

ІНСТРУКЦІЯ**для медичного застосування препарату:****ЗОКОР®
(ZOCOR®)****Склад.***Діюча речовина:* simvastatin;

1 таблетка містить симвастатину 10 мг, 20мг;

допоміжні речовини: бутилгідроксіанізол (Е 320), кислота аскорбінова, кислота лимонна моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат, лактози моногідрат;*оболонка таблетки:* гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (Е 171), тальк, оксид заліза жовтий (Е 172), 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® застосовується у пацієнтів 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® 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 виконання процедур коронарної реваскуляризації (включаючи, аортокоронарне шунтування і черезшкірну транслюмінальну коронарну ангіопластику);

зниженню ризику розвитку інсульту;

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

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

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

ПАЦІЄНТИ З ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ

Зокор® застосовують як доповнення до дієти для зниження підвищеного рівня загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів, аполіпопротеїну В (апо В), а також для підвищення холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією, включаючи гетерозиготну сімейну гіперхолестеринемію (гіперліпідемія типу Іа за класифікацією Фредриксона), або змішаної гіперхолестеринемією (гіперліпідемія типу ІІв за класифікацією Фредриксона), коли

застосування однієї тільки дієти та інших немедикаментозних методів лікування недостатньо. Таким чином, Зокор[®] знижує співвідношення холестерин ЛПНЩ/холестерин ЛПВЩ, співвідношення загальний холестерин/холестерин ЛПВЩ.

Зокор[®] показаний для лікування хворих на гіпертригліцеридемію (гіперліпідемія IV типу за класифікацією Фредриксона).

Зокор[®] показаний для лікування пацієнтів з первинною дисбеталіпопротеїнемією (гіперліпідемія III типу за класифікацією Фредриксона).

Зокор[®] 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[®] застосовують як доповнення до дієти для зниження підвищеного рівня загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів, аполіпопротеїну В у підлітків (хлопчиків та дівчат, в яких щонайменше 1 рік як почалися менструації) 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 5 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[®] у 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[®] пацієнту слід призначити стандартну гіпохолестеринову дієту, яка має тривати протягом усього курсу лікування.

Звичайно початкова доза становить 20 мг на добу, яка призначається одноразово, ввечері. Для пацієнтів, яким необхідне значне (більше, як на 45%) зниження рівня ЛПНЩ, початкова доза може становити 40 мг один раз на добу, ввечері. Пацієнтам з легкою або помірною гіперхолестеринемією можна призначати Зокор[®] у початковій дозі 10 мг. Підбір 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[®] рекомендований у дозі 40 мг на добу, що використовується одноразово, ввечері, або 80 мг на добу за 3 прийоми: 20 мг вранці, 20 мг вдень і 40 мг ввечері. Таким пацієнтам Зокор[®] призначають як доповнення до іншого лікування, що знижує рівень холестерину (наприклад, ЛПНЩ плазмаферез) або без іншого лікування, якщо воно недоступне.

СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ

Зокор® 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 разом із 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 (див. розділи "Особливості застосування", підрозділ *Міопатія/Рабдоміоліз* і "Взаємодія з іншими лікарськими засобами").

ДОЗУВАННЯ ПРИ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Оскільки Зокор® виводиться нирками у невеликій кількості, немає необхідності зміни 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 їх з обережністю.

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

Звичайно початкова рекомендована доза становить 10 мг на добу ввечері. Рекомендовано приймати 10 – 40 мг на добу; максимальна рекомендована доза становить 40 мг на добу. Дозу слід підбирати індивідуально згідно з рекомендованим лікуванням.

Побічні реакції.

Загалом Зокор® добре переноситься.

Під час контрольованих клінічних випробувань, що передували надходженню препарату у продаж, більше, як у 1 % випадків спостерігали такі побічні прояви, що розглядались дослідниками як такі, що, можливо, 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 висипання, 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 і годування груддю.

Зокор® протипоказаний вагітним жінкам.

Атеросклероз є хронічним процесом, і припинення прийому ліпідознижуючих засобів під час вагітності не повинно значно впливати на результати довготривалого лікування первинної гіперхолестеринемії. Більше того, холестерин та інші продукти 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[®], здатні знижувати синтез холестерину і, можливо, інших продуктів циклу біосинтезу холестерину, призначення Зокору[®] може завдати шкоди плоду.

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

Застосування при лактації

Залишається невідомим, чи виділяється симвастатин або його метаболіти в молоко матері. Оскільки значна кількість ліків зазнає екскреції в материнське молоко, а також через великий ризик побічних проявів, жінкам, які приймають Зокор[®], слід утриматись від годування груддю (див. "Протипоказання").

Діти.

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

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.

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 у 10 разів вище верхньої границі 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, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази та нефазодон, особливо у сполученні з високими дозами симвастатину (див. "Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій").

