

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

СИМГАЛ (SIMGAL)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: симвастатин; бутаноевої кислоти 2,2-диметил-, 1,2,3,7,8,8а-гексагідро-3,7-диметил-8-[2-(тетрагідро-4-гідрокси-6-оксо-2 Н-піран-2-іл)]-1-нафталеніл ефір, [1S-[1□, 3□, 7 , 8 (2S , 4S), 8□]];

основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 10 мг – круглі, двоопуклі таблетки в оболонці світло-рожевого кольору;

таблетки по 20 мг – круглі, двоопуклі таблетки в оболонці рожевого кольору, з розподільною рисою на одному боці;

таблетки по 40 мг – круглі, двоопуклі таблетки в оболонці темно-рожевого кольору, з розподільною рисою на одному боці;

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

допоміжні речовини: кислота аскорбінова, целюлоза мікрокристалічна, бутилгідроксіанізол, магнію стеарат, кислоти лимонної моногідрат, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований 1 500, лактози моногідрат, Opadry.

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази.

Код АТС С10АА01.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Симвастатин є інгібітором ГМГ-КоА-редуктази – ферменту, який каталізує реакцію утворення мевалонової кислоти із КоА. Інгібіція цього ензиму веде до зниження плазматичного рівня холестерину. Первинним місцем дії симвастатину є печінка. Інгібіція синтезу холестерину в печінці призводить до збільшення кількості ЛПНЩ-рецепторів (рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності) в печінці та екстрагепатальних тканинах, що, в свою чергу, веде до підвищеного катаболізму холестерину-ЛПНЩ.

Симвастатин знижує рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та аполіпопротеїну В у пацієнтів з гіперхолестеринемією. Під час проведення терапії симвастатином одночасно відбувається помірне зниження рівня тригліцеридів і помірне підвищення рівня холестерину ЛПВЩ (ліпопротеїнів високої щільності).

Фармакокінетика. Симвастатин добре абсорбується із ШКТ. При “першому проходженні” через печінку симвастатин біотрансформується з утворенням активних бета-гідроксиметаболітів, 95% з яких зв’язується з плазматичними білками. Концентрація бета-гідроксикислоти у системному кровотоці становить менше 5% від прийнятої дози. Максимальна плазматична концентрація досягається через 1-2 години після прийому.

Симвастатин є субстратом СYP3A4. Головними метаболітами є бета-гідроксикислота і чотири додаткових активних метаболіти. Після перорального застосування приблизно 13 % виводиться нирками, переважно у формі неактивних метаболітів, і 60 % з калом протягом 96 годин. Біологічний період напіввиведення бета-гідроксикислотного метаболіту становить у середньому 1,9 години, тільки 3% від прийнятої дози виводиться із сечею.

Одночасний прийом їжі не впливає на всмоктування. Лікарський засіб не кумулює в організмі після тривалого застосування. Невідомо, чи виводиться симвастатин з грудним молоком.

Показання для застосування.

- Ішемічна хвороба серця як з проявами гіперхолестеринемії, так і з нормальними рівнями

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

холестерину, для зниження ризику її ускладнень (уповільнення розвитку коронарного атеросклерозу, нефатального інфаркту міокарда, транзиторних ішемічних атак, коронарної смерті).

- Первинна гіперхолестеринемія чи змішані дисліпідемії - як доповнення до дієтотерапії, коли дієтотерапія чи інші нефармакологічні методи лікування (наприклад фізичні вправи, зменшення маси тіла) неефективні.
- Гомозиготна спадкова гіперхолестеринемія - як доповнення до дієтотерапії та інших методів лікування, спрямованих на зниження рівня ліпідів, або коли ці методи неефективні.

Спосіб застосування та дози. Діапазон доз становить 10-80 мг на добу, препарат приймають один раз на добу, ввечері. За необхідності дозу коригують рівномірно, з інтервалами не менше 4 тижнів, до максимальної дози 80 мг на добу. Доза 80 мг на добу рекомендується тільки для пацієнтів з тяжкою гіперхолестеринемією і з високим ризиком серцево-судинних ускладнень.

