ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
Вабадин 20 мг
Vabadin 20 mg

Склад.
Діюча речовина: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 20 мг симвастатину;
допоміжні речовини: ядро таблетки: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, бутилгідроксианізол, кислота аскорбінова, кислота лимонна, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат; оболонка: гідроксиметилцелюлоза, заліза оксид червоний, заліза оксид жовтий, триетилцитрат, титану діоксид, тальк, повідон К-30.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ КоА-редуктази. Код АТС С10А А01.

Клінічні характеристики.
Показання. Гіперхолестеринемія. Змішана дисліпідемія. Гомозиготна, сімейна гіперхолестеринемія. Вторинна профілактика захворювань серцево-судинної системи спричинених атеросклерозом. Цукровий діабет із нормальним чи підвищеним рівнем холестерину.

Протипоказання. Гіперчутливість до симвастатину або допоміжних речовин. Захворювання печінки в активній фазі або нез'ясоване стійке підвищення рівня трансаміназ крові. Вагітність і годування груддю. Одночасне призначення сильнодіючих інгібіторів ізоензиму CYP3A4, наприклад, ітраконазолу, кетоконазолу, інгібітори ВІЛ протеази, еритроміцину, кларитроміцину, телітроміцину і нефазодону.

Спосіб застосування та дози. Діапазон дозування становить 5-80 мг на добу. Препарат призначають перорально 1 раз на добу у вечірній час. За необхідності підвищення дози слід дотримуватись інтервалів не менше 4 тижнів між підвищенням дози до досягнення максимальної дози 80 мг на добу, що призначається також 1 раз на добу ввечері. Призначення дози 80 мг рекомендується тільки пацієнтам із тяжкою гіперхолестеринемією і високим ризиком серцево-судинних ускладнень. Гіперхолестеринемія. Хворі мають дотримуватись стандартної холестеринзнижувальної дієти під час застосування препарату Вабадин 20 мг. Звичайна доза препарату становить 10-20 мг на добу, яка приймається 1 раз на добу увечері. Для хворих, які потребують зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) більше 45 %, початкова доза може становити 20-40 мг на добу. Збільшення дози проводиться за вказівкою, що наведена вище. Гомозиготна, сімейна гіперхолестеринемія. Початкова рекомендована доза препарату становить 40 мг на добу, яку приймають ввечері, або 80 мг на добу за три прийоми: дві дози по 20 протягом дня і 40 мг увечері. Профілактика серцево-судинної патології. Звичайна доза препарату Вабадин 20 мг у хворих з ішемічною хворобою серця, з/або відсутністю гіперліпідемії, становить від 20 до 40 мг на добу і призначається 1 раз увечері. За необхідності збільшення дози використовують вищезазначену схему. Препарат Вабадин 20 мг може призначатися як ізольовано, так і в комбінації з речовинами, що посилюють секрецію жовчних кислот. В останньому випадку препарат призначають не менше ніж за 2 год. до або не раніше 4 год. після прийому речовин, посилюючих виділення жовчних кислот.

Побічні реакції. Для оцінки частоти виникнення побічних дій використовується така класифікація: дуже часто: > 1/10; часто: > 1/100 і < 1/10; іноді: > 1/1000 і < 1/100; рідко: > 1/10000 і < 1/1000; дуже рідко: < 1/10000, у тому числі повідомлення про поодинокі випадки.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Порушення стану кровотворної і лімфатичної систем. Рідко: анемія. Порушення стану нервової системи. Рідко: головний біль, парестезії, запаморочення, периферична полінейропатія. Порушення стану травного тракту. Рідко: запор, біль у животі, метеоризм, диспесія, діарея, нудота, блювання, панкреатит. Порушення стану печінки та жовчовивідних шляхів. Рідко: гепатит, жовтуха. Порушення стану шкіри і підшкірної жирової тканини. Рідко: висип, свербіж, облисіння. Порушення стану опорно-рухового апарату, сполучної тканини і кісток. Рідко: міопатія, рабдоміоз, міалгія, спазми м'язів. Загальні порушення. Астенія. Синдром гіперчутливості зустрічався рідко і супроводжувався наступними ознаками: ангіоневротичний набряк, вовчакоподібний синдром, ревматична поліміальгія, дерматоміозит, васкуліт, тромбоцитопенія, еозинофілія, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), артрит і артралгія, кропив'янка, фотосенсибілізація, підвищення температури тіла, припливи до обличчя, ядуха і відчуття дискомфорту. Порушення з боку лабораторних аналізів та інструментальних досліджень. Рідко: підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази і -глутамілтранспептидази), підвищення рівня лужної фосфатази і креатинінфосфокінази (КФК) у сироватці крові.

