

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЗОКОР® ФОРТЕ
(ZOCOR® FORTE)

Склад:

діюча речовина: simvastatin;

1 таблетка містить симвастатину 40 мг;

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

оболонка: гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (Е 171), тальк, оксид заліза червоний (Е 172).

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Гіполіпідемічні засоби. Код АТС С10АА01.

Клінічні характеристики.***Показання.*****ПАЦІЄНТИ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ (ІХС) АБО ВИСОКИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ**

Зокор® Форте застосовують пацієнтам з високим ризиком розвитку ІХС (за наявності гіперліпідемії або без неї), наприклад, хворих на цукровий діабет, пацієнтів з інсультом чи іншими цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі, пацієнтів із захворюваннями периферичних судин або пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Зокор® Форте сприяє:

зменшенню ризику основних судинних подій (сумарної кількості випадків, що включає нефатальний інфаркт міокарда, коронарну смертність, інсульт або необхідність виконання операції реваскуляризації), та зменшенню потреби виконання процедур реваскуляризації периферичних та інших некоронарних судин;

зменшенню ризику основних коронарних подій (сумарної кількості випадків, що включає нефатальний інфаркт міокарда або коронарну смертність) та зменшенню потреби у виконанні процедур коронарної реваскуляризації (включаючи, аортокоронарне шунтування і черезшкірну транслюмінальну коронарну ангіопластику);

зниженню ризику розвитку інсульту;

зниженню ризику загальної смертності за рахунок зниження смертності в результаті ІХС, а також зменшенню госпіталізацій внаслідок стенокардії.

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

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

ПАЦІЄНТИ З ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ

Зокор® Форте застосовують як доповнення до дієти для зниження підвищеного рівня загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів, аполіпопротеїну В, а також для підвищення холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією, включаючи гетерозиготну

сімейну гіперхолестеринемію (гіперліпідемія типу ІІа за класифікацією Фредріксона), або змішаної гіперхолестеринемію (гіперліпідемія типу ІІв за класифікацією Фредріксона), коли застосування однієї тільки дієти та інших немедикаментозних методів лікування не достатньо. Таким чином, Зокор[®] Форте знижує співвідношення холестерин ЛПНЩ/холестерин ЛПВЩ, співвідношення загальний холестерин/холестерин ЛПВЩ.

Зокор[®] Форте показаний для лікування хворих на гіпертригліцеридемію (гіперліпідемія ІV типу за класифікацією Фредріксона).

Зокор[®] Форте показаний для лікування пацієнтів з первинною дисбеталіпопротеїнемією (гіперліпідемія ІІІ типу за класифікацією Фредріксона).

Зокор[®] Форте також показаний як доповнення до дієти та інших способів лікування хворих на гомозиготну сімейну гіперхолестеринемію для зниження підвищеного загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і аполіпопротеїну В.

ДІТИ З ГЕТЕРОЗИГОТНОЮ СІМЕЙНОЮ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ

Зокор[®] Форте застосовують як доповнення до дієти для зниження підвищеного рівня загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів, аполіпопротеїну В у дітей (дівчат, в яких щонайменше 1 рік як почалися менструації) та у хлопчиків віком 10 - 17 років з гетерозиготною сімейною гіперліпідемією.

Протипоказання.

Гіперчутливість до будь-якої складової цього препарату.

Захворювання печінки в гострій стадії або незрозуміле і стійке підвищення рівнів трансаміназ сироватки.

Вагітність і період годування груддю (див. також "Особливості застосування").

Спосіб застосування та дози.

Добові дози Зокору[®] – від 10 до 80 мг слід застосовувати один раз на добу, ввечері. Під час підбору дози Зокору[®] її зміни слід здійснювати з інтервалами не менше ніж 4 тижні, до досягнення максимальної добової дози 80 мг, що приймається раз на добу у вечірні години.

ПАЦІЄНТИ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ (ІХС) АБО ВИСОКИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Стандартна початкова доза Зокору[®] Форте для пацієнтів з високим ризиком розвитку ІХС (у поєднанні з гіперліпідемією або без неї), – хворих на цукровий діабет, пацієнтів з інсультом або іншими цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі, пацієнтів із захворюваннями периферичних судин, а також для пацієнтів з ішемічною хворобою серця – становить 40 мг на добу одноразово, ввечері. Медикаментозну терапію можна почати одночасно із застосуванням дієти та лікувальної фізкультури.

