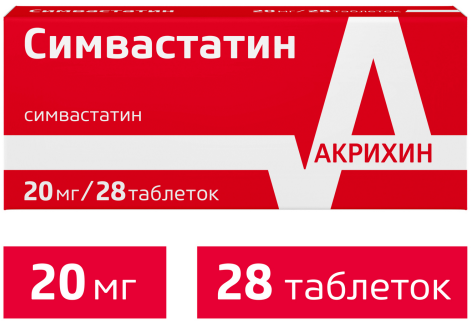
Инструкция по применению
Симвастатин Таблетки покрытые пленочной оболочкой 20 мг 28 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Акрихин
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Симвастатин
Количество в упаковке: 28
Дозировка действующего вещества: 20 мг



Описание

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой коричневато-оранжевого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Действующее вещество

Симвастатин

Состав

1 таблетка 20 мг содержит: Действующее вещество: симвастатин – 20 мг, Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, бутилгидроксианизол, аскорбиновая кислота, лимонная кислота, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, магния стеарат. Пленочная оболочка: гипромеллоза (Pharmacoat 606), гипромеллоза (Methocel E 15 LV Premium), краситель железа оксид красный (E 172), краситель железа оксид желтый (E 172), триэтилцитрат, титана диоксид (E 171), тальк, повидон.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

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-654,969 в системном кровотоке составляет менее 5% от принятой внутрь дозы, 95% от этого количества находится в связанном с белками плазмы 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 изучена. Метаболизм Симвастатин является неактивным лактоном, который быстро гидролизуется, превращаясь в β-гидроксикислоту симвастатина (L-654,969), сильный ингибитор ГМГ-Ко А редуктазы. Основными метаболитами симвастатина в плазме крови являются β-гидроксикислота симвастатина (L-654,969) и его 6’-гидрокси, 6’-гидроксиметил, 6’-экзометилен производные. Ингибирование ГМГ-Ко Аредуктазы является критерием количественной оценки всех фармакокинетических исследований β-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 симвастатина достигается через 1,3-2,4 ч после приема внутрь однократной дозы. В исследовании с применением 14 С меченного симвастатина плазменная концентрация общей радиоактивности (14 С меченный симвастатин + 14 С меченные метаболиты симвастатина) достигала максимума через 4 ч и быстро снижалась до примерно 10% от максимального значения в течение 12 ч 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 сохраняется при увеличении дозы до 120 мг. Выведение При «первичном прохождении» через печень симвастатин метаболизируется с последующим выведением симвастатина и его метаболитов с желчью. В исследовании при приеме 100 мг препарата (5 капсул по 20 мг) ,14С меченный 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 0,5% 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 основная часть продуктов метаболизма симвастатина является 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 Г МГ-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. Противопоказания). В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении с дилтиаземом наблюдалось увеличение AUC β-гидроксикислоты симвастатина в 2,7 раза, предположительно за счет ингибирования изофермента CYP3A4 (см. Особые указания, Миопатия/Рабдомиолиз). В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении с амлодипином наблюдалось увеличение AUC β-гидроксикислоты симвастатина в 1,6 раза (см. 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 β-гидроксикислоты симвастатина и Cmax β-гидроксикислоты симвастатина в плазме крови (см. 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 изоферменгом CYP3A4 (см. Особые указания, Миопатия/Рабдомиолиз). Риск развития миопатии увеличивается при повышении концентрации ингибиторов ГМГ- КоА-

редуктазы в плазме крови. Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут повышать концентрацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и приводить к увеличению риска развития миопатии (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами; Особые указания. Миопатия/Рабдомиолиз).

Показания

Пациенты с ишемической болезнью сердца 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 коронарного кровотока (таких как аортокоронарное шунтирование и чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика), уменьшения риска необходимости хирургического вмешательства по восстановлению периферического кровотока и других видов некоронарной реваскуляризации, снижения риска госпитализации в связи с приступами стенокардии.

