

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ВАЗОСТАТ-ЗДОРОВ'Я
(Vasostat-Zdorovyе)

Склад:

діюча речовина: simvastatin;

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

допоміжні речовини:

для таблеток 10 мг та 20 мг – бутилгідроксіанізол (Е 320); кислота аскорбінова; кислота лимонна, моногідрат; целактоза (суміш лактози моногідрату та целюлози порошкоподібної (75:25); кремнію діоксид колоїдний безводний; крохмаль картопляний; магнію стеарат; гіпромелоза; кандурин (срібний блиск); барвник «Сепісперс сухий жовтий R»; макрогол 4000; титану діоксид (Е 171);

для таблеток 40 мг – бутилгідроксіанізол (Е 320); кислота аскорбінова; кислота лимонна, моногідрат; лактози моногідрат; магнію стеарат; гіпромелоза; целюлоза мікрокристалічна; коповідон; натрію кроскармелоза; кандурин (срібний блиск); барвник «Сепісперс сухий жовтий R»; макрогол 4000; титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні препарати. Інгібітори ГМГ КоА-редуктази. Симвастатин. Код АТС С10А А01.

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

Вазостат-Здоров'я застосовують пацієнтам з високим ризиком розвитку ІХС (за наявності гіперліпідемії або без неї), наприклад, хворим на цукровий діабет, пацієнтам з інсультом чи іншими цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі, пацієнтам із захворюваннями периферичних судин або пацієнтам з ішемічною хворобою серця.

Вазостат-Здоров'я 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 Вазостат-Здоров'я знижує ризик розвитку периферичних судинних ускладнень (проведення операцій реваскуляризації, ампутація нижніх кінцівок, виникнення трофічних виразок).

У пацієнтів з ІХС та гіперхолестеринемією Вазостат-Здоров'я сповільнює розвиток коронарного атеросклерозу, включаючи зниження частоти розвитку нових ускладнень.

ПАЦІЄНТИ З ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ

Вазостат-Здоров'я застосовують як доповнення до дієти для зниження підвищеного рівня

загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів, аполіпопротеїну В (апо В), а також для підвищення холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією, включаючи гетерозиготну сімейну гіперхолестеринемію (гіперліпідемія типу Іа за класифікацією Фредриксона), або у пацієнтів зі змішаною гіперхолестеринемією (гіперліпідемія типу Іб за класифікацією Фредриксона), коли застосування однієї тільки дієти та інших немедикаментозних методів лікування недостатньо. Таким чином, Вазостат-Здоров'я знижує співвідношення холестерин ЛПНЩ/холестерин ЛПВЩ, співвідношення загальний холестерин/холестерин ЛПВЩ.

Вазостат-Здоров'я показаний для лікування хворих на гіпертригліцеридемію (гіперліпідемія ІV типу за класифікацією Фредриксона).

Вазостат-Здоров'я показаний для лікування пацієнтів із первинною дисбеталіпопротеїнемією (гіперліпідемія ІІІ типу за класифікацією Фредриксона).

Вазостат-Здоров'я 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.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до компонентів препарату.
- Захворювання печінки гострій стадії або незрозуміле і стійке підвищення рівнів трансаміназ сироватки.
- Вагітність і період годування груддю.
- Дитячий вік до 18 років.

Спосіб застосування та дози.

Добові дози Вазостату-Здоров'я – від 5 до 80 мг – слід застосовувати 1 раз на добу, ввечері. Під час підбору дози препарату 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 ІХС АБО ВИСОКИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Стандартна початкова доза Вазостату-Здоров'я 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 ІХС – становить 40 мг на добу одноразово, ввечері. Медикаментозну терапію можна розпочинати одночасно із застосуванням дієти та лікувальної фізкультури.

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

До початку лікування Вазостатом-Здоров'я пацієнту слід призначити стандартну гіпохолестеринову дієту, яка має тривати протягом усього курсу лікування.

Зазвичай початкова доза препарату становить 20 мг на добу, яку призначають 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 Вазостат-Здоров'я у початковій дозі 10 мг. Підбір доз, за необхідності, слід здійснювати як при ІХС.