Гемфіброзил та інші фібрати (крім фенофібрату), особливо у поєднанні з високими дозами симвастатина (див. "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 поєднанні з високими дозами симвастатину (див. "Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій").

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

Дилтіазем. У пацієнтів, котрі одержують дилтіазем одночасно із симвастатином у дозі 80 мг на добу ризик розвитку міопатії збільшується та становить приблизно 1 %. Ризик розвитку міопатії ц пацієнтів, які отримують 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. "Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій").

Ніацин (≥ 1 г/доба).

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

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

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

Заходи щодо зниження ризику розвитку міопатії/рабдоміолізу:

1. Варто уникати одночасного прийому симвастатину з такими препаратами: ітраконазол, кетоконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ- протеази та нефазодон. Якщо терапію перерахованими препаратами неможливо відмінити, варто зупинити терапію симвастатином на час приймання даних препаратів. Супутній прийом кожного з перерахованих інгібіторів СУРЗА4 повинен бути виключений, якщо переваги комбінованої терапії не перевищують можливого ризику.
2. Доза симвастатину не повинна перевищувати 10 мг на добу для пацієнтів, які приймають циклоспорин, даназол або гемфіброзил, інші фібрати (крім фенофібрату), або ліпідознижуючі дози (≥ 1 г/доба) ніацину (нікотинової кислоти). Варто уникати одночасного призначення симвастатину з даними препаратами, якщо переваги від впливу на рівень ліпідів не перевищують ризик призначення лікарських комбінацій. Додавання фібратів або ніацину до терапії симвастатином, як правило, забезпечує невелике додаткове зниження концентрації ЛПНП, однак може бути також досягнуте додаткове зниження рівня ТГ і підвищення концентрації ЛПВП.
3. Дози симвастатину для пацієнтів, які отримують аміодарон або верапаміл, не повинні перевищувати 20 мг на добу. Застосування симвастатину в дозах понад 20 мг на добу разом з аміодароном або верапамілом не рекомендується, якщо тільки переваги від використання такої комбінації не перевищують потенційного ризику розвитку міопатії.
4. Пацієнти, які приймають фузидинову кислоту разом з симвастатином мають перебувати під ретельним спостереженням. Слід мати на увазі можливість зупинення лікування симвастатином під час приймання фузидинової кислоти.
5. Усі пацієнти, що починають терапію симвастатином, а також пацієнти, котрим необхідно збільшити дозу препарату, повинні бути попереджені про можливість виникнення міопатії та необхідність негайного звернення до лікаря у випадку виникнення будь-яких болів неясного характеру, хворобливості у м'язах або м'язової слабкості. Терапія симвастатином повинна бути негайно припинена, якщо міопатія діагностована або передбачається. Наявність перерахованих вище симптомів та/або більш, ніж 10-кратне в порівнянні з верхньою границею норми підвищення рівня креатинфосфокінази вказують на наявність міопатії. У більшості випадків після негайного припинення приймання симвастатину симптоми міопатії зникають, а рівень креатинфосфокінази знижується. На початку терапії симвастатином або при підвищенні доз препарату доцільно проводити періодичне визначення рівня креатинфосфокінази, однак немає достовірних даних про те, що такий моніторинг здатний запобігти розвитку міопатії.
6. Багато пацієнтів, у яких розвинувся рабдоміоліз під час терапії симвастатином, мали ускладнений анамнез, у тому числі страждали на ниркову недостатність, як правило, внаслідок довготривалого цукрового діабету. Такі пацієнти вимагають якнайретельнішого спостереження. Терапія

симвастатином повинна бути тимчасово припинена у пацієнтів за кілька днів до виконання великих оперативних втручань, а також у післяопераційному періоді.

Вплив на печінку

У клінічних дослідженнях у деяких дорослих пацієнтів, які одержували симвастатин, відзначалося стійке підвищення рівня печінкових ферментів (понад 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 симвастатину до 80 мг на добу, функціональні печінкові проби варто проводити до початку титрації, потім через 3 місяці після досягнення дози 80 мг на добу, після чого періодично повторювати (наприклад, 1 раз у півроку) протягом усього першого року лікування. Особливу увагу варто приділяти пацієнтам, у яких підвищений рівень сироваткових трансаміназ. Цим пацієнтам контроль функції печінки повинен проводитися вчасно на початку лікування та частіше 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 (менше як у 3 рази вище верхньої границі норми) збільшення активності сироваткових трансаміназ. Ці зміни з'являлися незабаром після початку лікування, часто мали мінущий 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 загалом. 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 керувати машиною та працювати з технікою.

Немає даних.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Симвастатин метаболізується СYP3A4, однак, не має інгібуючої активності 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 таких засобів належать:

ітраконазол, кетоконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази, нефазодон (див. розділ "Особливості застосування").

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

Інші гіполіпідемічні засоби, здатні спричиняти розвиток міопатії.