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. 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 концентраций липидов, а предполагаемая польза терапии превышает возможный риск (см. «Особые указания» Миопатия/рабдомиолиз). Пациенты с ишемической болезнью сердца или с высоким риском развития ИБС Стандартная начальная доза симвастатина 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/сут вечером. Медикаментозная терапия должна быть начата одновременно с использованием

диеты и лечебной физкультуры. Пациенты с гиперлипидемией, не имеющие вышеперечисленных факторов риска Стандартная начальная доза препарата 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. Пациентам с легкой или умеренной гиперхолестеринемией терапию препаратом можно назначать в начальной дозе 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 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 препарат применяют в комбинации с другими методами гиполипидемического лечения (например, ЛПНП плазмаферез) или без другого лечения, если оно недоступно. Для пациентов, принимающих ломитапид одновременно с препаратом Симвастатин, суточная доза симвастатина не должна превышать 40 мг (см. « Взаимодействие с другими лекарственными препаратами», «Особые указания»). Сопутствующая терапия Препарат может назначаться как в виде монотерапии, так и в сочетании с секвестрантами желчных кислот. У пациентов, принимающих препарат одновременно с фибратами, кроме гемофиброзила (см. «Противопоказания») или фенофибрата, максимальная рекомендуемая доза препарата составляет 10 мг в сутки. Для пациентов, принимающих амиодарон, верапамил, дилтиазем, препараты, содержащие элбасвир или тразопревир, или амлодипин одновременно с симвастатином, суточная доза препарата не должна превышать 20 мг (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания» Миопатия/Рабдомиолиз). При почечной недостаточности Поскольку препарат выводится почками в небольшом количестве, нет необходимости в изменении доз у пациентов, страдающих умеренным нарушением функции почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин), следует тщательно взвесить целесообразность назначения препарата в дозах, превышающих 10 мг/сут. 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 1 раз в сутки вечером. Рекомендуемый режим дозирования составляет 10-40 мг в сутки, максимальная рекомендуемая доза препарата составляет 40 мг в сутки. Подбор доз проводится индивидуально в соответствии с целями терапии.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Заболевание печени в активной фазе или стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясной этиологии. Беременность или период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (за исключением детей 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией) (см. Показания к применению). Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. Сопутствующее лечение сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, ингибиторами ВИЧ-протеазы, боцепревиром, телапревиром, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном и препаратами, содержащими кобицистат) (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами; особые указания, Миопатия/Рабдомиолиз). Сопутствующее лечение гемфиброзилом, циклоспорином или даназолом (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами; Особые указания. Миопатия /Рабдомиолиз).

Применение при беременности и кормлении грудью

Симвастатин 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. Применение симвастатина 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 не должен применяться у женщин, которые беременны, пытаются забеременеть или подозревают, что они беременны. Лечение препаратом должно быть приостановлено на весь срок беременности или пока беременность не диагностирована, а сама женщина предупреждена о возможной опасности для плода (см. «Противопоказания»). Данные о выделении симвастатина и его метаболитов с молоком отсутствуют. При необходимости назначения препарата женщине в период грудного вскармливания следует учитывать, что многие лекарственные препараты проникают в грудное молоко, и имеется угроза развития серьезных неблагоприятных реакций. Вследствие этого в период грудного вскармливания прием препарата следует прекратить.