ПАЦІЄНТИ З ГОМОЗИГОТНОЮ СІМЕЙНОЮ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЄЮ

Вазостат-Здоров'я рекомендований у дозі 40 мг на добу, яку застосовують одноразово, ввечері, або 80 мг на добу за 3 прийоми: 20 мг - вранці, 20 мг - вдень і 40 мг - ввечері. Таким пацієнтам Вазостат-Здоров'я призначають як доповнення до іншого лікування, що знижує рівень холестерину (наприклад, ЛПНЩ-плазмаферез), або без іншого лікування, якщо воно недоступне.

СУПУТНЯ ТЕРАПІЯ

Вазостат-Здоров'я ефективний у вигляді монотерапії, а також у поєднанні із секвестрантами жовчних кислот.

Для пацієнтів, які застосовують циклоспорин, гемфіброзил або інші фібрати, або ліпідознижувальні дози (≥ 1 г/добу) ніацину разом із Вазостатом-Здоров'я, максимальна рекомендована доза Вазостату-Здоров'я становить 10 мг на добу. Для пацієнтів, які одночасно з препаратом Вазостат-Здоров'я приймають аміодарон чи верапаміл, добова доза Вазостату-Здоров'я не повинна перевищувати 20 мг (див. розділи "Особливості застосування", "Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій").

ДОЗУВАННЯ ПРИ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Оскільки Вазостат-Здоров'я виводиться нирками у невеликій кількості, немає необхідності змінювати дозування для хворих із 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 його з обережністю.

Побічні реакції.

З боку травної системи: біль у животі, запор, метеоризм, нудота, діарея, диспепсія, панкреатит, блювання, гепатит, жовтяниця; можливе виражене та стійке підвищення активності печінкових трансаміназ, яке більше ніж у 3 рази перевищує верхню межу норми, гаммаглутамілтранспептидази, а також лужної фосфатази (ЛФ); дуже рідко – печінкова недостатність. Є повідомлення про підвищення рівнів сироваткової креатинінкінази скелетно-м'язового походження.

З боку центральної і периферичної нервової системи: головний біль, запаморочення, м'язові судоми, парестезії, периферична нейропатія, порушення пам'яті, безсоння.

Алергічні реакції: ангіоневротичний набряк, рідко – вовчакоподібний синдром, ревматична поліміалгія, васкуліт, тромбоцитопенія, еозинофілія, збільшення ШОЕ, артрит, кропив'янка, фотосенсибілізація, пропасниця, гіперемія шкіри, задишка, дерматоміозит, припливи крові до обличчя.

Дерматологічні реакції: шкірні висипання, свербіж, алопеція.

Інше: астенія, артралгія, міалгія, анемія, нездужання, рабдоміоліз; в окремих випадках – міопатія.

Передозування. Повідомлялося про декілька випадки передозування препаратами симвастатину, при цьому в жодного з пацієнтів не виявлено будь-яких специфічних симптомів.

Лікування при передозуванні: промивання шлунка, прийом активованого вугілля; контроль життєвоважливих функцій організму, у тому числі функції нирок та печінки, а також рівня креатинфосфокінази (КФК) у сироватці крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Вазостат-Здоров'я протипоказаний під час вагітності та у період годування груддю. Жінки дітородного віку, які приймають препарати симвастатину, повинні уникати зачаття.

Якщо у процесі лікування діагностується вагітність, застосування препарату необхідно припинити, а жінку слід попередити про можливу небезпеку для плода.

Діти. Препарат протипоказаний дітям віком до 18 років.

Особливості застосування.***Міопатія/рабдоміоліз***

Симвастатин, як і інші інгібітори ГМГ КоА-редуктази, може спричинити міопатію, що проявляється у вигляді м'язового болю, хворобливості або у вигляді загальної слабкості та супроводжується зростанням активності КФК більше 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 в плазмі крові. Як і у випадку з іншими інгібіторами ГМГ КоА-редуктази, ризик 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 та

0,53 % у пацієнтів, які застосовували симвастатин у дозі 80 мг/добу.

Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу при терапії симвастатином підвищується при супутньому застосуванні таких препаратів:

потужні інгібітори СYP3A4: ітраконазол, кетоконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази та нефазодон, особливо у поєднанні з високими дозами симвастатину;

гемфіброзил та інші фібрати (крім фенофібрату), особливо у поєднанні з високими дозами симвастатину (немає доказів того, що при призначенні симвастатину одночасно з фенофібратом ризик розвитку міопатії перевищує сумарний ризик, створюваний застосуванням кожного з цих препаратів);

циклоспорин або даназол у поєднанні з високими дозами симвастатину;

аміодарон або верапаміл у поєднанні з високими дозами симвастатину.

У пацієнтів, які одержують дилтіазем одночасно із симвастатином у дозі 80 мг на добу, ризик розвитку міопатії збільшується та становить приблизно 1 %. Ризик розвитку міопатії у пацієнтів, які отримують дилтіазем одночасно із симвастатином у дозі 40 мг на добу, приблизно дорівнює ризику при прийомі симвастатину в дозі 40 мг на добу без супутнього застосування дилтіазему.

Ніацин (≥ 1 г/добу).

Пацієнти, котрі отримують фузидинову кислоту одночасно із симвастатином, можуть мати підвищений ризик розвитку міопатії.

Заходи щодо зниження ризику розвитку міопатії/рабдоміолізу:

1. Слід уникати одночасного застосування симвастатину з такими препаратами: ітраконазол, кетоконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази та нефазодон. Якщо терапію перерахованими препаратами неможливо відмінити, необхідно припинити терапію симвастатином на час застосування даних препаратів. Супутнє застосування кожного з перерахованих інгібіторів СYP3A4 має бути виключене, 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 ліпідознижувальні дози (≥ 1 г/добу) ніацину (нікотинової кислоти). Слід 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 ЛПНЩ, однак може бути також досягнуте додаткове зниження рівня тригліцеридів і підвищення концентрації ЛПВЩ.

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 застосування такої комбінації не перевищують потенційного ризику розвитку міопатії.

4. Пацієнти, які приймають фузидинову кислоту разом із симвастатином, мають перебувати під ретельним спостереженням. Слід мати на увазі можливість припинення лікування симвастатином під час застосування фузидинової кислоти.

5. Усі пацієнти, які розпочинають 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-якого болю неясного характеру, болючості у м'язах або м'язової слабкості. Терапію симвастатином слід негайно припинити, якщо міопатія діагностована або передбачається. Наявність перерахованих вище симптомів та/або підвищення рівня КФК більш ніж у 10 разів, порівняно з верхньою межею норми, вказує на наявність міопатії. У більшості випадків після раптового припинення прийому симвастатину симптоми міопатії зникають, а рівень КФК знижується. На початку терапії симвастатином або при підвищенні доз

препарату доцільно проводити періодичне визначення рівня КФК, 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 деяких дорослих пацієнтів, які одержували симвастатин, спостерігалось стійке підвищення рівня печінкових ферментів (більш ніж у 3 рази вище верхньої межі норми). При відміні препарату активність трансаміназ зазвичай поступово повертається до вихідного рівня. Підвищення рівня трансаміназ не супроводжується 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, усім пацієнтам рекомендується проводити функціональні печінкові проби. Пацієнтам, яким планується підвищити дозу симвастатину до 80 мг на добу, функціональні печінкові проби слід 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 необхідно приділяти пацієнтам, у яких підвищений рівень сироваткових трансаміназ. Цим пацієнтам контроль функції печінки слід проводити вчасно на початку лікування, надалі – частіше. У тих випадках, коли рівень трансаміназ зростає, особливо при стійкому перевищенні в 3 рази верхньої межі норми, препарат слід відмінити.

При лікуванні симвастатином, як і іншими гіполіпідемічними засобами, спостерігалось помірне (менш ніж 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 будь-якими симптомами та не вимагали відміни терапії.

Офтальмологічне обстеження

При 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 літнього віку

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

Оскільки препарат містить лактозу, його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Враховуючи ймовірність виникнення побічних реакцій з боку центральної та периферичної нервової системи, таких як запаморочення та судоми, слід утримуватися від керування автомобілем або роботи зі складною технікою.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. 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"). Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу зростає при поєднаному призначенні *циклоспорину* або *даназолу* з високими дозами симвастатину. Ризик розвитку міопатії підвищується при спільному призначенні *інших гіполіпідемічних препаратів*, які не є потужними інгібіторами СYP3A4, але здатні спричинити міопатію в умовах монотерапії (див.