ПАЦІЄНТИ З ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ (ЯКІ НЕ ВХОДЯТЬ У ПЕРЕЛІЧЕНІ ВИЩЕ КАТЕГОРІЇ РИЗИКУ)

До початку лікування препаратом Зокор[®] Форте пацієнту слід призначити стандартну гіпохолестеринову дієту, яка повинна продовжуватися протягом усього курсу лікування.

Звичайно початкова доза становить 20 мг на добу (1 таблетка Зокору[®] в дозі 20 мг) та призначається одноразово, ввечері. Для пацієнтів, яким необхідне значне (більше, ніж на 45 %) зниження рівня ЛПНЩ, початкова доза може становити 40 мг один раз на добу, ввечері. Пацієнтам з легкою або помірною гіперхолестеринемією можна призначити Зокор[®] у початковій дозі 10 мг (1 таблетка препарат Зокору[®] в дозі 10 мг). Добір доз, за необхідності, повинен здійснюватися способом, викладеним вище (див. розділ "Спосіб застосування та дози", *Ішемічна хвороба серця*).

ПАЦІЄНТИ З ГОМОЗИГОТНОЮ СІМЕЙНОЮ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ

Виходячи з результатів контрольованого клінічного дослідження, хворим на гомозиготну сімейну гіперхолестеринемію, Зокор[®] Форте рекомендований у дозі 40 мг на добу, що приймається одноразово, ввечері, або 80 мг на добу в 3 прийоми: 20 мг вранці, 20 мг вдень (2 таблетки Зокору[®] в

ЗАТВЕРДЖЕНО Сторінка 3 з 10. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України
дозі 20 мг) і 40 мг ввечері. Таким пацієнтам Зокор® Форте призначають як доповнення до іншого лікування, що знижує рівень холестерину (наприклад, ЛПНЩ плазмаферез) або без іншого лікування, якщо воно не доступне.

СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ

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

Для пацієнтів, які застосовують циклоспорин, гемфіброзил або інші фібрати, або ліпідознижуючі дози (≥ 1 г/добу) ніацину сумісно з Зокором®, максимальна рекомендована доза препарату Зокор® становить 10 мг на добу. Для пацієнтів, які одночасно з препаратом Зокор® приймають аміодарон чи верапаміл, добова доза Зокору® не повинна перевищувати 20 мг. Препарат Зокор® Форте для таких пацієнтів не застосовується, так як таблетка, вкрита оболонкою, не ділиться (див. розділи "Особливості застосування", *Міопатія/Рабдоміоліз* і "Взаємодія з іншими лікарськими засобами").

ДОЗУВАННЯ ПРИ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

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

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

ДОЗУВАННЯ У ДІТЕЙ (10 – 17 РОКІВ) З ГЕТЕРОЗИГОТНОЮ СІМЕЙНОЮ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ

Звичайно початкова рекомендована доза становить 10 мг на добу ввечері (1 таблетка Зокору® в дозі 10 мг). Рекомендовано приймати 10 – 40 мг на добу; максимальна рекомендована доза становить 40 мг на день. Дозу слід підбирати індивідуально згідно рекомендованого лікування.

Побічні реакції.

Загалом Зокор® Форте переноситься добре.

Під час контрольованих клінічних випробувань, що передували надходженню препарату у продаж, більше ніж в 1 % випадків спостерігали такі побічні прояви, що розглядалися дослідниками як такі, що ймовірно або напевно були пов'язані із застосуванням препарату: біль у животі, запор, здуття живота. Іншими побічними проявами, що зустрічались у 0,5 – 0,9 % хворих, були астенія та головний біль.

Міопатія спостерігалась рідко.

У ході неконтрольованих клінічних досліджень і після надходження препарату у продаж відмічені такі додаткові побічні прояви: нудота, пронос, шкірні висипи, диспепсія, свербіж, алопеція, запаморочення, судоми, міалгія, панкреатит, парестезії, периферичні нейропатії, порушення пам'яті, безсоння, блювання та анемія. Зрідка зустрічались рабдоміоліз і гепатит/жовтяниця, дуже рідко – печінкова недостатність. Також рідко відмічався виражений синдром гіперчутливості, який проявлявся деякими з таких рис: ангіоневротичним набряком, вовчакоподібним синдромом, ревматичною поліміалгією, дерматоміозитом, васкулітом, тромбоцитопенією, еозинофілією, зростанням ШОЕ, артритом, артралгіями, кропив'янкою, світлочутливістю, жаром, припливами крові до обличчя, задишкою та нездужанням.

