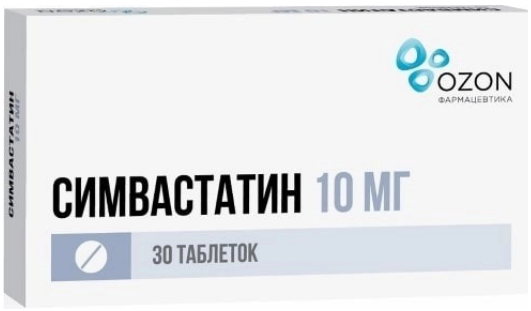
Инструкция по применению
Симвастатин-Озон Таблетки покрытые оболочкой 10 мг 30 шт



Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Озон
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Симвастатин
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 10 мг

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе видно ядро белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Дозировка 10 мг с риской с одной стороны.

Действующее вещество

Симвастатин

Состав

Действующее вещество: симвастатин - 10,00 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 56,48 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 14,50 мг, крахмал кукурузный - 10,00 мг, повидон-К25 - 3,00 мг, бутилгидроксианизол - 0,02 мг, магния стеарат - 1,00 мг. Состав оболочки: гипромеллоза- 1,65 мг, макрогол-4000 - 0,45 мг, титана диоксид - 0,90 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Метаболизм Симвастатин является неактивным лактоном который быстро гидролизуется превращаясь в #-гидроксикислоту симвастатина (L-654969) "мощный" ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Основными метаболитами симвастатина в плазме

крови являются #-гидроксикислота симвастатина (L-654969) и его 6'-гидрокси 6'-гидроксиметил и 6'-экзометилен производные. Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы является критерием количественной оценки всех фармакокинетических исследований #-гидроксикислых метаболитов (активных ингибиторов) а также активных и латентных ингибиторов (всех ингибиторов) образующихся в результате гидролиза. Оба типа метаболитов определяются в плазме крови при приеме внутрь симвастатина. Гидролиз симвастатина в основном происходит при "первичном прохождении" через печень поэтому концентрация неизмененного симвастатина в плазме крови человека низкая (менее 5% от принятой дозы). Максимальная концентрация (Cmax) в плазме крови метаболитов симвастатина достигается через 13-24 ч после приема внутрь однократной дозы. В исследовании с применением 14С меченного симвастатина плазменная концентрация общей радиоактивности (14С меченный симвастатин + 14С меченные метаболиты симвастатина) достигала максимума через 4 часа и быстро снижалась до примерно 10% от максимального значения в течение 12 часов после приема внутрь однократной дозы. Несмотря на то что диапазон рекомендованных терапевтических доз симвастатина составляет от 5 до 80 мг в сутки линейный характер профиля AUC (площадь под кривой "концентрация - время") активных метаболитов в общем кровотоке сохраняется при увеличении дозы до 120 мг. Всасывание Всасыванию подвергается около 85% принятой внутрь дозы симвастатина. Прием пищи (в рамках стандартной гипохолестериновой диеты) сразу после приема симвастатина не влияет на фармакокинетический профиль препарата. Распределение После приема внутрь в печени определяются более высокие концентрации симвастатина чем в других тканях. Концентрация активного метаболита симвастатина L-654969 в системном кровотоке составляет менее 5% от принятой внутрь дозы, 95% от этого количества находится в связанном с белками состоянии. Результатом активного метаболизма симвастатина в печени (более 60% у мужчин) является его низкая концентрация в общем кровотоке. Возможность проникновения симвастатина через гематоэнцефалический барьер и гематоплацентарный барьер не изучены. Выведение При "первичном прохождении" через печень симвастатин метаболизируется с последующим выведением симвастатина и его метаболитов с желчью. В исследовании при приеме 100 мг препарата 14С меченый симвастатин накапливался в крови моче и каловых массах. Около 60% принятой дозы меченого симвастатина определялось в каловых массах и около 13% - в моче. Меченый симвастатин в каловых массах был представлен как продуктами метаболизма симвастатина выделившихся с желчью так и неабсорбировавшимся меченым симвастатином. Менее 05% принятой дозы меченого симвастатина было обнаружено в моче в виде активных метаболитов симвастатина. В плазме крови 14% AUC было обусловлено активными ингибиторами и 28% - всеми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Последнее указывает на то что в основном продукты метаболизма