розділ "Особливості застосування"). Такими препаратами є:

гемфіброзил та інші фібрати, особливо у поєднанні з високими дозами симвастатину (крім фенофібрату, при комбінованому прийомі якого із симвастатином ризик виникнення міопатії не перевищує такий при монотерапії кожним із препаратів окремо), а також *ніацин* (нікотинова кислота) у дозі ≥ 1 г на добу;

аміодарон і верапаміл – у поєднанні з високими дозами симвастатину;

дилтіазем – одночасно із симвастатином у дозі 80 мг;

фузидинова кислота: існує ймовірність ризику розвитку міопатії.

Інші лікарські взаємодії.

Похідні кумарину. Симвастатин у дозі 20-40 мг на добу незначно потенціює ефект кумаринових антикоагулянтів: протромбіновий час (Міжнародне Нормалізоване Відношення МНВ) зростає у здорових добровольців з 1,7 до 1,8 і у пацієнтів з гіперхолестеринемією – з 2,6 до 3,4.

У пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти, протромбіновий час або МНВ повинні визначатися до початку терапії симвастатином, а також досить часто - на початку лікування. Як тільки досягається стабільний рівень показника протромбінового часу або МНВ, його подальший контроль слід проводити з інтервалами, що рекомендуються для пацієнтів, котрі одержують терапію антикоагулянтами. При зміні дозування або припиненні застосування симвастатину також слід проводити контроль протромбінового часу або МНВ за вищевикладеною схемою. Терапія симвастатином не спричиняє змін протромбінового часу та ризику кровотеч у пацієнтів, які не приймали антикоагулянти.

Інші види взаємодій.

Сік грейпфрута 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 на день є максимальним, становить приблизно 13 % і не має клінічного значення. Однак споживання великої кількості соку (більше 1 літра на день) при застосуванні симвастатину значно підвищує рівень інгібуючої активності щодо ГМГ КоА-редуктази у плазмі крові. Через це необхідно уникати споживання великої кількості соку грейпфрута.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Препарат коригує ліпідний обмін, являючи собою проліки. При пероральному прийомі гідролізується з утворенням активного метаболіту, який інгібує

3-гідрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазу (HMG-Co), фермент, що каталізує реакцію утворення мевалонату з HMG-Co. Внаслідок того, що конверсія HMG-Co у мевалонат являє собою ранній етап синтезу холестерину, застосування симвастатину не спричиняє накопичення в організмі

потенційно токсичних стеролів. Препарат знижує підвищений рівень холестерину плазми крові, концентрацію ЛПНЩ і ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), незначно збільшує вміст ЛПВЩ. У результаті збільшується співвідношення ЛПВЩ і ЛПНЩ та знижується холестерин (ЛПВЩ).

Препарат знижує концентрацію тригліцеридів. При гетерозиготній сімейній і несімейній гіперхолестеринемії, а також при змішаних гіперліпідеміях, коли основним порушенням є підвищення рівня холестерину, препарат значно знижує концентрацію загального холестерину і ЛПНЩ. Вазостат-Здоров'я активний при неефективності дієтотерапії та інших немедикаментозних методах лікування.

Тривале застосування 20-40 мг/добу у хворих на гіперхолестеринемію та ІХС знижує прогресування атеросклеротичного ураження коронарних артерій. Початок дії препарату відзначається вже через 2 тижні, максимальний терапевтичний ефект – через

4-6 тижнів після початку лікування препаратом. Дія зберігається при продовженні лікування. При припиненні терапії вміст холестерину повертається до початкового рівня.

Фармакокінетика. Препарат при пероральному застосуванні добре абсорбується зі ШКТ (близько 85 %). Концентрація препарату і його метаболітів, які утворюються, в основному, у печінці, досягає максимуму в плазмі крові через 4 години і знижується на 90 % через

12 годин. Симвастатин і продукти його біотрансформації на 95 % зв'язуються з білками плазми крові.