Передозування. До цього часу було зареєстровано декілька випадків передозування, які завершились без будь-яких наслідків для пацієнтів. Максимальна прийнята доза становила 3,6 г симвастатину. Передозування препарату не вимагає спеціальних лікувальних заходів. У випадку передозування проводяться загальні заходи і симптоматична терапія, за необхідності.
Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування препарату протипоказане і його прийом припиняють перед початком вагітності.
Діти. Симвастатин не застосовують у дітей унаслідок відсутності інформації щодо ефективності і безпеки застосування.
Особливі заходи безпеки. Зберігати в недоступному для дітей місці!

Особливості застосування. Ниркова недостатність. При помірній нирковій недостатності корекція дозування не потрібна; при тяжкій (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) – призначення дози препарату, що перевищує 10 мг на добу, має бути ретельно обґрунтоване і повинне застосовуватись з обережністю. Пацієнти літнього віку. Корекція дозування не потрібна. Міопатія/рабдоміоліз. Симвастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, рідко спричинює розвиток міопатії, що супроводжується болем у м'язах, болючістю при пальпації або слабкістю м'язів і значним підвищенням концентрації креатинфосфокінази (КФК), більше 10 разів за норму. Іноді міопатія розвивається у формі рабдоміолізу з наявністю або відсутністю вторинної ниркової недостатності, обумовленої міоглобінурією. У вкрай поодиноких випадках розвиток рабдоміолізу призводив до летального результату. Ризик міопатії зростає при високому рівні інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази в крові. Початок терапії. Усі пацієнти, які починають застосування симвастатину, або яким було підвищено його дозу, мають бути поінформовані про ризик розвитку міопатії і про необхідність негайно інформувати лікаря при появі будь-якого непоясненого м'язового болю або болючості при пальпації чи слабкості м'язів. Слід бути обережним із пацієнтами, які мають наявні фактори, що привертають рабдоміоліз, а саме: треба визначати рівень КФК перед початком застосування симвастатину для встановлення його початкового рівня і проводити його моніторинг у таких ситуаціях: хворі старше 70 років; порушення функції нирок, неконтрольований гіпотиреоз, спадкові захворювання м'язової системи в анамнезі; токсичні реакції з боку м'язової системи в анамнезі при застосуванні статинів або фібратів; алкогольна залежність. При цих ситуаціях має бути проаналізовані ризик і користь від можливого лікування, а також треба проводити клінічний моніторинг. Якщо у хворого в анамнезі відмічались вищевказані м'язові порушення, обумовлені будь-яким фібратом або статином, терапію іншими препаратами цих класів слід починати з обережністю. Якщо початковий рівень КФК значно підвищений (більше 5 разів за норму), терапію препаратом не починають. Протягом терапії. При появі у хворих болю у м'язах, м'язової слабкості або спазмів м'язів треба визначити рівень КФК. Якщо, за відсутності значного фізичного навантаження, рівень КФК значно підвищений (у 5 разів більше за норму), лікування припиняють. За наявності симптомів із боку м'язової системи, що призводять до сталого дискомфорту,