Вплив на стан лабораторних показників.

Зрідка повідомлялося про значне і стійке підвищення рівнів сироваткових трансаміназ. Відмічалось зростання рівнів лужної фосфатази і гама-глутаміл-транспептидази. Відхилення показників функції печінки загалом були незначними і короткочасними. Є повідомлення про підвищення рівнів сироваткової креатинкінази скелетно-м'язового походження (див. "Особливості застосування").

Передозування.

Відомі кілька випадків передозування препарату, при цьому у жодного з хворих не відмічено специфічних симптомів і його наслідків. Максимальна прийнята доза становила 3,6 г. У випадку передозування слід застосовувати загальноприйнятні заходи.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Зокор® Форте протипоказаний вагітним жінкам.

Атеросклероз є хронічним процесом, і припинення прийому ліпідознижувальних засобів під час вагітності не повинно значно впливати на результати довготривалого лікування первинної гіперхолестеринемії. Більше того, холестерин та інші речовини циклу біосинтезу холестерину є необхідними складовими для розвитку плода, в тому числі синтезу стероїдів та клітинних мембран. Оскільки інгібітори редуктази ГМК-КоА, такі як Зокор® Форте, здатні знижувати синтез холестерину і потенційно інших речовин циклу біосинтезу холестерину, призначення Зокор®у Форте може завдати шкоди плоду.

Є кілька повідомлень про вроджені аномалії у новонароджених, чії матері під час вагітності застосовували інгібітори редуктази ГМК-КоА. Тому Зокор® Форте не можна призначати вагітним жінкам, а також тим жінкам, що намагаються завагітніти або є підозра, що вони вагітні. Зокор® Форте слід призупинити на весь термін вагітності або до тих пір, доки не буде підтвердження, що жінка не вагітна (див. розділ "Протипоказання").

Застосування у період лактації

Невідомо, чи виділяється симвастатин або його метаболіти в грудне молоко. Оскільки значна кількість ліків зазнає екскреції в материнське молоко, а також через великий ризик побічних виникнення побічних явищ, жінкам, що приймають Зокор® Форте, слід припинити годування груддю (див. розділ "Протипоказання").

Діти.

Безпека та ефективність симвастатину у підлітків (дівчат, в яких щонайменше 1 рік як 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, що приймали плацебо. Дози більше 40 мг не досліджувалися у цієї категорії пацієнтів. У дослідженні не було зафіксовано впливу симвастатину на ріст та статевий розвиток підлітків, а також на тривалість менструального циклу в дівчаток.

Дівчата мають бути проконсультовані щодо методів контрацепції при застосуванні симвастатину. Симвастатин не досліджувався у пацієнтів молодше 10 років, а також у дівчаток, в яких ще не почалися менструації.

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

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 більше ніж в 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 в плазмі крові.

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

Потужні інгібітори СYP3A4: ітраконазол, кетоконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телитроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази та нефазодон, особливо у комбінації з високими дозами симвастатину (див. розділ "Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій").

Гемфіброзил та інші фібрати (крім фенофібрату), особливо у комбінації з високими дозами симвастатину (див. розділ "Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій"). Немає доказів того, що при призначенні симвастатину одночасно з фенофібратом ризик розвитку міопатії

перевищує сумарний ризик, створений прийомом кожного із цих препаратів.

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

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

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

Ніацин (≥ 1 г/добу).

Фузидинова кислота: у пацієнтів, які застосовують фузидинову кислоту одночасно із симвастатином, може підвищуватись ризик розвитку міопатії (див. розділ "Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій").

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

У пацієнтів, які не отримували супутньої терапії, частота виникнення міопатії/ рабдоміолізу становила приблизно 0,02 % у пацієнтів, які застосовували симвастатин у дозі 20 мг/добу, 0,08 % у пацієнтів, які застосовували у дозі 40 мг/добу й 0,53 % у пацієнтів, які застосовували симвастатин, у дозі 80 мг/добу.