симвастатина являются неактивными или слабыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. В исследовании по изучению пропорциональности доз симвастатина 5 10 20 60 90 и 120 мг не наблюдалось существенного отклонения от линейности AUC в общем кровотоке с увеличением дозы. Фармакокинетические показатели при однократном и многократном приеме внутрь симвастатина показали что симвастатин не накапливается в тканях при многократном приеме внутрь. В исследовании у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) общая концентрация ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови после приема внутрь однократной дозы соответствующего ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы (статина) была приблизительно в 2 раза выше чем у здоровых добровольцев. В исследовании с участием здоровых добровольцев применение симвастатина в максимальной дозе 80 мг не влияло на метаболизм мидазолама и эритромицина являющихся субстратами изофермента CYP3A4. Это означает что симвастатин не является ингибитором изофермента CYP3A4 и позволяет предположить что прием внутрь симвастатина не оказывает влияния на концентрацию в плазме крови лекарственных средств метаболизирующихся под действием изофермента CYP3A4. Известно что циклоспорин увеличивает AUC ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы хотя механизм лекарственного взаимодействия не изучен полностью. Увеличение AUC симвастатина предположительно связано в частности с ингибированием изофермента CYP3A4 и/или транспортного белка OATP1B1 (см. раздел "Противопоказания"). В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении с дилтиаземом наблюдалось увеличение AUC #-гидроксикислоты симвастатина в 27 раза предположительно за счет ингибирования изофермента CYP3A4 (см. раздел "Особые указания" Миопатия/Рабдомиолиз). В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении с амлодипином наблюдалось увеличение AUC #-гидроксикислоты симвастатина в 16 раза (см. раздел "Особые указания" Миопатия /Рабдомиолиз). В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении однократной дозы 2 г никотиновой кислоты замедленного высвобождения и симвастатина 20 мг наблюдалось незначительное увеличение AUC симвастатина и #-гидроксикислоты симвастатина и Cmax #-гидроксикислоты симвастатина в плазме крови (см. раздел "Особые указания" Миопатия/Рабдомиолиз). Конкретные пути метаболизма фузидовой кислоты в печени неизвестны однако можно предположить о наличии взаимодействия между фузидовой кислотой и статинами которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (см. раздел "Особые указания" Миопатия/Рабдомиолиз). Риск развития миопатии увеличивается при повышении концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. "Мощные" ингибиторы изофермента CYP3A4 могут повышать концентрацию ингибиторов ГМГ-

КоА-редуктазы и приводить к увеличению риска развития миопатии (см. разделы "Взаимодействие с другими лекарственными средствами" "Особые указания" Миопатия /Рабдомиолиз).

Показания

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) или с высоким риском ИБС У пациентов с высоким риском развития ИБС (при наличии гиперлипидемии или без нее) например у пациентов с сахарным диабетом у пациентов с инсультом или другими цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе у пациентов с заболеваниями периферических сосудов или у пациентов с ИБС или предрасположенностью к ИБС симвастатин показан для: - снижения риска общей смертности за счет снижения смертности в результате ИБС, - уменьшения риска серьезных сосудистых и коронарных осложнений: нефатальный инфаркт миокарда коронарная смерть инсульт процедуры реваскуляризации. - уменьшения риска необходимости проведения хирургических вмешательств по восстановлению периферического кровотока и других видов некоронарной реваскуляризации. - уменьшение риска необходимости проведения хирургических вмешательств по восстановлению коронарного кровотока (таких как аортокоронарное шунтирование и чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика). - снижения риска госпитализации в связи с приступами стенокардии. Гиперлипидемия - как дополнение к диете когда применение только диеты и других немедикаментозных методов лечения у пациентов с первичной гиперхолестеринемией включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона) или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона) недостаточно для: • снижения повышенной концентрации общего холестерина (ОХС) холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) триглицеридов (ТГ) аполипопротеина В (апо В). • повышения концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). • снижения соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП и ОХС/ХС ЛПВП. - гипертриглицеридемия (гиперлипидемия IV типа по классификации Фредриксона). - дополнение к диете и другим способам лечения пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией для снижения повышенной концентрации ОХС ХС ЛПНП и апо В. - первичная дисбеталипопротеинемия (гиперлипидемия III типа по классификации Фредриксона). Применение у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией: Применение симвастатина одновременно с диетой показано для снижения повышенной концентрации ОХС ХС ЛПНП ТГ апо В у юношей 10-17 лет и у девушек 10-17 лет не менее чем через 1 год после менархе (первое менструальное кровотечение) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Способ применения и дозы