Гіперхолестеринемія

Початкова доза – 10-20 мг на добу, один раз, увечері. Коли потребується значне зниження ЛПНЩ (більше 45%), початкова доза може бути 20-40 мг на добу, один раз, увечері.

Гомозиготна спадкова гіперхолестеринемія

Призначають 40 мг Симгалу на добу, ввечері чи 80 мг на добу в три прийоми: 20 мг, 20 мг і вечірня доза – 40 мг.

Профілактика серцево-судинних захворювань

Ішемічна хвороба серця з високим ризиком ускладнень – рекомендується доза 20-40 мг на добу, ввечері. Медикаментозну терапію можна починати одночасно з дієтотерапією і фізичними вправами.

Комбінована терапія

При лікуванні в комбінації з лікарськими засобами, що посилюють екскрецію жовчної кислоти, Симгал необхідно приймати більше, ніж за 2 години перед або більше, ніж через 4 години після застосування цих лікарських засобів.

Дози при нирковій недостатності

Хворі з легким або середнім ступенем тяжкості ниркової недостатності не потребують коригування дози лікарського засобу, оскільки виділення нирками симвастатину незначне. У хворих з тяжким ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) лікування починається з дози, що не перевищує 10 мг на добу. Протягом усього періоду терапії такі пацієнти повинні знаходитись під контролем.

Застосування у літньому віці

Коригування дози не проводиться.

Застосування у дитячому та підлітковому віці

Ефективність і безпека застосування при лікуванні дітей до 18 років не встановлені, тому Симгал не рекомендується призначати дітям.

Побічна дія. Частота побічних явищ, які реєструвались під час клінічних досліджень і у післяреєстраційний період застосування, були класифіковані на основі оцінки частоти їх виникнення у великих, довготривалих, плацебоконтрольованих клінічних дослідженнях, включаючи дослідження „HPS” і „4S” за участі 20 536 і 4 444 пацієнтів відповідно. У дослідженні „HPS” реєструвались тільки серйозні побічні явища, наприклад міалгія, підвищення рівня трансаміназ сироватки і креатинінкінази. У дослідженні „4S” реєструвались усі зазначені нижче побічні дії. Якщо у цих дослідженнях частота побічних явищ при лікуванні симвастатином була меншою чи аналогічною частоті, яка спостерігалась у групі, що отримувала плацебо, і у звітах вказувався однаковий причинний зв'язок, то такі побічні явища класифікувались як рідкі. Частота побічної дії ранжирована так: дуже часто ($> 1/10$), часто ($1/100, <1/10$), нечасто ($1/1000, <1/100$), рідко ($1/10\ 000, <1/1000$), дуже рідко ($<1/10\ 000$), включаючи окремі повідомлення.

Порушення системи крові та лімфатичної системи

Рідко: анемія.

Порушення нервової системи

Рідко: головний біль, порушення сну, парестезія, запаморочення, периферична нейропатія.

Порушення шлунково-кишкового тракту

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

Гепатобіліарні порушення

Рідко: гепатит/жовтуха.

Шкірні прояви

Рідко: висипання, пруритус, алопеція.

Порушення скелетно-м'язові, сполучної і кістної тканин

Рідко: міопатія, рабдоміоліз, міалгія, м'язові судоми.

Загальні порушення

Рідко: астенія.

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

Лабораторні аналізи

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

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату; захворювання печінки в активній фазі чи стійке підвищення трансаміназ сироватки неясної етіології; вагітність і годування груддю; лікування інгібіторами цитохрому P450 3A4 (наприклад ітраконазолом, кетоназолом, інгібіторами ВІЛ-протеази, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином, нефазодоном), порфірія; вік до 18 років.