Заходи щодо зниження ризику розвитку міопатії/рабдоміолізу:

1. Варто уникати одночасного прийому симвастатину з такими препаратами: ітраконазол, кетоконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телитроміцин, інгібітори ВІЛ- протеази та нефазодон. Якщо терапію перерахованими препаратами неможливо відмінити, варто призупинити терапію симвастатином на час прийому даних препаратів. Супутній прийом кожного з перерахованих інгібіторів СYP3A4 повинен бути виключений, якщо переваги комбінованої терапії не перевищують можливого ризику.
2. Доза симвастатину не повинна перевищувати 10 мг на добу для пацієнтів, які застосовують циклоспорин, даназол або гемфіброзил, інші фібрати (крім фенофібрату), або ліпидознижувальні дози (≥ 1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти). Варто уникати одночасного призначення симвастатину з цими препаратами, якщо переваги від впливу на рівень ліпідів не перевищують ризик призначення лікарських комбінацій. Додавання фібратів або ніацину до терапії симвастатином, як правило, забезпечує невелике додаткове зниження концентрації ЛПНП, однак може бути також досягнуте додаткове зниження рівня ТГ і підвищення концентрації ЛПВП.
3. Дози симвастатину для пацієнтів, які застосовують аміодарон або верапаміл, не повинні перевищувати 20 мг на добу. Застосування симвастатина в дозах понад 20 мг/добу разом з аміодароном або верапамілом не рекомендується, якщо тільки переваги від застосування такої комбінації не перевищують потенційного ризику розвитку міопатії.
4. Пацієнти, які застосовують фузидинову кислоту разом із симвастатином мають бути під ретельним спостереженням. Слід зважати на можливість призупинення лікування симвастатином під час прийому фузидинової кислоти.
5. Всі пацієнти, які починають приймати симвастатин, а також пацієнти, яким необхідно збільшити дозу препарату, повинні бути попереджені про можливість виникнення міопатії та необхідність негайного звернутися до лікаря у випадку виникнення будь-яких болів нез'ясованого характеру, болючості у м'язах або м'язової слабкості. Терапія симвастатином повинна бути негайно припинена, якщо міопатія діагностована або передбачається. Наявність перерахованих вище симптомів та/або більш ніж 10-кратне порівняно з верхньою межею норми підвищення рівня креатинфосфокінази вказують на наявність міопатії. У більшості випадків після негайного припинення прийому

симвастатину симптоми міопатії зникають, а рівень креатинфосфокінази знижується. На початку терапії симвастатином або при підвищенні доз препарату доцільно проводити періодичне визначення рівня креатинфосфокінази, однак немає достовірних даних про те, що такий моніторинг здатний попередити розвиток міопатії.

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

Вплив на печінку

У клінічних дослідженнях у деяких дорослих пацієнтів, що одержували симвастатин, відзначалося стійке підвищення рівня печінкових ферментів (більш ніж в 3 рази вище верхньої границі норми). При відміні препарату активність трансаміназ звичайно поступово вертається до вихідного рівня.

Підвищення рівня трансаміназ не супроводжувалося жовтяницею або іншою клінічною симптоматикою. Дані реакції не пов'язані з гіперчутливістю. Деякі з пацієнтів мали відхилення показників функції печінки до початку терапії симвастатином та/або споживали надлишкову кількість алкоголю.

Перед початком лікування, а потім відповідно до клінічних показань, всім пацієнтам рекомендується проводити функціональні печінкові проби. Пацієнтам, у яких планується підвищити дозу симвастатина до 80 мг у добу, функціональні печінкові проби варто проводити до початку титрації, потім через 3 місяці після досягнення дози 80 мг на добу, після чого періодично повторювати (наприклад, 1 раз у півроку) протягом усього першого року лікування. Особливу увагу варто приділяти пацієнтам, у яких підвищений рівень сироваткових трансаміназ. Цим пацієнтам контроль функції печінки повинен проводитися вчасно на початку лікування та більш часто надалі. У тих випадках, коли рівень трансаміназ наростає, особливо при стійкому перевищенні в 3 рази верхньої границі норми, препарат варто відмінити.

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

Офтальмологічне обстеження

За 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 в осіб похилого віку

Ефективність застосування симвастатину для лікування хворих віком старше 65 років, які отримували його під час контрольованих клінічних досліджень, що оцінювались відносно зниження рівнів загального та холестерину ЛПНЩ, виявлялась такою ж, як і для популяції в цілому. Збільшення частоти побічних ефектів, які би виявлялись клінічно або лабораторними показниками, не відмічено.