До начала лечения препаратом Симвастатин пациенту следует назначить стандартную гипохолестериновую диету которая должна соблюдаться в течение всего курса лечения. Рекомендуемые дозы симвастатина от 5 до 80 мг в сутки. Препарат следует принимать один раз в сутки вечером. Дозу симвастатина 80 мг следует принимать в три приема (20 мг утром 20 мг днем и 40 мг вечером). При необходимости дозу препарата увеличивают с интервалами не менее чем в 4 недели максимум до 80 мг 1 раз в сутки вечером. Дозу 80 мг в сутки рекомендуется назначать только пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений если лечение препаратом в более низких дозах не позволило достичь целевых уровней липидов а предполагаемая польза терапии превышает возможный риск (см. раздел "Особые указания" Миопатия /Рабдомиолиз). Пациенты с ишемической болезнью сердца или высоким риском развития ИБС Стандартная начальная доза препарата Симвастатин для пациентов с высоким риском развития ИБС в сочетании с гиперлипидемией или без нее (при наличии сахарного диабета перенесенного инсульта или других цереброваскулярных заболеваний в анамнезе заболеваний периферических сосудов) а также для пациентов с ИБС составляет 40 мг 1 раз в сутки вечером. Медикаментозная терапия должна быть назначена одновременно с диетой и лечебной физкультурой. Пациенты с гиперлипидемией не имеющие вышеперечисленных факторов риска Стандартная начальная доза симвастатина составляет 20 мг 1 раз в сутки вечером. Для пациентов которым необходимо значительное (более 45%) снижение концентрации ХС ЛПНП начальная доза может составлять 40 мг 1 раз в сутки вечером. Для пациентов с легкой или умеренной гиперхолестеринемией начальная доза симвастатина составляет 10 мг 1 раз в сутки. В случае необходимости подбор доз следует проводить в соответствии с вышеуказанной схемой (см. "Способ применения и дозы"). Пациенты с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией Препарат Симвастатин рекомендован в дозе 40 мг в сутки принимаемой однократно вечером. Дозу 80 мг рекомендуется назначать только в случае если предполагаемая польза терапии превышает возможный риск (см. "Особые указания" Миопатия/Рабдомиолиз). У таких пациентов симвастатин применяют в комбинации с другими методами гиполипидемического лечения (например ЛПНП-аферез) или без подобного лечения если оно недоступно. Для пациентов принимающих ломитапид одновременно с препаратом Симвастатин суточная доза препарата Симвастатин не должна превышать 40 мг (см. "Взаимодействие с другими лекарственными средствами" "Особые указания" Миопатия /Рабдомиолиз). Сопутствующая терапия Препарат Симвастатин может назначаться как в монотерапии так и в сочетании с секвестрантами желчных кислот. У пациентов принимающих симвастатин одновременно с фибратами кроме гемфиброзила (см. "Противопоказания") или фенофибрата максимальная рекомендуемая доза

симвастатина составляет 10 мг в сутки. Для пациентов принимающих амиодарон верапамил дилтиазем ранолазин препараты содержащие элбасвир или гразопревир или амлодипин одновременно с симвастатином суточная доза симвастатина не должна превышать 20 мг (см. "Взаимодействие с другими лекарственными средствами" "Особые указания" Миопатия/Рабдомиолиз). Для пациентов принимающих дронедарон одновременно с симвастатином максимальная суточная доза симвастатина не должна превышать 10 мг. При почечной недостаточности Поскольку препарат Симвастатин выводится почками в небольшом количестве нет необходимости в изменении доз у пациентов с умеренным нарушением функции почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин) следует тщательно взвесить целесообразность назначения симвастатина в дозах превышающих 10 мг в сутки. Если такие дозировки считаются необходимыми следует назначать их с осторожностью (см. "С осторожностью"). Применение у детей и подростков 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг в сутки вечером. Рекомендуемый режим дозирования составляет 10-40 мг в сутки максимальная рекомендуемая доза препарата Симвастатин составляет 40 мг в сутки. Подбор доз проводится индивидуально в соответствии с целями терапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к симвастатину или другим компонентам препарата а также к другим препаратам статинового ряда (ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы) в анамнезе, - заболевания печени в активной фазе или стойкое повышение активности "печеночных" ферментов в плазме крови неясной этиологии, - возраст до 18 лет (за исключением детей и подростков 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (см. раздел "Показания к применению"). - беременность период грудного вскармливания, - одновременное применение с "мощными" ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазол кетоконазол позаконазол вориконазол ингибиторами ВИЧ-протеазы боцепревир телапревир эритромицин кларитромицин телитромицин и нефазодон и препаратами содержащими кобицистат), - одновременное применение симвастатина в дозах более 40 мг с ломитапидом у пациентов с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией, - одновременное применение с гемфиброзилом циклоспорином или даназолом, - непереносимость лактозы дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Применение при беременности и кормлении грудью

Препарат противопоказан беременным. Так как безопасность для беременных не доказана и нет данных что лечение препаратом во время беременности приносит очевидную пользу прием препарата следует немедленно прекратить при наступлении беременности. Симвастатин следует назначать женщинам детородного возраста только в тех случаях когда вероятность наступления беременности очень мала. Применение препарата во время беременности может снизить концентрацию мевалоната (предшественник в биосинтезе холестерина) у плода. Атеросклероз является хроническим заболеванием и обычно прекращение приема гиполипидемических препаратов во время беременности оказывает незначительное влияние на долгосрочные риски связанные с первичной гиперхолестеринемией. В связи с этим препарат Симвастатин не должен применяться у женщин которые беременны пытаются забеременеть или подозревают что они беременны. Лечение симвастатином должно быть приостановлено на весь срок беременности или пока беременность не диагностирована а сама женщина предупреждена о возможной опасности для плода (см. раздел "Противопоказания"). Данные о выделении симвастатина и его метаболитов с грудным молоком отсутствуют. При необходимости назначения препарата Симвастатин женщине в период лактации следует учитывать что многие лекарственные препараты выделяются с грудным молоком и имеется угроза развития серьезных неблагоприятных реакций. Вследствие этого при кормлении грудью прием препарата следует прекратить.