Передозування. В літературі є повідомлення про поодинокі випадки передозування при застосуванні симвастатину. Специфічних симптомів виявлено не було. Специфічного лікування не існує. Терапія – симптоматична. При передозуванні необхідно спровокувати блювання, застосувати активоване вугілля. Слід контролювати функції печінки і нирок, рівень креатинінкінази у сироватці крові.

Особливості застосування. Всі хворі, які починають лікування симвастатином або яким підвищують дозу, повинні бути поінформовані про ризик виникнення міопатії і про необхідність швидко повідомляти лікаря про появу болю, напруження чи слабкості у м'язах.

З обережністю слід проводити лікування хворих, схильних до рабдоміолізу. Рівень креатинінкінази (КК) слід визначати перед початком лікування у таких випадках:

- вік хворих більше 70 років;
- тяжкі інфекційні захворювання;
- тяжкі ендокринологічні захворювання, наприклад гіпотиреоз, що не піддається лікуванню;
- порушення ниркової функції;
- наявність в анамнезі спадкових м'язових порушень;
- стани, при яких існує ризик розвитку судомних нападів;
- м'язова токсичність при застосуванні статинів, але не фібратів;
- тяжкі оперативні втручання;
- зловживання алкоголем.

У таких випадках необхідно оцінити співвідношення ризик/користь. При лікуванні слід проводити клінічний нагляд за пацієнтами. Якщо рівні КК у 5 разів більше за верхню межу норми, лікування не слід починати. У випадку повернення рівнів КК до норми можна розглянути питання про початок відновлення лікування статином з призначенням найменшої дози і проведенням безпосереднього нагляду за хворим.

Лікування симвастатином слід тимчасово припинити за кілька днів до планової хірургічної операції.

Якщо лікування ітраконазолом, кетоконазолом, еритроміцином, кларитроміцином або телітроміцином неможливо уникнути, лікування симвастатином необхідно тимчасово припинити на період лікування антибіотиками.

Доза симвастатину не повинна перевищувати 10 мг на добу при одночасному застосуванні з циклоспорином, гемфіброзілом, нікотиною кислотою в дозах, які знижують рівень ліпідів (1 г на добу). Якщо клінічний ефект не буде перевищувати можливий ризик, необхідно уникати одночасного застосування симвастатину із гемфіброзілом.

З обережністю слід призначати фенофібрат у комбінації із симвастатином, оскільки фенофібрат також може спричинювати міопатію.

Необхідно уникати одночасного застосування симвастатину в дозах вище 20 мг на добу з амідароном і верапамілом, якщо очікуваний клінічний ефект не буде перевищувати потенційний ризик виникнення міопатії.

Перед і під час лікування Симгалом рекомендується проводити за клінічними показаннями тести щодо визначення функції печінки. Для хворих, яким збільшують дозу Симгалу до 80 мг, проводять додатковий тест перед початком збільшення дози, через 3 місяці після підвищення до 80 мг і після цього – періодично (наприклад 1 раз на півроку) протягом першого року лікування. Особливу увагу слід приділяти хворим, у яких спостерігаються підвищені рівні трансаміназ сироватки: їм необхідно своєчасно проводити аналіз. Якщо спостерігається тенденція до збільшення рівня трансаміназ, особливо якщо верхня межа норми збільшується більше, ніж у 3 рази, і залишається стійкою, необхідно припинити лікування симвастатином.

Як і при лікуванні іншими гіполіпідемічними засобами, при лікуванні симвастатином можливе помірне підвищення рівнів трансаміназ сироватки (менше, ніж в 3 рази від верхньої межі норми). Ці зміни спостерігаються на початку лікування, часто бувають тимчасовими, не супроводжуються будь-якими симптомами і потребують відповідного медичного контролю.

Не слід призначати Симгал хворим зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа чи порушеннями всмоктування глюкози і галактози.