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

Вплив на здатність до керування машиною та роботи з технікою.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Симвастатин метаболізується CYP3A4, однак, не володіє інгибуючою активністю відносно цього коферменту. Тому не очікується впливу симвастатину на концентрацію в плазмі крові лікарських

засобів, що метаболізуються під впливом СYP3A4. Потужні інгібітори СYP3A4 збільшують ризик міопатії за рахунок зниження швидкості виведення симвастатину. До числа таких засобів відносяться: **ітраконазол, кетоконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази, нефазодон.**

Циклоспорин або даназол. Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу збільшується при спільному призначенні циклоспорину або даназолу з високими дозами симвастатину.

Інші гіполіпідемічні засоби, здатні викликати розвиток міопатії.

Ризик розвитку міопатії підвищується при спільному призначенні інших гіполіпідемічних препаратів, які не є потужними інгібіторами СYP3A4, але здатні викликати міопатію в умовах монотерапії.

Такими препаратами являються: **Гемфіброзил та інші фібрати (крім фенофібрату,** при комбінованому прийомі якого із симвастатином ризик виникнення міопатії не перевищує такий при монотерапії кожним із препаратів окремо), **особливо з високими дозами симвастатину** а також ніацин (нікотинова кислота) у дозі ≥ 1 г на добу (див. розділ Особливості застосування).

Аміодарон та верапаміл: ризик розвитку міопатії збільшується при спільному прийомі аміодарону або верапамілу з високими дозами симвастатину (див. розділ Особливості застосування).

Дилтіазем: ризик розвитку міопатії незначно збільшується у пацієнтів, що одержують дилтіазем одночасно із симвастатином у дозі 80 мг (див. розділ Особливості застосування).

Фузидинова кислота: пацієнти, що одержують фузидинову кислоту одночасно із симвастатином, можуть мати підвищений ризик розвитку міопатії (див. розділ Особливості застосування).

Інші лікарські взаємодії.

Похідні кумарину.

Симвастатин у дозі 20-40 мг на добу незначно потенціює ефект кумаринових антикоагулянтів; протромбінів час (Міжнародне Нормалізоване Відношення - МНО) зростає в здорових добровольців від 1,7 до 1,8 і в пацієнтів з гиперхолестеринемією від 2,6 до 3,4. У пацієнтів, що приймають кумаринові антикоагулянти, протромбіновий час або МНО повинні визначатися до початку терапії симвастатином, а також досить часто в початковий період лікування. Як тільки досягається стабільний рівень показника протромбінового часу або МНО, його подальший контроль варто проводити з інтервалами, що рекомендуються для пацієнтів, що одержують терапію антикоагулянтами. При зміні дозування або припиненні прийому симвастатину також варто проводити контроль протромбінового часу або МНО за вищевикладеною схемою. Терапія симвастатином не викликає змін протромбінового часу та ризику кровотеч у пацієнтів, що не приймали антикоагулянти.

Інші види взаємодії.

Сік грейпфруту містить один або більше компонентів, які інгібують СYP3A4 і можуть підвищити концентрацію в плазмі крові препаратів, що метаболізуються СYP3A4. Збільшення активності інгібіторів ГМГ -Коа- редуктази після вживання 250 мл соку в день є максимальним, становить приблизно 13 % і не має клінічного значення. Однак споживання великої кількості соку (більше 1 літру на день) при прийомі симвастатину значно підвищують рівень інгібуючої активності у відношенні ГМГ- Коа-редуктази в плазмі крові. У зв'язку із цим необхідно уникати споживання великої кількості соку грейпфруту (див. розділ Особливості застосування).

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Після прийому усередину симвастатин, що є неактивним лактоном, гідролізується з утворенням відповідного бета-гідроксикислотного похідного, що є основним метаболітом і володіє високою інгібуючою активністю у відношенні ГМГ- Коа (метилглутарил-коензим А) редуктази, ферменту, що каталізує початкову та найбільш значущу стадію біосинтезу холестерину. Клінічні дослідження показали ефективність Зокору відносно зниження рівнів загального холестерину в плазмі крові,

ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), а також підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у пацієнтів з гетерозиготною сімейною та несімейною гіперхолестеринемією, а також змішаною гіперліпідемією у тих випадках, коли підвищений рівень холестерину є чинником ризику та призначення однієї тільки дієти недостатньо. Помітний терапевтичний ефект відзначається протягом 2-х тижнів прийому препарату, максимальний - через 4-6 тижнів після початку лікування. Ефект зберігається при продовженні терапії. При припиненні прийому симвастатину загальний вміст холестерину вертається до вихідного рівня, що був до початку лікування.