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

треба розглянути питання про відміну препарату, навіть якщо рівень КФК у 5 разів менше за норму. При підозрі на міопатію препарат відміняють. За умови зникнення симптомів і повернення рівня КФК до норми можливе відновлення застосування даного статину або призначення альтернативного статину у найменших дозах при ретельному моніторингу. Терапію симвастатином тимчасово припиняють за декілька діб перед проведенням великих планових хірургічних втручань, або якщо у хворого виникає будь-яке інше серйозне захворювання або травматичне ушкодження. Вплив на печінку. Як і при застосуванні інших лікарських засобів, що знижують рівень ліпідів крові, при терапії симвастатином були випадки помірного підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові, менше 3 разів за норму. Ці зміни виникали одразу після початку терапії і часто мали минущий характер, не супроводжувались клінічною симптоматикою і не вимагали припинення терапії. У незначної кількості хворих, котрі застосовували симвастатин, спостерігалось стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові (у 3 рази більше за норму). При відміні терапії їх рівень повертався до рівня, зафіксованого перед початком лікування. Тому при наявності відповідних клінічних показань рекомендується проводити контроль функції печінки до та після початку терапії симвастатином. При збільшенні дозування до 80 мг на добу треба проводити додатковий контроль функції печінки до підвищення дози, через 3 місяці після і кожні півроку протягом першого року лікування. Особливо ретельно слід ставитись до хворих, у яких протягом лікування спостерігається підвищення активності трансаміназ, негайно провести їх повторне визначення і частіше проводити їх контроль у майбутньому. Якщо підвищення рівня трансаміназ прогресує, особливо при їх стійкому збільшенні вище 3 разів за норму, терапію симвастатином припиняють. Препарат з обережністю застосовують у хворих, що вживають алкоголь у значних кількостях. Допоміжні речовини. Препарат не слід застосовувати хворим зі спадковою патологією: непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або при порушенні абсорбції глюкози-галактози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Симвастатин не впливає або має дуже незначний вплив на здатність керувати транспортними або працювати з механічними засобами. Однак слід зважити на можливе виникнення запаморочення.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій. Фармакодинамічні взаємодії. *Взаємодія з іншими медичними продуктами, що понижують рівень ліпідів крові і здатні самостійно спричиняти міопатію.* Ризик розвитку міопатії, рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні з фібратами і нікотиновою кислотою (ніацин) більше за 1 г на добу. Немає ніяких вказівок на те, що при одночасному призначенні симвастатину і фенофібрату ризик розвитку міопатії перевищує суму індивідуальних ризиків цих препаратів. Для інших фібратів немає адекватних даних щодо фармакокінетики і фармакологічної безпеки.

Фармакокінетичні взаємодії

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Лікарські засоби	Рекомендації по призначенню
Ефективні інгібітори ізоензиму CYP3A4: Ітраконазол, кетоконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази, нефазодон.	Одночасне призначення із симвастатином протипоказане.
Гемфіброзил.	Призначення треба уникати. За необхідності, не перевищувати дозу симвастатину 10 мг на добу.
Циклоспорин, даназол, інші фібрати (за виключенням фенофібрату), ніацин (більше 1 г на добу).	Не перевищувати дозу симвастатину 10 мг на добу.
Аміодарон, верапаміл.	Не перевищувати дозу симвастатину 20 мг на добу.
Дилтіазем.	Не перевищувати дозу симвастатину 40 мг на добу.
Грейпфрутовий сік.	Не вживати його під час лікування симвастатином.

Взаємодія із залученням ізоензиму CYP3A4. Симвастатин – субстрат цитохрому Р 450 3А4. Сильнодіючі інгібітори Р 450 3А4 збільшують ризик міопатії і рабдоміолізу у зв'язку з підвищенням концентрації інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази в плазмі під час лікування симвастатином. До інгібіторів цитохрому Р 450 3А4 відносяться ітраконазол, кетоконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази, нефазодон. Одночасне застосування ітраконазолу призводило до більш ніж 10-кратного посилення дії симвастатинової кислоти (активний метаболіт). Телітроміцин спричиняв збільшення дії цієї кислоти в 11 разів. Якщо призначення ітраконазолу, кетоконазолу, еритроміцину, кларитроміцину, телітроміцину, інгібітора ВІЛ-протеази, нефазодону неможна уникнути, лікування симвастатином припиняють на період їх застосування. *Циклоспорин.* Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу підвищується при супутньому призначенні циклоспорину, особливо із застосуванням високих доз симвастатину. Тому при одночасному їх застосуванні доза симвастатину не повинна перевищувати 10 мг на добу. *Даназол.* Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу підвищується при супутньому призначенні даназолу, особливо із застосуванням високих доз симвастатину. *Гемфіброзил.* Підвищується концентрація симвастатину у плазмі. *Аміодарон і верапаміл.* Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу підвищується при супутньому призначенні аміодарону або верапамілу, особливо із застосуванням високих доз симвастатину. У 6 % хворих розвивалася міопатія при одночасному застосуванні симвастатину в дозі 80 мг на добу і аміодарону. У 1 % хворих розвивалася міопатія при одночасному застосуванні симвастатину в дозі 40 мг або 80мг на добу і верапамілу. *Дилтіазем.* В 1 % хворих розвивалася міопатія при одночасному застосуванні симвастатину в дозі 80 мг на добу і дилтіазему. Ризику міопатії не підвищувався, якщо хворі отримували симвастатин в дозі 40 мг на добу. *Грейпфрутовий сік.* Прийом 240 мл соку вранці і симвастатину увечері призводить до збільшення дії симвастатинової кислоти в 1,9 раза. *Вплив симвастатину на фармакокінетику інших медичних продуктів.* Симвастатин не чинить інгібуючого впливу на цитохром Р 450 3А4, тому не слід очікувати підвищення концентрації в плазмі речовин, що метаболізуються цим ферментом, при їх застосуванні одночасно із симвастатином. *Пероральні антикоагулянти.* Застосування 20-40 мг симвастатину помірно підсилювало дію антикоагулянтів кумаринового типу: протромбіновий час, що виражається через міжнародне нормалізоване співвідношення (МНО; International Normalized Ratio, INR) збільшувався, у порівнянні з початковим значенням у здорових добровольців з 1,7 до 1,8 та у хворих з 2,6 до 3,4. У хворих, які отримують антикоагулянти кумаринового типу, визначають протромбіновий час перед початком терапії симвастатином, регулярно під час ранньої фази терапії (для виявлення значних змін протромбінового часу) і після реєстрації стабільного протромбінового часу з інтервалами,

