Побічні реакції.

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.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення:

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

З боку шлунково-кишкового тракту:

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

панкреатит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів:

гепатит/жовтяниця;

летальна та нелетальна 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 швидкості осідання еритроцитів (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.

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

Були повідомлення про порушення когнітивної функції (наприклад втрата пам'яті, забудькуватість, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів, включаючи симвастатин. У цілому, випадки були несерйозними та оборотними після припинення прийому статину; час до початку появи симптомів (від 1 дня до кількох років) та зникнення симптомів (у середньому 3 тижні) був різним.

Дуже рідко спостерігалися випадки імуноопосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ), аутоімунної міопатії, пов'язаної із застосуванням статинів. ІОНМ характеризується слабкістю проксимальних м'язів і підвищенням рівня креатинкінази в сироватці, які не зникають незважаючи на припинення прийому статинів.

Додаткові побічні ефекти, які спостерігалися після прийому деяких статинів:

- порушення сну, у тому числі безсоння та нічні жахи;
- статева дисфункція;
- цукровий діабет: частота залежить від наявності/відсутності факторів ризику (рівень глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, гіпертензія в історії хвороби).

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.