Побочные действия

Частота развития побочных эффектов: очень часто (⩾ 1/10) часто (⩾ 1/100 но < 1/10) нечасто (⩾ 1/1000 но < 1/100) редко (⩾ 1/10000 но < 1/1000) очень редко (< 1/10000) включая отдельные сообщения частота не установлена (невозможно оценить на основании доступных данных). Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко - анемия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:редко - кожная сыпь кожный зуд алопеция. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: редко - диспепсия тошнота рвота диарея панкреатит гепатит/желтуха очень редко - фатальная и нефатальная печеночная недостаточность. Нарушения со стороны нервной системы: редко - головокружение периферическая нейропатия парестезия, очень редко - бессонница, частота не установлена - депрессия. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: редко - миалгия судороги мышц рабдомиолиз, частота не установлена - тендинопатии возможно с разрывом сухожилий. Нарушения со стороны дыхательной системы органов грудной клетки и средостения: частота не установлена - интерстициальное поражение легких. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: частота не установлена -

эректильная дисфункция. Нарушения со стороны иммунной системы: редко - развивался синдром гиперчувствительности который проявлялся ангионевротическим отеком волчаночноподобным синдромом ревматической полимиалгией дерматомиозитом васкулитом тромбоцитопенией эозинофилией увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) артритом артралгиями крапивницей фоточувствительностью лихорадкой "приливами" крови к коже лица одышкой и общей слабостью. Были получены очень редкие сообщения о развитии иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (аутоиммунной миопатии) обусловленной приемом статинов которая характеризуется слабостью проксимальных мышц и повышенной активностью креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови которые сохраняются несмотря на отмену лечения статином. При биопсии мышц наблюдается некротизирующая миопатия без значительного воспаления. Улучшение наблюдается при терапии иммунодепрессантами. Также были получены редкие пострегистрационные сообщения о когнитивных нарушениях (например различные нарушения памяти - забывчивость снижение памяти амнезия спутанность сознания) связанные с применением статинов. Данные когнитивные нарушения были зарегистрированы при приеме всех статинов. Сообщения в целом были классифицированы как несерьезные с различной длительностью до появления симптомов (от 1 суток до нескольких лет) и временем их разрешения (медиана 3 недели). Симптомы были обратимыми и проходили после отмены терапии статином. Следующие нежелательные явления сообщались при применении некоторых статинов: нарушения сна включая кошмарные сновидения сексуальная дисфункция гинекомастии. Лабораторные показатели Имеются редкие сообщения о развитии выраженного и стойкого повышения активности "печеночных" трансаминаз. Также сообщалось о повышении активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. Отклонения в показателях функциональных печеночных проб обычно слабо выражены и носят преходящий характер. Имеются сведения о случаях повышения активности КФК. Сообщалось о повышении гликозилированного гемоглобина (HbAlc) и концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак при приеме статинов включая симвастатин. Дети и подростки (10-17 лет) В клиническом исследовании с участием пациентов в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией профиль безопасности и переносимости лечения в группе принимавшей симвастатин был сопоставим с профилем безопасности и переносимости лечения в группе принимавшей плацебо (см. "Особые указания" применение у детей и подростков в возрасте 10-17 лет).

Передозировка

Ни в одном из известных нескольких случаев передозировки (максимально принятая доза 36 г) специфических симптомов выявлено не было. Лечение: следует вызвать рвоту промыть желудок принять активированный уголь. Симптоматическая терапия. Следует контролировать функции печени и почек активность КФК в сыворотке крови.