Ризик розвитку міопатії підвищується при поєднаному призначенні інших гіполіпідемічних препаратів, які не є потужними інгібіторами СУР3А4, але здатні спричиняти міопатію в умовах монотерапії.

Такими препаратами є:

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 зростає при спільному прийомі аміодарону або верапамілу з високими дозами симвастатину (див. розділ "Особливості застосування").

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

Фузидинова кислота: пацієнти, які 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: протромбіновий час (Міжнародне Нормалізоване Відношення - МНО) зростає в здорових добровольців від 1,7 до 1,8 і у пацієнтів з гіперхолестеринемією від 2,6 до 3,4. У пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти, протромбіновий час або МНО повинні визначатися до початку терапії симвастатином, а також досить часто на початку лікування. Як тільки досягається стабільний рівень показника протромбінового часу або МНО, його подальший контроль варто проводити з інтервалами, що рекомендуються для пацієнтів, котрі одержують терапію антикоагулянтами. При зміні дозування або припиненні прийомання симвастатину також варто проводити контроль протромбінового часу або МНО за вищевикладеною схемою. Терапія симвастатином не спричиняє змін протромбінового часу та ризику кровотеч у пацієнтів, які не приймали антикоагулянти.

Інші види взаємодії.

Сік грейпфрута містить один або більше компонентів, які інгібують СУР3А4 і можуть підвищити концентрацію в плазмі крові препаратів, що метаболізуються СУР3А4. Збільшення активності інгібіторів ГМГ -Коа- редукази після вживання 250 мл соку в день є максимальним, становить приблизно 13 % і не має клінічного значення. Однак споживання великої кількості соку (більше 1 літра на день) при прийомі симвастатину значно підвищують рівень інгібуючої активності у відношенні ГМГ - Коа-редуктази в плазмі крові. Через це необхідно уникати споживання великої кількості соку грейпфрута (див. розділ "Особливості застосування").

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Після прийому внутрішньо симвастатин, що є неактивним лактоном, гідролізується з утворенням відповідного бета-гідроксикислотного похідного, що є основним метаболітом і має високу інгібуючу активність щодо ГМГ - Коа (метилглутарил-коензим А) редукази, ферменту, що каталізує початкову та найбільш значущу стадію біосинтезу холестерину. Клінічні дослідження показали ефективність Зокору® відносно зниження рівнів загального холестерину в плазмі крові, ліпопротеїнів низкої 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 приймання препарату, максимальний - через 4-6 тижнів після початку лікування. Ефект зберігається при продовженні терапії. При припиненні приймання симвастатину загальний вміст холестерину вертається до вихідного рівня, що був до початку лікування.

Активний метаболіт симвастатину є специфічним інгібітором ГМГ-Коа-редуктази, ферменту, що каталізує реакцію утворення мевалонату із ГМГ-Коа. Оскільки конверсія ГМГ-Коа в мевалонат являє собою ранній етап біосинтезу холестерину, вважається, що застосування Зокору® не повинне спричиняти 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 Симвастатину на Вживаність (4S), вплив терапії Зокором® 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). У даному багатоцентровому, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебоконтрольованому дослідженні 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 черезшкірна 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 20536 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 у 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 з приводу серцевої недостатності знижувалася на 17 %. Ризик розвитку основних коронарних і судинних ускладнень знижувався на 25% у пацієнтів з ІХС або без неї, 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. В іншому багатоцентровому, плацебоконтрольованому дослідженні за участю 404 пацієнтів Зокор®, за даними коронарної ангіографії, сповільнював прогресування коронарного атеросклерозу та появу як нових ділянок атеросклерозу, так і нових тотальних оклюзій, тоді як у пацієнтів, які отримували стандартну терапію, спостерігалася неухильне прогресування атеросклерозу коронарних артерій.

Аналіз підгруп із двох досліджень, у які було включено 147 пацієнтів з гіперхолестеринемією (гіперліпідемія ІV типу за класифікацією 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 %), усіх 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 %).

У 7 пацієнтів з дисбеталіпопротеїнемією (гіперліпідемія ІІІ типу за класифікацією 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 год 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 приблизно 85 % прийнятої внутрішньо дози симвастатину.

Розподіл. Після прийому внутрішньо в печінці визначаються вищі концентрації симвастатину, ніж в інших тканинах. Зміст активної форми симвастатину L-654,969 у системному кровотоці становить менше 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 вміст 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. Приблизно 60 % міченого препарату було виявлено в калових масах і всього майже 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 год після прийому препарату. У дослідженні пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 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:

10 мг – світло-рожеві (персикового кольору) овальні таблетки, вкриті оболонкою. З одного боку тиснений напис MSD 735;

20 мг – світло-коричневого кольору овальні таблетки, вкриті оболонкою. З одного боку тиснений напис MSD 740.

Термін придатності.

2 роки.

Не можна використовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

Блістер, що містить 14 таблеток. Картонна коробка, що містить 1 або 2 блістери.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

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

Місцезнаходження.

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