Активний метаболіт симвастатину є специфічним інгібітором ГМГ-Коа-редуктази, ферменту, каталізуючого реакцію утворення мевалоната із ГМГ-Коа. Оскільки конверсія ГМГ-Коа в мевалонат являє собою ранній етап біосинтезу холестерину, вважається, що застосування Зокор[®] Форте не повинне викликати нагромадження в організмі потенційно токсичних стеролов. Крім того, ГМГ-Коа легко метаболізується до ацетил-Коа, що бере участь у багатьох процесах біосинтезу в організмі.

У Скандинавському Дослідженні Впливу Симвастатина на Вживаність (4S), вплив терапії Зокор[®]ом на загальну смертність (медіана часу участі пацієнтів 5,4 роки) оцінювався на 4444 пацієнтах з ішемічною хворобою серця (ІХС) і вихідним рівнем загального холестерину 212-309 мг/дл (5,5-8,0 ммоль/л). Зокор[®] зменшував ризик загальної смертності на 30%, смертності від ІХС на 42 %, частоту нефатальних підтверджених інфарктів міокарда на 37%. Зокор[®] також знижував ризик необхідності проведення операцій по відновленню коронарного кровотоку (аорто-коронарне шунтування або через шкірну транслюмінальна коронарна ангіопластика) на 37%. У пацієнтів із цукровим діабетом ризик виникнення основних коронарних ускладнень знижувався на 55%. Більше того, Зокор[®] значно (на 28%) знижував ризик виникнення смертельних і несмертельних порушень мозкового кровообігу (інсультів і минулих порушень мозкового кровообігу).

В 5-річному багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому Дослідженні Захисту Серця (Heart Protection Study - HPS) ефективність терапії Зокором[®] була продемонстрована у пацієнтів з гіперліпідемією або без, що перебувають у групі високого ризику розвитку ІХС у зв'язку з наявністю цукрового діабету, інсульту та інших судинних захворювань. Перед початком терапії в 33 % пацієнтів рівень ЛПНЩ був нижче 116 мг/дл, 25% мали рівень ЛПНЩ від 116 мг/дл до 135 мг/дл і в 42% рівень ЛПНЩ був вище 135 мг/дл.

У даному дослідженні Зокор[®] у дозі 40 мг на добу в порівнянні із плацебо знижував загальну смертність на 13%, ризик смерті, пов'язаної з ІХС, на 18%, ризик виникнення основних коронарних ускладнень (нефатальний інфаркт міокарда або смерть, пов'язану з ІХС) на 27%, ризик виникнення необхідності оперативних втручань по відновленню коронарного кровотоку (аорто-коронарне шунтування й через шкірну транслюмінальну ангіопластику) на 30%, ризик виникнення необхідності відновлення периферичного кровотоку та інших видів некоронарної ревазуляризації на 16%, ризик розвитку інсульту на 25%. Частота госпіталізацій із приводу серцевої недостатності знижувалася на 17%. Ризик розвитку основних коронарних і судинних ускладнень знижувався на 25% у пацієнтів з ІХС або без її, включаючи хворих із цукровим діабетом, захворюваннями периферичних судин і цереброваскулярною патологією. У хворих із цукровим діабетом Зокор[®] на 21% знижував ризик розвитку судинних ускладнень, включаючи операції по відновленню периферичного кровотоку, ампутації нижніх кінцівок та виникнення трофічних виразок. Зокор[®] за даними коронарної ангіографії сповільнював прогресування коронарного атеросклерозу та появу як нових ділянок атеросклерозу, так і нових тотальних оклюзій, тоді як у пацієнтів, що отримували стандартну терапію, спостерігалася неухильне прогресування атеросклерозу коронарних артерій.

Аналіз підгруп із двох досліджень, у які було включено 147 пацієнтів з гіперхолестеринемією (гіперліпідемія IV типу по класифікації Фредриксона) показав, що в групі Зокору[®], що приймався в дозі 20-80 мг на добу, рівень тригліцеридів знижувався на 21-39% (у групі плацебо - на 11-13%), холестерину ЛПНЩ на 23-35% (у групі плацебо - на 1-3%), всіх типів ліпопротеїнів, крім ЛПВЩ, на 26-43% (у групі плацебо - на 1-3%), а рівень холестерину ЛПВЩ підвищувався на 9-14% (у групі плацебо - на 3%).