Взаимодействие с другими препаратами

Противопоказанные комбинации лекарственных средств Противопоказана сопутствующая терапия следующими лекарственными средствами. "Мощные" ингибиторы изофермента CYP3A4 Симвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4 но не ингибирует активность этого изофермента это позволяет предположить что прием симвастатина не оказывает влияния на концентрацию в плазме крови лекарственных средств метаболизирующихся под действием изофермента CYP3A4. "Мощные" ингибиторы изофермента CYP3A4 увеличивают риск развития миопатии за счет снижения скорости выведения симвастатина. Одновременное применение "мощных" ингибиторов изофермента CYP3A4 (например итраконазола кетоконазола позаконазола вориконазола эритромицина кларитромицина телитромицина ингибиторов ВИЧ-протеазы боцепревира телапревира нефазодона препаратов содержащих кобицистат) и симвастатина противопоказано (см. разделы "Противопоказания" "Особые указания"Миопатия/Рабдомиолиз). Гемфиброзил циклоспорин или даназол (см. разделы "Противопоказания" "Особые указания" Миопатия/Рабдомиолиз). Взаимодействие с другими лекарственными средствами Другие фибраты Риск развития миопатии увеличивается при одновременном применении симвастатина с гемфиброзилом (см. раздел "Противопоказания") и другими фибратами (кроме фенофибрата). Данные гиполипидемические средства способны вызвать миопатию в монотерапии. При одновременном применении симвастатина с фенофибратом риск развития миопатии не превышал сумму рисков при монотерапии каждым препаратом (см. разделы "Противопоказания" "Особые указания" Миопатия/Рабдомиолиз). Амиодарон: риск развития миопатии /рабдомиолиза повышается при одновременном приеме амиодарона с симвастатином. В клиническом исследовании частота развития миопатии у пациентов получавших симвастатин в дозе 80 мг и амиодарон составила 6% (см. разделы "Способ применения и дозы" "Особые указания" Миопатия/Рабдомиолиз). Блокаторы "медленных кальциевых каналов": риск развития миопатии/рабдомиолиза повышается при одновременном применении верапамила дилтиазема или амлодипина с симвастатином (см. разделы "Способ применения и дозы" "Особые указания" Миопатия/Рабдомиолиз). Ломитапид: риск развития миопатии /рабдомиолиза может повышаться при одновременном применении ломитапида с

симвастатином (см. разделы "Способ применения и доз" "Особые указания" Миопатия /Рабдомиолиз). Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например дронедарон): при одновременном применении препаратов обладающих умеренной ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4 и симвастатина особенно в более высоких дозах может повышать риск развития миопатии (см. раздел "Особые указания" Миопатия/Рабдомиолиз). При одновременном применении симвастатина и умеренных ингибиторов изоферментов CYP3A4 может потребоваться снижение дозы симвастатина. Ранолазин (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4). При одновременном применении ранолазина и симвастатина может повыситься риск развития миопатии (см. раздел "Особые указания" Миопатия/Рабдомиолиз). При одновременном применении симвастатина и ранолазина может потребоваться снижение дозы симвастатина. Ингибиторы транспортного белка OATP1B1: гидроксикислота симвастатина является субстратом транспортного белка OATP1B1. Одновременное применение ингибиторов транспортного белка OATP1B1 и симвастатина может привести к увеличению плазменной концентрации гидроксикислоты симвастатина и повышению риска развития миопатии (см. разделы "Противопоказания"" "Особые указания" Миопатия/Рабдомиолиз). Фузидовая кислота: при одновременном применении фузидовой кислоты и симвастатина может повыситься риск развития миопатии (см. раздел "Особые указания" Миопатия /Рабдомиолиз). Ингибиторы белка устойчивости рака молочной железы (BCRP): симвастатин является субстратом эффлюксного транспортера BCRP. Одновременное применение симвастатина и ингибиторов BCRP (например элбасвира и гразопревира) может привести к увеличению плазменной концентрации симвастатина и повышению риска развития миопатии. При одновременном применении симвастатина и ингибиторов BCRP может потребоваться коррекция дозы препарата Симвастатин (см. разделы "Способ применения и доз" "Особые указания" Миопатия/Рабдомиолиз). Никотиновая кислота (не менее 1 г/сутки): при одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут) описаны случаи развития миопатии/рабдомиолиза (см. раздел "Особые указания" Миопатия/Рабдомиолиз). Колхицин: при одновременном применении колхицина и симвастатина у пациентов с почечной недостаточностью описаны случаи развития миопатии и рабдомиолиза. При комбинированной терапии данными препаратами пациенты должны находиться под наблюдением. Непрямые антикоагулянтов (производные кумарина): симвастатин в дозе 20-40 мг в сутки потенцирует эффект кумариновых антикоагулянтов: протромбиновое время определенное как международное нормализованное отношение (МНО) возрастает от исходного уровня 17 до 18 у здоровых добровольцев и от 26 до 34 у пациентов с гиперхолестеринемией. У пациентов принимающих кумариновые антикоагулянты протромбиновое время должно определяться до начала терапии симвастатином а

также достаточно часто в начальный период лечения для исключения значительных изменений этого показателя. Как только достигается стабильный показатель МНО его дальнейшее определение следует проводить с интервалами рекомендуемыми для контроля пациентов получающих терапию антикоагулянтами. При изменении дозы симвастатина или после его отмены также рекомендуется регулярное измерение протромбинового времени. У пациентов не принимавших антикоагулянты терапия симвастатином не была связана с возникновением кровотечений или изменениями протромбинового времени. Другие виды взаимодействия Сок грейпфрута содержит один или более компонентов которые ингибируют изофермент CYP3A4 и могут повышать концентрацию в плазме крови препаратов метаболизирующихся изоферментом CYP3A4. При употреблении сока в обычном количестве (1 стакан 250 мл в день) этот эффект минимальный (наблюдается увеличение активности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на 13% при оценке по значению AUC) и не имеет клинического значения. Однако употребление сока грейпфрута в больших объемах значительно повышает активность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. В связи с этим необходимо избегать употребления сока грейпфрута при терапии симвастатином (см. раздел "Особые указания" Миопатия/Рабдомиолиз).