Побочные действия

Препарат Симвастатин в целом хорошо переносится, и большинство побочных

эффектов являются слабо выраженными и преходящими. Менее 2% пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях, прекратили лечение в связи с развитием нежелательных явлений, свойственных препарату Симвастатин. В предрегистрационных клинических исследованиях нежелательными явлениями, возникавшими с частотой не менее 1%, которые оценивались исследователями как возможно, вероятно или определенно связанные с приемом препарата, были боль в животе, запор и метеоризм. Другими нежелательными явлениями, возникавшими у 0,5- 0,9% пациентов, были астения и головная боль. Имелись редкие сообщения о развитии миопатии (см. Особые указания. Миопатия/Рабдомиолиз). В клиническом исследовании (HPS), в котором пациенты принимали симвастатин в дозе 40 мг в сутки или плацебо в течение в среднем 5 лет, характер нежелательных явлений был сходным в группах симвастатина и плацебо. Частота прекращения терапии вследствие развития нежелательных явлений была также сопоставимой в двух группах (4,8%) в группе симвастатина и 5,1% в группе плацебо). Частота развития миопатии у пациентов, принимавших симвастатин, была менее 0,1 %. Повышение активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН), подтвержденное при повторном исследовании) наблюдалось у 0,21% пациентов группы симвастатина и 0,09% пациентов группы плацебо. Есть сообщения о возможности развития следующих нежелательных явлений (редкие: >0,01%) и <0,1%, очень редкие: <0,01%), частота не установлена: невозможно оценить частоту на основании доступных данных): Со стороны органов кроветворения Редкие: анемия. Со стороны кожных покровов Редкие: кожная сыпь, зуд, алопеция. Со стороны пищеварительной системы Редкие: диспепсия, тошнота, рвота, диарея, панкреатит, гепатит/желтуха. Очень редкие: фатальная и нефатальная печеночная недостаточность. Со стороны центральной нервной системы и органов чувств Редкие: головокружение, периферическая нейропатия. парестезии. Очень редкие: бессонница. Частота не установлена: депрессия. Со стороны опорно-двигательного аппарата Редкие: миалгия, судороги мышц, рабдомиолиз. Частота не установлена: тендинопатии. возможно с разрывом сухожилий. Со стороны органов дыхания Частота не установлена: интерстициальное заболевание легких. Со стороны репродуктивной системы Частота не установлена: эректильная дисфункция. Аллергические и иммунопатологические реакции: 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. Иммуноопосредованная миопатия характеризуется слабостью проксимальных мышц и повышенной активностью креагинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови, которые сохраняются, несмотря на отмену лечения статином. На биопсии мышц видна некротизирующая миопатия без значительного воспаления. Улучшение наблюдается при терапии иммунодепрессивными препаратами (см. Особые указания. Миопатия/Рабдомиолиз). 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, гинекомастия. 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 (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ). Сообщалось о повышении концентрации гликозилированного гемоглобина (HbAlc) и концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак при приеме статинов, включая симвастатин. Дети (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 в возрасте 10-17 лет)

Передозировка

Сообщалось о нескольких случаях передозировки, максимальная принятая доза составляла 3,6 г. Ни у одного пациента последствий передозировки не выявлено. Для лечения передозировки применяются общие меры, включая поддерживающую и симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими препаратами

Противопоказанные комбинации лекарственных средств Противопоказана сопутствующая терапия следующими лекарственными средствами. Сильные

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. Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 увеличивают риск развития миопатии за счет снижения скорости выведения симвастатина. Одновременное применение сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, итраконазола, кетоконазола, позаконазола, вориконазола, эритромицина, кларитромицина, телитромицина, ингибиторов ВИЧ-протеазы, боценревира, гелапревнра, нефазодона, препаратов, содержащих кобицистат) и симвастатина противопоказано (см. Противопоказания; Особые указания, Миопатия/Рабдомиолиз). Гемфиброзил, циклоспорин или даназол. См. Противопоказания; Особые указания. Миопатия/Рабдомиолиз. Взаимодействие с другими лекарственными средствами Другие фибраты. Риск развития миопатии увеличивается при одновременном применении симвастатина с гемфиброзилом (см. Противопоказания) и другими фибрагами (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. Противопоказания; Особые указания, Миопатия /Рабдомиолиз). Амиодарон. Риск развития миопатии/рабдомиолиза повышается при одновременном применении амиодарона с симвастатином. В клиническом исследовании частота развития миопатии у пациентов, принимавших одновременно симвастатин в дозе 80 мг и амиодарон, составила 6% (см. 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. Способ применения и дозы; Особые указания, Миопатия /Рабдомиолиз). Ломитапид. Риск развития миопатии/рабдомиолиза может повышаться при одновременном применении ломитапида с симвастатином (см. Способ применения и дозы; 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 повыситься риск развития миопатии (см. Особые указания. Миопатия /Рабдомиолиз). При одновременном применении препарата Симвастатин и умеренных ингибиторов изоферментов CYP3A4 может потребоваться снижение дозы препарата Симвастатин. Ранолазин (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4). При одновременном применении ранолазина и симвастатина может повысится риск развития миопатии (см. Особые указания, Миопатия/Рабдомиолиз). При