Слід брати до уваги, що іноді під час лікування препаратом може виникати запаморочення. Це вимагає особливої обережності при керуванні транспортними засобами та при роботі з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. *Фармакодинамічні взаємодії.*

Взаємодія з гіполіпідемічними лікарськими засобами, які самі можуть спричинювати міопатію

Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, збільшується при застосуванні у поєднанні з фібратами і нікотиною кислотою. Одночасне застосування гемофіброзілу призводить до збільшення рівнів симвастатину у плазмі. Застосування симвастатину з фенофібратом не підтверджувало той факт, що ризик виникнення міопатії перевищує суму окремих ризиків для кожного препарату.

Симвастатин підвищує рівень дигоксину у плазмі крові.

Фармакокінетичні взаємодії

Взаємодія за участі CYP3A4

Симвастатин є субстратом цитохрому P450 3A4. Потужні інгібітори цитохрому

P450 3A4 під час лікування симвастатином збільшують ризик міопатії і рабдоміолізу. Це такі інгібітори, як ітраконазол, кетоконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІІІ-протеази, нефазодон. Застосування у сполученні з ітраконазолом призводило до більше, ніж 10-кратне збільшення дії симвастатинової кислоти (активний бета-гідроксикислотний метаболіт). Телітроміцин спричинює 11-кратне збільшення дії симвастатинової кислоти.

Тому комбінації з вищезгаданими препаратами протипоказані. Якщо ж не вдається уникнути лікування ними, терапію симвастатином слід припинити до кінця курсу.

Необхідно з обережністю застосовувати симвастатин при одночасному лікуванні менш потужними інгібіторами CYP3A4 – циклоспорином, верапамілом, дилтіаземом.

Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу збільшується при лікуванні циклоспорином у сполученні з високими дозами симвастатину, тому доза симвастатину у цьому разі не повинна перевищувати 10 мг на добу.

Гемфіброзил

Гемфіброзил збільшує АУС симвастатинової кислоти в 1,9 рази, можливо за рахунок інгібіції глюкуронідації.

Амідарон і верапаміл

Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу збільшується при лікуванні амідароном і верапамілом у сполученні з високими дозами симвастатину, тому доза симвастатину у цьому разі не повинна перевищувати 20 мг на добу, якщо клінічний ефект не буде перевищувати високий ризик виникнення міопатії і рабдоміолізу.

Дилтіазем

Доза симвастатину не повинна перевищувати 40 мг на добу при одночасному лікуванні з дилтіаземом, якщо клінічний ефект не буде перевищувати високий ризик виникнення міопатії і рабдоміолізу.

Грейпфрутовий сік

При лікуванні симвастатином слід уникати вживання грейпфрутового соку, оскільки він є інгібітором цитохрому Р450 3А4.

Пероральні антикоагулянти

Клінічні дослідження показали, що симвастатин у дозі 20-40 мг на добу помірно збільшував ефект кумаринових антикоагулянтів. У хворих, які лікуються кумариновими антикоагулянтами, протромбіновий час слід визначати перед початком лікування симвастатином і досить часто – на початку лікування, щоб упевнитись у відсутності значущої зміни протромбінового часу. Після досягнення стабілізації показника його можна контролювати через періоди, які звичайно рекомендуються для хворих, що лікуються кумариновими антикоагулянтами. При зміні дози симвастатину чи при припиненні лікування ним необхідне повторне проведення зазначеної процедури.

Симвастатин не має інгібуючого ефекту на цитохром Р450 3А4, тому вважається, що симвастатин не змінює концентрацію речовин, які метаболізуються за участі цитохрому Р450 3А4.

При одночасному застосуванні з дигоксином підвищується рівень дигоксину в сироватці крові.

Умови та термін зберігання. Зберігати при температурі до 25 °С в недоступному для дітей місці.

Термін придатності – 4 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

По 28 таблеток у поліпропіленовому флаконі, в картонній пачці.

Виробник. АЙВЕКС Фармасьютикалз с.р.о.

Адреса. Вул. Остравска 29, 74770 Опава-Комаров, Чеська Республіка.