Особые указания

Миопатия/Рабдомиолиз Симвастатин как и другие статины может вызывать миопатию которая проявляется в виде мышечной боли болезненности или слабости и сопровождается повышением активности КФК (более чем в 10 раз выше ВГН). Миопатия может проявляться в форме рабдомиолиза иногда сопровождающегося вторичной острой почечной недостаточностью обусловленной миоглобинурией. В редких случаях наблюдался летальный исход. Риск развития миопатии увеличивается при повышении концентрации в плазме крови веществ обладающих ингибирующим действием в отношении ГМГ-КоА-редуктазы. Факторы риска развития миопатии включают пожилой возраст (65 лет и старше) женский пол неконтролируемый гипотиреоз и нарушение функции почек. Как и при лечении другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы риск развития миопатии/рабдомиолиза зависит от дозы. В клинических исследованиях (медиана длительности наблюдения составила 4 года) частота миопатии при применении доз 20 40 и 80 мг в сутки составляла 003% 008% и 061% соответственно. В этих исследованиях пациенты находились под тщательным наблюдением а ряд препаратов которые могут взаимодействовать с симвастатином не применялся. В клиническом исследовании в котором пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе принимали симвастатин в дозе 80 мг в сутки (средняя длительность наблюдения 67 лет) частота миопатии составила примерно 10% а у пациентов принимавших симвастатин в дозе 20 мг в сутки - 002%. Примерно половина случаев

развития миопатии была зарегистрирована в течение первого года лечения. Частота развития миопатии в течение каждого следующего года лечения составляла примерно 01%. У пациентов принимающих симвастатин в дозе 80 мг в сутки риск развития миопатии выше чем при применении других статинов вызывающих сопоставимое снижение концентрации ХС ЛПНП. Следовательно симвастатин в дозе 80 мг в сутки следует назначать только пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений у которых терапия препаратом в более низких дозах не позволила достичь желаемого терапевтического эффекта а предполагаемая польза лечения превосходит возможный риск. Если пациенту принимающему симвастатин в дозе 80 мг требуется лечение другим препаратом который может взаимодействовать с симвастатином то необходимо снизить дозу симвастатина или назначить другой статин обладающий меньшим потенциалом к возможному лекарственному взаимодействию (см. разделы "Противопоказание" "Способ применения и дозы"). Все пациенты которые начинают терапию симвастатином а также пациенты которым необходимо увеличить дозу должны быть предупреждены о возможности возникновения миопатии и проинформированы о необходимости незамедлительного обращения к врачу в случае возникновения любых необъяснимых мышечных болей болезненности в мышцах или мышечной слабости. Терапия симвастатином должна быть немедленно прекращена если миопатия подозревается или диагностирована. Наличие вышеперечисленных симптомов и/или более чем 10-кратное по сравнению с ВГН повышение активности КФК указывают на наличие миопатии. В большинстве случаев после немедленного прекращения симвастатина симптомы миопатии разрешаются а активность КФК снижается. У пациентов начинающих принимать симвастатин или переходящих на повышенные дозы препарата целесообразно периодическое определение активности КФК однако нет гарантий что такой мониторинг способен предотвратить развитие миопатии. Многие пациенты перенесшие рабдомиолиз во время терапии симвастатином имели осложненный анамнез в том числе нарушение функции почек как правило вследствие сахарного диабета. Такие пациенты требуют более тщательного наблюдения. Терапия препаратом Симвастатин должна быть временно прекращена за несколько дней до выполнения больших хирургических вмешательств а также в послеоперационном периоде. В клиническом исследовании в котором пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний принимали симвастатин в дозе 40 мг 1 раз в сутки (медиана длительности наблюдения 39 лет) частота развития миопатии была приблизительно 024% среди пациентов китайской национальности (n=5468) и 0.05% среди пациентов другой национальности (n=7367). Несмотря на то что в данном клиническом исследовании единственными представителями монголоидной расы были пациенты китайской национальности необходимо соблюдать осторожность при назначении симвастатина пациентам монголоидной расы в частности назначать его в