одновременном применении препарата Симвастатин и ранолазина может потребоваться снижение дозы препарата Симвастатин. 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. Противопоказания; Особые указания. Миопатия/Рабдомиолиз). Фузидовая кислота. При одновременном применении фузидовой кислоты и симвастатина может повыситься риск развития миопатии (см. Особые указания. Миопатия/Рабдомиолиз). Никотиновая кислота (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 (см. 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 такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. Непрямые антикоагулянты (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 1,7 до 1.8 у здоровых добровольцев и от 2.6 до 3,4 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 повысить 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. 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 развитии миопатии/рабдомиолиза зависит от дозы. В клинических исследованиях частота миопатии при применении доз 20, 40 и 80 мг в сутки составляла 0,03%, 0.08% и 0,61% 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 препарат Симвастатин в дозе 80 мг в сутки, частота миопатии составила примерно 1,0%, а у пациентов, принимавших препарат в дозе 20 мг в сутки — 0,02%. Примерно половина случаев развития миопатии была зарегистрирована в течение первого года лечения. Частота развития миопатии в течение каждого следующего года лечения составляла примерно 0.1 %. 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, этот препарат 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 препарат 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. Противопоказания: Способ применения и дозы). Все пациенты, которые начинают терапию препаратом Симвастатин, 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 препаратом 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 приема препарата Симвастатин 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 препаратом Симвастатин, 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, частота развития миопатии была приблизительно 0,24% среди пациентов китайской национальности и 0,05% среди пациентов другой национальности. 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 мионатии/рабдомиолиза увеличивается при одновременном применении препарата Симвастатин со следующими лекарственными средствами. Противопоказанные комбинации лекарственных средств • Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4. Сопутствующая терапия сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 в терапевтических дозах (например, итраконазолом, кетоконазолом, нозаконазолом, вориконазолом, эритромицином, кларитромицином, телитроминином, ингибиторами протеазы ВИЧ, боценревиром, телапревиром, нефазодоном или препаратами, содержащими кобицистат) противопоказана. Если избежать кратковременного лечения сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 нельзя, терапию препаратом Симвастатин следует прервать на период их применения (см. Противопоказания; Взаимодействие с другими лекарственными средствами). • Гемфиброзил, циклоспорин или даназол. Одновременное применение этих препаратов с препаратом Симвастатин противопоказано (см. 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 фибрагами 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. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). • Амиодарон. У пациентов, принимающих амиодарон, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки (см. 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. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). • Ломитанид. У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих ломитапид, доза симвастатина не должна превышать 40 мг в сутки (см. 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. 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. • Никотиновая кислота (в липидснижающих дозах не менее 1 г/сут). При одновременном применении препарата Симвастатин и никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (не менее 1 г/сут) описаны случаи развития миопатии /рабдомиолиза. В клиническом исследовании 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 0.24% среди пациентов китайской национальности при приеме симвастатина в дозе 40 мг или симвастатина/эзетимиба в дозе 40/10 мг по сравнению с 1,24%) 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. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Влияние на печень У некоторых взрослых пациентов, принимавших препарат Симвастатин, наблюдалось устойчивое повышение активности «печеночных» ферментов (более чем в 3 раза выше ВГН). При прекращении или прерывании терапии препаратом 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 препаратом Симвастатин 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 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 (AJ1T) может быть повреждение мышц, поэтому рост

активности АЛ Г 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 симвастатином 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 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 препаратом Симвастатин, 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. Офтальмологическое обследование Данные современных длительных клинических исследований не содержат информации относительно неблагоприятного воздействия препарата Симвастатин на хрусталик глаза человека. Применение у детей в возрасте 10-17 лет Безопасность и эффективность применения препарата Симвастатин у детей 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 препарат Симвастатин, профиль нежелательных явлений был сопоставим с таковым у пациентов, принимавших плацебо. Применение препарата Симвастатин в дозе более 40 мг в сутки не изучалось у пациентов детского 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. 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 препарата Симвастатин, 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 препарата Симвастатин в дозе 80 мг в сутки у пациентов

старше 65 лет наблюдался повышенный риск развития миопатии по сравнению с пациентами младше 65 лет. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами Симвастатин не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, при управлении транспортными средствами или работе с механизмами, следует принимать во внимание, что в пострегистрационном периоде сообщалось о редких случаях развития головокружения.

Условия хранения

3 года. Не применять по истечении срока годности.