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

що звичайно рекомендуються для такого типу антикоагулянтів. При зміні дози симвастатину проводиться повторний моніторинг протромбінового часу. Причинно-наслідковий зв'язок між симвастатином і кровотечами або зміною протромбінового часу відсутній, у хворих котрі не приймають антикоагулянти.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Після перорального прийому, симвастатин, що представлений в неактивній лактонової формі, гідролізується в печінці з утворенням -гідроксикислоти (активна форма), яка має виражену інгібуючою дією на ГМГ-КоА-редуктазу. Цей ензим каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонову кислоту, яка є раннім і лімітуючим етапом біосинтезу холестерину. Показано, що симвастатин знижує рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) як при нормальному, так і при підвищеному його висхідному рівні. ЛПНЩ утворюються з ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і катаболізуються переважно шляхом зв'язування з ЛПНЩ-рецептором, що має високу спорідненістю до ЛПНЩ. Механізм пониження рівня ЛПНЩ крові симвастатином може включати як зменшення концентрації ХС ЛПНЩ, так і стимуляцію ЛПНЩ-рецептора, що призводить до зменшення продукції і підсилення катаболізму ХС ЛПНЩ. Терапія симвастатином також суттєво знижує рівень аполіпопротеїну В. Крім цього, він помірно підвищує рівень ХС ЛПВЩ (ліпопротени високої щільності) і знижує концентрацію тригліцеридів (ТГ). У результаті понижується співвідношення загального ХС до ХС ЛПВЩ, а також ХС ЛПНЩ до ХС ЛПВЩ.

Фармакокінетика. Неактивна лактонова форма симвастатину гідролізується переважно в печінці в активну -гідроксикислоту. *Абсорбція.* У людини симвастатин добре всмоктується і піддається екстенсивному екстрагуванню з крові при першому проходженні через печінку. Рівень екстрагування залежить від швидкості потоку крові в печінці. Печінка є головним місцем дії активної форми препарату. Доступність -гідроксикислоти у системному кровотоку після перорального застосування становить 5 % від дози. Максимальна концентрація активних інгібіторів досягається після 1-2 год. після прийому симвастатину. Одночасний прийом їжі не впливає на всмоктуваність препарату. При довготривалому застосуванні препарату його кумуляції не відбувається. *Системний розподіл.* Зв'язування з білками плазми симвастатину і його активних метаболітів становить 95 %. *Виведення.* Основними метаболітами препарату, що присутні в плазмі, є -гідроксикислота і 4 додаткових метаболіти. Після перорального призначення радіоактивного симвастатину у людини 13 % радіоактивності були виділені із сечею і 60 % - з калом протягом 96 год. При внутрішньовенному уведенні -гідроксикислоти симвастатину період напіввиведення становив у середньому 1,9 год. Приблизно 0,3 % від цієї уведеної дози було виділено із сечею у формі метаболітів-інгібіторів.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості. Овальні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, жовт коричневого кольору.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 С! Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності!

Упаковка. 14 таблеток, вкритих оболонкою, у блістері; 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Власник реєстрації.
Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.
1, Авеню де ла Гар, 1611 Люксембург.

Виробники.
Виробники, що здійснюють повний цикл виробництва.
Хаба Фармасеутика С.А.
Руа да Тапада Гранде № 2, 2710 – 089 Синтра, Португалія.

Лабораторіос Белмак С.А.
Полігоно Індустріал Малпіка, Кайє С.4 – 50016 Сарагоса, Іспанія.

Виробники, що здійснюють кінцеве пакування.
БЕРЛІН-ХЕМІ АГ (МЕНАРІНІ ГРУП).
Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Менаріні - Фон Хейден ГмбХ.
Лейпціг Штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com