низких дозах. Риск развития миопатии/рабдомиолиза увеличивается при одновременном применении симвастатина со следующими лекарственными средствами Противопоказанные комбинации лекарственных средств - "Мощные" ингибиторы изофермента CYP3A4 Сопутствующая терапия "мощными" ингибиторами изофермента CYP3A4 в терапевтических дозах (например итраконазолом кетоконазолом позаконазолом вориконазолом эритромицином кларитромицином телитромицином ингибиторами протеазы ВИЧ боцепревиром телапревиром нефазодоном или препаратами содержащими кобицистат) противопоказана. Если избежать кратковременного лечения "мощными" ингибиторами изофермента CYP3A4 нельзя терапию препаратом Симвастатин следует прервать на период их применения (см. разделы "Противопоказания" "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). - Гемфиброзил циклоспорин или даназол. Одновременное применение этих препаратов с симвастатином противопоказано (см. разделы "Противопоказания" "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Другие лекарственные средства - Другие фибраты У пациентов принимающих фибраты кроме гемфиброзила (см. "Противопоказания") или фенофибрата доза симвастатина не должна превышать 10 мг в сутки. При одновременном применении симвастатина и фенофибрата риск развития миопатии не превышает сумму рисков при лечении каждым препаратом по отдельности. Назначать фенофибрат в сочетании с симвастатином следует осторожно так как оба препарата могут вызвать развитие миопатии. Присоединение терапии фибратами к терапии симвастатином обычно приводит к небольшому дополнительному снижению концентрации ХС ЛПНП однако позволяет достичь более выраженного снижения концентрации ТГ и повышения концентрации ХС ЛПВП. В небольших коротких клинических исследованиях в которых оба препарата применяли под тщательным наблюдением комбинированная терапия фибратами с симвастатином не сопровождалась развитием миопатии (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). - Амиодарон У пациентов принимающих амиодарон доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). - Блокаторы "медленных" кальциевых каналов У пациентов принимающих верапамил дилтиазем или амлодипин доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). - Ломитапид У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией принимающих ломитапид доза симвастатина не должна превышать 40 мг в сутки (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). - Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 При одновременном применении препаратов обладающих умеренной ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4 и симвастатина особенно в более высоких дозах может повыситься риск развития миопатии. При одновременном применении симвастатина с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 может

потребоваться коррекция дозы симвастатина. - Фузидовая кислота Одновременное применение фузидовой кислоты и симвастатина может повысить риск развития миопатии (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Не рекомендуется одновременное применение симвастатина и фузидовой кислоты. Если применение системных препаратов фузидовой кислоты считается необходимым препарат Симвастатин должен быть отменен на период проведения данной терапии. В исключительных случаях когда необходима длительная терапия системными препаратами фузидовой кислоты например для лечения тяжелых инфекций возможность одновременного применения препарата Симвастатин и фузидовой кислоты должна рассматриваться индивидуально в каждом отдельном случае и комбинированная терапия должна проводиться под тщательным медицинским наблюдением. - Ингибиторы белка устойчивости рака молочной железы (BCRP) Одновременное применение симвастатина и ингибиторов BCRP (например элбасвира и гразопревира) может привести к увеличению плазменной концентрации симвастатина и повышению риска развития миопатии поэтому может потребоваться коррекция дозы препарата Симвастатин. Несмотря на то что одновременное применение симвастатина с элбасвиром и гразопревиром не изучалось для пациентов получающих симвастатин одновременно с препаратами содержащими элбасвир или гразопревир доза препарата Симвастатин не должна превышать 20 мг в сутки (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). - Никотиновая кислота (в липиднижающих дозах не менее 1 г/сут) При одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут) описаны случаи развития миопатии/рабдомиолиза. В клиническом исследовании (медиана длительности наблюдения 39 лет) с участием пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и хорошо контролируемой концентрацией ХС-ЛПНП с применением симвастатина в дозе 40 мг/сут с или без эзетимиба 10 мг/сут было показано отсутствие дополнительного положительного эффекта на исходы сердечно-сосудистых заболеваний при одновременном применении никотиновой кислоты в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут). Таким образом преимущество одновременного применения симвастатина с никотиновой кислотой в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут) должно быть тщательно взвешено относительно потенциальных рисков комбинированной терапии. Кроме того в данном исследовании частота развития миопатии составила приблизительно 024% среди пациентов китайской национальности при приеме симвастатина в дозе 40 мг или симвастатина/эзетимиба в дозе 40/10 мг по сравнению с 124% среди пациентов китайской национальности при приеме симвастатина в дозе 40 мг или симвастатина /эзетимиба в дозе 40/10 мг одновременно с ларопипрантом/никотиновой кислотой замедленного высвобождения в дозе 40 мг/2 г. Несмотря на то что в данном клиническом исследовании единственными представителями монголоидной расы