В 7 пацієнтів з дисбеталіпопротеїнемією (гіперліпідемія III типу по класифікації Фредриксона), Зокор[®] у дозі 80 мг/день зменшував рівень холестерину ЛПНЩ, включаючи холестерин ЛППЩ на 51% (у групі плацебо - на 8%), а рівень холестерину ЛПДНЩ і ЛППЩ на 60% (у групі плацебо - на 4%).

Фармакокінетика

Метаболізм. Головними активними метаболітами симвастатину в плазмі крові є бетагідроксіацид і його 6-гідрокси, 6-гідроксиметил і 6-ексометилен похідні. Максимальна концентрація метаболітів симвастатину в плазмі крові досягається через 1,3 - 2,4 години після однократного прийому. Є дані про досягнення максимальної концентрації симвастатину та його метаболітів у період до 4 годин і її повільне зниження через 12 годин приблизно на 10%. При прийомі симвастатину в рекомендованих терапевтичних дозах (5-80 мг на добу) зберігається лінійний характер профілю AUC (площі під кривою до концентрації - час) активних метаболітів у загальному кровотоці. Лінійна залежність зберігається при підвищенні дози до 120 мг. Симвастатин є неактивним лактоном, що легко гідролізується, перетворюючись на Я-гідроксикислоту, L-654,969, потужний інгібітор ГМГ-Коа редуктази. У плазмі крові представлений метаболіт L-654,969 і ще 4 активних метаболіти. Інгібування ГМГ-Коа редуктази лежить в основі всіх фармакокінетичних досліджень метаболітів Я-гідроксикислоти (активних інгібіторів). І ті, і інші визначаються в плазмі крові при призначенні симвастатину.

Усмоктуванню піддається близько 85% прийнятої усередину дози симвастатину.

Розподіл. Після прийому усередину в печінці визначаються більш високі концентрації симвастатину, ніж в інших тканинах. Зміст активної форми симвастатину L-654,969 у системному кровотоці становить менш 5% від прийнятої усередину дози, 95% від цієї кількості перебуває у пов'язаному з білками стані. Результатом активного метаболізму симвастатину в печінці (більше 60% у чоловіків) є його низький зміст у загальному кровотоці. Можливість проникнення симвастатину через гематоенцефалічний бар'єр і гематоплацентарний бар'єр не вивчений.

Виведення. При першому проходженні через печінковий кровоток симвастатин метаболізується з наступним виведенням препарату і його метаболітів з жовчю. У дослідженні 100 мг препарату призначалося в капсулах (5 x 20 мг), мічений симвастатин C14 накопичувався в крові, сечі й фекаліях. Близько 60% міченого препарату було виявлено в калових масах і всього близько 13% - у сечі. Коефіцієнт варіації AUC у загальному кровотоці не залежить від дози симвастатину. У даному дослідженні пацієнти приймали усередину таблетки симвастатину в дозах 5, 10, 20, 60, 90 і 120 мг. Прийом їжі (у рамках стандартної гіпохолестеринової дієти) відразу після прийому симвастатину не порушує фармакокінетичного профілю препарату. Фармакокінетичні показники при прийомі разової дози та тривалому лікуванні симвастатином показують, що симвастатин не накопичується в тканинах при тривалому лікуванні. Максимальна концентрація інгібіторів у плазмі крові досягається протягом 1,3-2,4 годин після прийому препарату. У дослідженні пацієнтів з важкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менш 30 мл/хв) після прийому однієї дози препарату концентрації інгібіторів ГМГ-Коа редуктази в плазмі крові були приблизно в 2 рази вище, ніж у здорових добровольців.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетка, вкрита оболонкою, рожевого кольору, овальної форми таблетки. З одного боку видавлений напис MSD 749, з іншого – гладенькі.

Термін придатності.

2 роки.

Не можна використовувати препарат після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі нижче 30С.

Упаковка.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

ЗАТВЕРДЖЕНО Сторінка 10 з 10. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України
Блістер, що містить 14 таблеток. Картонна коробка, що містить 1 або 2 блістери.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Мерк Шарп і Доум Б.В./ Merk Sharp & Dohme B.V.

Місцезнаходження.

Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди /
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands