Инструкция по применению
Симвастатин Таблетки покрытые пленочной оболочкой 40 мг 30 шт



Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Авва Рус
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Симвастатин
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 40 мг

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро почти белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Действующее вещество

Симвастатин

Состав

Состав на одну таблетку: Действующее вещество, мг: Симвастатин (в пересчете на 100 % вещество) 40,00 мг Вспомогательные вещества, мг: Кросповидон 12,00 Лимонная кислота 5,00 Магния стеарат 4,00 Крахмал картофельный 2,00 Аскорбиновая кислота 1,00 Бутилгидрокситолуол 0,08 Лактозы моногидрат до получения таблетки без оболочки массой: 400,0 Вспомогательные вещества оболочки, мг: до получения таблетки с оболочкой массой: 410,00 Смесь для приготовления пленочного покрытия "Опадрай® белый" [гипромеллоза 2910 - 30,0 %, гипролоза - 30,0 %, тальк - 20,0 %, титана диоксид -20,0%]. 10,00

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Метаболизм Симвастатин является неактивным лактоном который быстро гидролизуется превращаясь в #-гидроксикислоту симвастатина (L-654969) сильный 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 #-гидроксикислыхметаболитов (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 гемато-плацентарный барьер не изучена. 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 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. Противопоказания). В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении с дилтиаземом наблюдалось увеличение AUC #-гидроксикислоты симвастатина в 27 раза предположительно за счет ингибирования изофермента CYP3A4 (см. Особые указания Миопатия/Рабдомиолиз). В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении с амлодипином наблюдалось увеличение AUC #-гидроксикислоты симвастатина в 16 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 #-гидроксикислоты симвастатина и Cmax #-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 изоферментом CYP3A4 (см. 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. Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Особые указания Миопатия/Рабдомиолиз). Особые группы пациентов Полиморфизм гена SLC0JB1 Носители аллели c.521T>C гена SLC01B1 имеют более низкую активность транспортного белка OATP1B1. AUC основного активного метаболита гидроксикислоты симвастатина составляет 120% у гетерозиготных носителей (CT) C аллели и 221% у гомозиготных носителей (CC) относительно пациентов с наиболее частым генотипом (TT). Частота встречаемости аллели C в европейской популяции равна 18%. У пациентов с полиморфизмом гена SLC01B1 есть риск повышения экспозиции гидроксикислоты симвастатина что может привести к увеличению риска рабдомиолиза (см. Особые указания).

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 препарат 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 проведения хирургических вмешательств по восстановлению периферического кровотока и других видов некоронарной реваскуляризации. - 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 Па типа по классификации Фредриксона) или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона) недостаточно для: - снижения повышенной концентрации ОХС ХС ЛПНП ТГ аполипопротеина В (апо В), - повышения концентрации 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 препарата Симвастатин 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

Для обеспечения указанных режимов дозирования при необходимости применения симвастатина в дозе 5 мг в сутки следует назначать препараты других производителей в лекарственной форме "таблетки 5 мг" или "таблетки 10 мг" с риской. До начала лечения препаратом Симвастатин пациенту следует назначить

стандартную гипохолестериновую диету которая должна соблюдаться в течение всего курса лечения. Рекомендуемые дозы препарата Симвастатин - 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 сердечнососудистых осложнений если лечение препаратом в более низких дозах не позволило достичь целевых уровней липидов а предполагаемая польза терапии превышает возможный риск (см. 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 препарата Симвастатин 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 Симвастатин 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 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 препарат 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 препарат Симвастатин одновременно с фибратами. кроме гемфиброзила (см. Противопоказания) или фенофибрата максимальная рекомендуемая доза препарата Симвастатин составляет 10 мг в сутки. Для пациентов принимающих амиодарон верапамил Дилтиазем препараты содержащие элбасвир или гразопревир или амлодипин одновременно с препаратом Симвастатин суточная доза препарата Симвастатин не должна превышать

20 мг. (См. Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Особые указания Миопатия/Рабдомиолиз). Одновременное применение препарата Симвастатин таблетки содержащие 40 мг с фибратами (кроме фенофибрата) амиодароном амлодипином верапамилом дилтиаземом или препаратами содержащими элбасвир или гразопревир может увеличить риск возникновения миопатии/рабдомиолиза. При необходимости одновременного применения симвастатина в дозах 10 мг и 20 мг целесообразно назначение препаратов Симвастатина (таблетки содержащие 10 мг и 20 мг симвастатина). При нарушении функции почек 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 препарата 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 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 и подростков 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией) (см. Показания к применению). - Непереносимость лактозы дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. - Сопутствующее лечение мощными 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). - Одновременное применение симвастатина в дозе превышающей 40 мг с ломитапидом у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами Другие лекарственные взаимодействия: Особые указания Миопатия/Рабдомиолиз).

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность Препарат 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. Симвастатин следует назначать женщинам детородного возраста только в тех случаях когда вероятность беременности очень мала. Применение препарата Симвастатин 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 препаратом Симвастатин должно быть приостановлено на весь срок беременности или пока беременность не диагностирована а сама женщина предупреждена о возможной опасности для плода (см. Противопоказания). Грудное вскармливание 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. Фертильность Данные о влиянии симвастатина на фертильность у женщин отсутствуют. Симвастатин не оказывает влияния на фертильность у крыс мужского и женского пола.

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 препаратам Симвастатина. 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 05-09% пациентов были астения и головная боль. Имелись редкие сообщения о развитии миопатии (см. Особые указания Миопатия/Рабдомиолиз). В клиническом исследовании в котором 20536 пациентов принимали симвастатин (n=10269 пациентов) в дозе 40 мг в сутки или плацебо (n = 10267 пациентов) 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 (48% в группе симвастатина и 51% в группе плацебо). Частота развития миопатии у пациентов принимавших симвастатин была менее 01%. Повышение активности "печеночных" трансаминаз (более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН) подтвержденное при повторном исследовании) наблюдалось у 021% пациентов группы симвастатина и 009% пациентов группы плацебо. Классификация частоты побочных реакций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (от <1 /10000), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Редко: анемия. Нарушения со стороны иммунной системы Редко: развивался синдром гиперчувствительности который проявлялся анафилаксией 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 креатинфосфокиназы (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. Нарушения со стороны нервной системы Редко: головокружение периферическая нейропатия парестезия. Очень редко: бессонница. Частота неизвестна: депрессия. Нарушения со стороны дыхательной системы органов грудной клетки и средостения Частота неизвестна: интерстициальное заболевание легких. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Редко: диспепсия тошнота рвота диарея панкреатит гепатит/желтуха. Очень редко: фатальная и нефатальная печеночная недостаточность. Нарушения со стороны кожи и подкожных

тканей Редко: кожная сыпь кожный зуд алопеция. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани Редко: миалгия судороги мышц рабдомиолиз. Частота неизвестна: тендинопатии возможно с разрывом сухожилий. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы Частота не установлена: эректильная дисфункция. Лабораторные и инструментальные данные 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 препарат Симвастатин. Следующие нежелательные явления сообщались при применении некоторых статинов: - нарушения сна включая кошмарные сновидения, - сексуальная дисфункция гинекомастия. 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

Сообщалось о нескольких случаях передозировки максимальная принятая доза составляла 36 г. Ни у одного пациента последствий передозировки не выявлено. Для лечения передозировки применяются общие меры включая поддерживающую и симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими препаратами

Многочисленные механизмы могут способствовать потенциальному взаимодействию с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Лекарственные средства или продукты растительного происхождения ингибирующие определенные ферменты метаболизма (например CYP3A4) и/или транспортеры (например OATP1B) могут увеличивать концентрацию симвастатина и гидроксикислоты симвастатина в плазме крови и приводить к повышению риска развития миопатии/рабдомиолиза. Для всех применяющихся одновременно лекарственных средств необходимо обратиться к инструкции по медицинскому применению для получения дополнительной информации об их потенциальных взаимодействиях с симвастатином и/или возможном влиянии на ферменты или транспортеры для возможной коррекции доз

или режима дозирования. 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 предполагает что прием симвастатина не оказывает влияния на концентрацию в плазме крови лекарственных средств метаболизирующихся под действием изофермеита 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. Противопоказания, Особые указания Миопатия/Рабдомиолиз). Гемфиброзил циклоспорин или даназол. См. Противопоказания, Особые указания Миопатия/Рабдомиолиз. Другие лекарственные взаимодействия Другие фибраты. Риск развития миопатии увеличивается при одновременном применении симвастатина с гемфиброзилом (см. 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. 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 повыситься 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. Одновременно применение ингибиторов транспортного белка OATP1B1 и симвастатина может привести к увеличению плазменной концентрации гидроксикислоты симвастатина и повышению риска развития миопатии (см. Особые указания Миопатия/Рабдомиолиз). Ингибиторы белка устойчивости рака молочной железы 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 препарата Симвастатин и ингибиторов BCRP может потребоваться коррекция дозы препарата Симвастатин (см. Способ применения и дозы, Особые указания Миопатия/Рабдомиолиз). Никотиновая кислота (не менее 1 г/сут). При одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты (ниацина) в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут) описаны редкие случаи развития миопатии /рабдомиолиза. В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении однократно 2 г никотиновой кислоты замедленного высвобождения и симвастатина в дозе 20 мг наблюдалось незначительное увеличение AUC симвастатина и гидроксикислоты симвастатина а также Cmax гидроксикислоты симвастатина в плазме крови (см. Особые указания Миопатия/Рабдомиолиз). Фузидовая кислота. При одновременном применении фузидовой кислоты и симвастатина может повыситься риск развития миопатии (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. Дигоксин. Одновременное применение дигоксина и препарата Симвастатин у здоровых добровольцев приводило к небольшому повышению (менее 03 нг/мл) концентрации дигоксина в плазме крови измененной методом радиоиммунного анализа по сравнению с одновременным применением дигоксина и плацебо. Секвестранты желчных кислот. При одновременном применении секвестрантов желчных кислот и симвастатина прием симвастатина должен осуществляться или за 2 часа до или через 4 часа после приема секвестрантов желчных кислот (см. Способ применения и дозы). Рифампицин. В связи с тем что рифампицин является мощным индуктором изофермента CYP3A4 у пациентов получающих долгосрочную терапию рифампицином (например лечение туберкулеза) может наблюдаться снижение эффективности симвастатина. В фармакокинетическом исследовании у здоровых

добровольцев значение AUC гидроксикислоты симвастатина при одновременном применении с рифампицином было снижено на 93%. Даназол. При одновременном применении даназола и симвастатина возрастает риск развития миопатии и рабдомиолиза таким образом одновременное применение симвастатина и даназола противопоказано (см. Противопоказания, Особые указания Миопатия/Рабдомиолиз). 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 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 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 ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в редких случаях вызывает миопатию симптомами которой являются боль в мышцах болезненность или слабость мышц в сочетании с повышением активности креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 10 раз от верхней границы нормы (ВГН). Миопатия иногда принимает форму рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью вследствие миоглобинурии или без таковой в очень редких случаях с летальным исходом. Риск миопатии возрастает с повышением уровня ингибирующей активности ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови (в частности с

повышением уровня симвастатина или гидроксикислоты симвастатина в плазме крови) что отчасти может быть обусловлено лекарственными препаратами которые вступают в лекарственные взаимодействия и как следствие влияют на метаболизм и /или транспортеры симвастатина (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы риск развития миопатии/рабдомиолиза зависит от дозы. В клинических исследованиях где 40413 пациентов получали симвастатин частота развития миопатии составила примерно 003% 008% и 061% при применении симвастатина в дозах 20 40 и 80 мг/сут соответственно. В клиническом исследовании в котором пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе получали симвастатин в дозе 80 мг/сут (средняя продолжительность наблюдения 67 лет) частота развития миопатии составила приблизительно 10% по сравнению с 002% у пациентов получавших препарат в дозе 20 мг/сут. Примерно в половине из этих случаев миопатия развилась в течение первого года лечения. Частота развития миопатии в течение каждого последующего года лечения составляла приблизительно 01% (см. Фармакодинамика и Побочное действие). У пациентов получающих симвастатин 80 мг риск развития миопатии выше чем при использовании другой терапии на основе статинов со сходной эффективностью в отношении снижения уровня ХС-ЛПНП. Таким образом в дозе 80 мг препарат Симвастатин должен использоваться только у пациентов с тяжёлой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений у которых не удалось добиться целей лечения при применении более низких доз и ожидаемая польза превышает потенциальные риски. У пациентов которые получают симвастатин 80 мг и нуждаются в назначении другого лекарственного препарата который может вступать в лекарственное взаимодействие должна использоваться более низкая доза симвастатина или альтернативный режим терапии с применением другого статина с меньшим потенциалом вступать в лекарственные взаимодействия (см. подраздел Мероприятия по снижению риска миопатии вызванной взаимодействием лекарственных препаратов и разделы Способ применения и дозы, Противопоказания, Взаимодействие с другими лекарственными средствами). В клиническом исследовании в котором пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний получали симвастатин 40 мг/сут частота развития миопатии составляла примерно 005% у пациентов некитайского происхождения (n = 7367) по сравнению с 024% у пациентов из Китая (n = 5468) Хотя единственной монголоидной популяцией оцениваемой в этом клиническом исследовании были китайцы следует соблюдать осторожность при назначении симвастатина пациентам монголоидной расы и использовать наименьшую необходимую дозу. Снижение функции транспортных белков Снижение функции транспортных белков печени OATP может привести к повышению системной экспозиции гидроксикислоты симвастатина и увеличению риска миопатии и рабдомиолиза. Снижение функции может развиться вследствие