были пациенты китайской национальности не рекомендуется одновременное применение симвастатина с никотиновой кислотой в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут) у пациентов монголоидной расы поскольку частота развития миопатии выше у пациентов китайской национальности чем у пациентов других национальностей (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Влияние на печень У некоторых взрослых пациентов принимавших симвастатин наблюдалось устойчивое повышение активности "печеночных" ферментов (более чем в 3 раза выше ВГН). При прекращении или прерывании терапии симвастатином активность "печеночных" трансаминаз обычно постепенно возвращалась к исходному уровню. Повышение активности "печеночных" трансаминаз не было связано с желтухой или другой клинической симптоматикой. Реакций повышенной чувствительности выявлено не было. Некоторые из указанных выше пациентов имели отклонения в результатах функциональных печеночных проб до начала лечения симвастатином и/или злоупотребляли алкоголем. Перед началом лечения а затем в соответствии с клиническими показаниями всем пациентам рекомендуется проводить исследование функции печени. Пациентам у которых планируется повысить дозу препарата Симвастатина до 80 мг в сутки следует проводить дополнительные исследования функции печени прежде чем перейти к приему указанной дозировки затем через 3 месяца после начала ее применения и далее регулярно повторять (например 1 раз в полгода) на протяжении первого года лечения. Особое внимание следует уделять пациентам с повышенной активностью "печеночных" трансаминаз. Этим пациентам необходимо повторить исследования функции печени в ближайшее время и в последующем проводить регулярно до нормализации активности "печеночных" трансаминаз. В тех случаях когда активность "печеночных" трансаминаз нарастает особенно при устойчивом превышении ВГН в 3 раза препарат следует отменить. Причиной повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) может быть повреждение мышц поэтому рост активности АЛТ и КФК может указывать на развитие миопатии (см. "Особые указания" Миопатия/Рабдомиолиз). Были получены редкие пострегистрационные сообщения о фатальных и нефатальных случаях развития печеночной недостаточности у пациентов принимающих статины в том числе симвастатин. Если при лечении препаратом Симвастатин развивается тяжелое поражение печени с клиническими симптомами и /или гипербилирубинемией или желтухой необходимо незамедлительно прекратить терапию. Если другой причины развития данной патологии не было выявлено повторное назначение препарата Симвастатин противопоказано. У пациентов злоупотребляющих алкоголем и/или пациентов с нарушением функции печени препарат следует применять с особой осторожностью. Активное заболевание печени или необъяснимое повышение активности "печеночных" трансаминаз являются противопоказаниями к назначению препарата Симвастатин. В процессе лечения

симвастатином как и при лечении другими гиполипидемическими препаратами наблюдалось умеренное (превышающее ВГН менее чем в 3 раза) увеличение активности "печеночных" трансаминаз. Эти изменения появлялись вскоре после начала лечения часто имели преходящий характер не сопровождались какими-либо симптомами и не требовали прерывания лечения. Сахарный диабет Имеются сообщения о повышении концентрации глюкозы в плазме крови при приеме статинов а у некоторых пациентов предрасположенных к развитию сахарного диабета они могут вызвать гипергликемию. Однако этот риск не превышает пользу от терапевтического эффекта статинов - снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний поэтому не является причиной прекращения приема статинов. Пациенты предрасположенные к развитию сахарного диабета (концентрация глюкозы натощак 56-69 ммоль/л индекс массы тела более 30 кг/м2 повышенная концентрация ТГ наличие артериальной гипертензии) должны регулярно контролировать биохимические показатели крови и проходить клиническое обследование. Интерстициальное заболевание легких При применении статинов сообщалось о случаях интерстициального заболевания легких особенно при длительном применении. При появлении у пациентов симптомов поражения легких (одышка непродуктивный кашель) на фоне общей симптоматики (повышенная утомляемость снижение массы тела лихорадка) необходимо прекратить прием препарата и обратиться к специалисту. Офтальмологическое обследование Данные современных длительных клинических исследований не содержат информации относительно неблагоприятного воздействия симвастатина на хрусталик глаза человека. Применение у детей и подростков в возрасте 10-17 лет Безопасность и эффективность применения симвастатина у детей и подростков в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией были оценены в контролируемых клинических исследованиях с участием юношей 10-17 лет и девушек 10-17 лет не менее чем через 1 год после менархе. У пациентов детского возраста принимавших симвастатин профиль нежелательных явлений был сопоставим с таковым у пациентов принимавших плацебо. Применение симвастатина в дозе более 40 мг в сутки не изучалось у пациентов детского и подросткового возраста. В данном исследовании не наблюдалось заметного влияния приема симвастатина на рост и половое созревание юношей и девушек или какого-либо влияния на продолжительность менструального цикла у девушек. Девушки должны быть проконсультированы о надлежащих методах контрацепции во время лечения препаратом Симвастатин (см. разделы "Противопоказания" "Применение при беременности и в период грудного вскармливания"). Применение симвастатина не изучалось у детей младше 10 лет и у девушек 10-17 лет до менархе. Применение у пациентов пожилого возраста У пациентов в возрасте старше 65 лет эффективность симвастатина оцененная по уровню снижения концентрации ОХС и ХС ЛПНП была сходной с эффективностью

наблюдавшейся в популяции в целом. Достоверного увеличения частоты нежелательных явлений или изменения лабораторных показателей не наблюдалось. Однако в клиническом исследовании применения симвастатина в дозе 80 мг в сутки у пациентов старше 65 лет наблюдался повышенный риск развития миопатии по сравнению с пациентами младше 65 лет.

Срок хранения после открытия

3 года. По истечении срока годности не должно применяться.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.