ингибирования под действием препаратов вступающих в лекарственные взаимодействия (например циклоспорина) или у пациентов являющихся носителями полиморфизма c.521T>C гена SLC01B1. У пациентов с аллельным вариантом c.521T>C гена SLC01B1 вырабатывается менее активный белок OATP1B1 и отмечается повышение системной экспозиции гидроксикислоты симвастатина и повышение риска миопатии. Риск развития миопатии связанной с применением высоких доз симвастатина (80 мг) в целом составляет 1% при отсутствии генетического тестирования. На основании результатов исследования SEARCH у носителей гомозиготной аллели C (CC) получавших 80 мг препарата риск развития миопатии в течение года составлял 15% тогда как у носителей гетерозиготной аллели C (CT) такой риск был равен 15%. Соответствующий риск у пациентов с наиболее частым генотипом (TT) составлял 03% (см. Фармакокинетика). При возможности генотипирование на предмет наличия аллели C должно рассматриваться как часть оценки пользы и риска до назначения симвастатина в дозе 80 мг у конкретных пациентов и у носителей генотипа CC следует избегать применения высоких доз. В то же время отсутствие данного гена при генотипировании не исключает вероятности развития миопатии. Оценка активности креатинфосфокиназы Оценка активности креатинфосфокиназы (КФК) не должна проводиться после интенсивных физических нагрузок или при наличии какой-либо правдоподобной альтернативной причины увеличения активности КФК поскольку это затрудняет интерпретацию значений. Если активность КФК на исходном уровне была значительно повышена (> 5 х ВГН) она должна быть оценена через 5-7 дней для подтверждения результатов. До начала лечения При начале терапии симвастатином или увеличении его дозы всех пациентов следует предупреждать о риске миопатии и о необходимости быстро сообщать о любой боли неясной этиологии болезненности или слабости в мышцах. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с предрасполагающими факторами к развитию рабдомиолиза. В следующих ситуациях активность КФК необходимо оценивать до начала терапии с целью определения референсных исходных значений: - пожилой возраст (> 65 лет), - женский пол, - нарушение функции почек, неконтролируемый гипотиреоз, - наличие в анамнезе пациента или в его семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний, - токсическое действие статинов или фибратов на мышцы в анамнезе, - злоупотребление алкоголем. В таких ситуациях следует оценивать соотношение пользы и риска лечения и рекомендуется клиническое наблюдение. Если у пациента ранее возникало поражение мышц на фоне терапии фибратами или статинами можно назначить другой препарат данных классов только с осторожностью. При значительном исходном повышении активности КФК (> 5 х ВГН) лечение начинать не следует. Во время лечения При появлении боли слабости в мышцах или судорог на фоне терапии статинами следует оценить активность КФК. При выявлении значительного

повышения активности КФК (> 5 х ВГН) в отсутствие интенсивных физических нагрузок лечение следует прекратить. При тяжёлых и вызывающих ежедневный дискомфорт мышечных симптомах можно рассмотреть вопрос о прекращении лечения даже при отсутствии повышения активности КФК 1 г/сут) ниацина (никотиновой кислоты) каждый из препаратов сам по себе может вызывать миопатию. В клиническом исследовании (медиана периода наблюдения 39 года) с участием пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний с хорошим контролем уровня ХС- ЛПНП на фоне терапии симвастатином 40 мг/сут в комбинации с эзетимибом 10 мг или без такового не было выявлено дополнительной пользы в отношении сердечно-сосудистых исходов при добавлении ниацина (никотиновой кислоты) в липиднижающих дозах (> 1 г/сут). Следовательно врачи рассматривающие вопрос о назначении комбинированной терапии симвастатином с липиднижающими дозами (> 1 г/сут) ниацина (никотиновой кислоты) или препаратами содержащими ниацин должны тщательно взвешивать потенциальную пользу и риски и проводить тщательное наблюдение за пациентами на предмет любых признаков и симптомов в виде боли болезненности или слабости в мышцах особенно в первые месяцы терапии и при увеличении дозы любого из препаратов. Кроме того в данном исследовании частота миопатии приблизительно составила 024 % у пациентов из Китая получающих симвастатин 40 мг или эзетимиб/симвастатин 10/40 мг в сравнении с 124% у пациентов из Китая которые принимали симвастатин 40 мг или эзетимиб/симвастатин 10/40 мг вместе с никотиновой кислотой /ларопипрантом модифицированного высвобождения 2000 мг/40 мг. Хотя единственной монголоидной популяцией оцениваемой в этом клиническом исследовании были китайцы учитывая более высокую частоту миопатии у пациентов из Китая в сравнении с пациентами не китайского происхождения одновременное применение симвастатина с ниацином (никотиновой кислотой) в липиднижающих дозах (> 1 г/сут) у пациентов монголоидной расы не рекомендуется (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Ципимокс структурно связан с ниацином. Хотя ципимокс не изучался риск токсических эффектов в отношении мышц может быть аналогичен таковому при применении ниацина. Влияние ни печень В клинических исследованиях у небольшого числа взрослых пациентов получающих симвастатин отмечалось стойкое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (до > 3 х ВГН). При отмене или временном прекращении терапии симвастатином у этих пациентов активность трансаминаз обычно медленно снижалась до уровня наблюдавшегося до начала лечения. Рекомендуется проводить оценку функции печени до начала лечения а затем при наличии клинических показаний. У пациентов у которых доза была увеличена до 80 мг функцию печени необходимо дополнительно оценивать перед повышением дозы через 3 месяца после него и периодически в дальнейшем (например 1 раз в полгода) в течение первого года лечения. Особое

внимание следует уделять пациентам у которых возникает повышение активности трансаминаз в сыворотке крови. У таких пациентов оценку функции печени следует быстро повторить и в дальнейшем выполнять чаще. Если активность трансаминаз свидетельствуют о прогрессировании состояния особенно если она повышается до 3 х ВГН и стойко сохраняются симвастатин следует отменить. Обратите внимание что активность АЛТ может быть обусловлена поражением мышечной ткани поэтому рост активности АЛТ в сочетании с повышением активности КФК может указывать на миопатию (см. подраздел Миопатия/Рабдомиолиз). Существуют немногочисленные пострегистрационные сообщения о фатальной и нефатальной печеночной недостаточности у пациентов принимавших статины в том числе симвастатин. Если при лечении препаратом Симвастатин развивается серьёзное поражение печени сопровождающееся клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией или желтухой необходимо сразу же прекратить терапию. Если не установлена другая причина поражения печени терапия препаратом Симвастатин не должна возобновляться. У пациентов которые потребляют значительное количество алкоголя препарат следует использовать с осторожностью. Как и при применении других липиднижающих препаратов при терапии симвастатином описаны случаи умеренного (30 кг/м2 повышенный уровень триглицеридов артериальная гипертензия) должен контролироваться как клинически так и биохимически в соответствии с национальными рекомендациями. Интерстициальные заболевания легких Описаны случаи развития интерстициальной болезни легких при применении некоторых статинов включая симвастатин особенно при длительной терапии (см. Побочное действие). Признаками интерстициальной болезни легких являются одышка непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (слабость снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на развитие интерстициального заболевания легких терапия статинами должна быть отменена. Применение у детей и подростков в возрасте 10-17 лет Безопасность и эффективность симвастатина у подростков в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией оценивалась в контролируемом клиническом исследовании с участием мальчиков-подростков со стадией развития II и выше по классификации Таннера и девочек у которых прошло не менее одного года после наступления менархе. У пациентов получавших симвастатин профиль нежелательных явлений в целом был сходным с таковым у пациентов получавших плацебо. Дозы свыше 40 мг в данной популяции пациентов исследованы не были. Вэтом ограниченном контролируемом исследовании не было выявлено подтверждения влияния препарата на рост или половое созревание девочек и мальчиков подросткового возраста или влияния на продолжительность менструального цикла у девочек также не обнаружено (см. Фармакодинамика, Способ применения и дозы, Побочное действие). Девушкам-подросткам следует объяснять необходимость применения соответствующих методов

контрацепции во время терапии симвастатином (см. Противопоказания, Применение при беременности и в период грудного вскармливания). У пациентов в возрасте 48 недель неизвестна долгосрочные эффекты в отношении физического интеллектуального и полового созревания не изучены. Исследования по применению симвастатина у пациентов младше 10 лет а также у детей препубертатного возраста и девочек в пременархе не проводились. Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.: Препарат 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

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