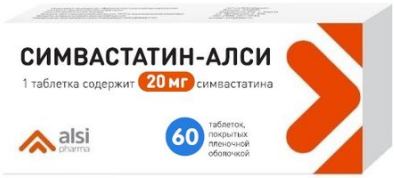
Инструкция по применению
Симвастатин-Алси Таблетки 20 мг 60 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: Алси Фарма
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Симвастатин
Количество в упаковке: 60
Дозировка действующего вещества: 20 мг



Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от коричневого до светло-коричневого с розоватым оттенком цвета. На поперечном разрезе - внутренний слой белого или почти белого цвета.

Действующее вещество

Симвастатин

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: действующее вещество: симвастатин - 10,00 мг или 20,00 мг, вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 70,00/140,00 мг, крахмал прежелатинизированный - 49,98/99,96 мг, лактозы моногидрат - 7,00/14,00 мг, лимонной кислоты моногидрат - 1,25/2,50 мг, магния стеарат - 0,75/1,50 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) - 0,75/1,50 мг, аскорбиновая кислота - 0,25/0,50 мг, бутилгидроксианизол - 0,02/0,04 мг, пленочная оболочка - Опадрай II (серия 85F36646 Коричневый) - 6,00/12,00 мг (поливиниловый спирт - 2,39/4,78 мг, макрогол (полиэтиленгликоль) - 1,21/2,42 мг, титана диоксид - 1,00/2,00 мг, тальк - 0,90/1,80 мг, краситель железа оксид желтый - 0,29/0,58 мг, краситель железа оксид красный - 0,19/0,38 мг, краситель железа оксид черный - 0,02/0,04 мг).

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание Всасыванию подвергается около 85% принятой внутрь дозы симвастатина. Прием пищи (в рамках стандартной гипохолестериновой диеты) сразу после приема препарата не нарушает фармакокинетического профиля симвастатина. Распределение После приема внутрь в печени определяются более высокие концентрации симвастатина, чем в других тканях. Концентрация активного метаболита симвастатина в системном кровотоке составляет Результатом активного метаболизма симвастатина в печени (> 60% у мужчин) является его низкая концентрация в общем кровотоке. Возможность проникновения симвастатина через гематоэнцефалический и гематоплацентарный барьер не изучена. Метаболизм Симвастатин является неактивным лактоном, который быстро гидролизуется, превращаясь в #-гидроксикислоту симвастатина (L-654.969), мощный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Основными метаболитами симвастатина в плазме крови являются #-гидроксикислота симвастатина (L-654.969) 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 (в основном гидролизуется в свою активную форму - #-гидроксикислоту). Поэтому концентрация неизмененного симвастатина в плазме крови человека низкая (Выведение При "первичном прохождении" через печень симвастатин метаболизируется с последующим выведением симвастатина и его метаболитов с желчью. При длительном приеме кумуляции препарата в организме не происходит. Период иолувыведения (T1/2) активных метаболитов составляет 1,9 ч. В основном выводится кишечником (60%) в виде метаболитов. Около 13% выводится почками в неактивной форме. Прочие аспекты фармакокинетики 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. 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 субстратом 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 2,7 раза, предположительно за счет ингибирования изофермента CYP3A4 (см. раздел "Особые указания"). В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении с амлодигшном наблюдалось увеличение AUC #-гидроксикислоты симвастатина в 1,6 раза (см. раздел "Особые указания"). 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"). 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"). 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").

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-Алси 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 но 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 IIa 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 с гетерозиготной семенной гиперхолестеринемией Применение препарата Симвастатин-Алси 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-Алси 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. Для обеспечения указанного режима

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. При необходимости дозу 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", подраздел "Миопатия /Рабдомиолиз"). Пациенты с ишемической болезнью сердца или высоким риском развития ИБС Стандартная начальная доза препарата Симвастатин-Алси 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-Алси 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 симвастатином можно назначать в начальной дозе 10 мг 1 раз в сутки. В случае необходимости подбор доз следует проводить в соответствии с вышеуказанной схемой (см. раздел "Способ применения и дозы"). Пациенты с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией Препарат Симвастатин-Алси 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. раздел "Особые указания", подраздел "Миопатия/Рабдомиолиз"). У таких пациентов симвастатин применяют в комбинации с другими методами гиполипидемического лечения (например, ЛПНП-аферез) или без подобного лечения, если оно недоступно. Дозу симвастатина 80 мг рекомендуется принимать в три приема (20 мг утром, 20 мг днем и 40 мг вечером). Для пациентов, принимающих ломитапид одновременно с симвастатином, суточная доза симвастатина не должна превышать 40 мг (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами", раздел "Особые указания", подраздел "Миопатия /Рабдомиолиз"). Сопутствующая терапия Препарат Симвастатин-Алси может назначаться как в монотерапии, так и в сочетании с секвестрантами желчных кислот. У пациентов, принимающих симвастатин одновременно с фибратами, кроме гемфиброзила (см. раздел "Противопоказания") или фенофибрата, максимальная рекомендуемая доза препарата Симвастатин-Алси составляет 10 мг в сутки. У

пациентов, принимающих симвастатин одновременно с дронедароном, максимальная рекомендуемая доза симвастатина составляет 10 мг в сутки. У пациентов, принимающих симвастатин одновременно с ранолазином, максимальная рекомендуемая доза симвастатина составляет 10 мг в сутки. Для пациентов, принимающих амиодарон, верапамил, дилтиазем, препараты, содержащие элбасвир или гразопревир, или амлодипин одновременно с симвастатином, суточная доза препарата Симвастатин-Алси не должна превышать 20 мг (см. Раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами", раздел "Особые указания", подраздел "Миопатия/Рабдомиолиз"). При почечной недостаточности Поскольку 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 Применение у детей 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-Алси 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. раздел "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, нефазодопом и препаратами, содержащими кобицистат) (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами", раздел "Особые указания", подраздел "Миопатия/Рабдомиолиз"). Сопутствующее лечение гемфиброзилом, циклоспорином или даназолом (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами", раздел "Особые указания", подраздел "Миопатия/Рабдомиолиз"). Одновременное применение симвастатина в дозах более 40 мг с ломитапидом у пациентов с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией.

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 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-Алси 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-Алси 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

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 симвастатину. 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. раздел "Особые указания", подраздел "Миопатия/Рабдомиолиз"). В клиническом исследовании (HPS), 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 (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. Классификация частоты побочных реакций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (>1 /10), часто (от >1/100 до1/1000 до1/10 000 до Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Редкие: 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. раздел "Особые указания", подраздел "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 Редкие: головокружение, периферическая нейропатия, парестезия. Очень редкие: бессонница. Частота не установлена: депрессия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Частота не установлена: интерстициальное заболевание легких. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Редкие: диспепсия, тошнота, рвота, диарея, панкреатит, гепатит/желтуха. Очень редкие: фатальная и нефатальная печеночная недостаточность. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Редкие: кожная сыпь, кожный зуд, алопеция. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани Редкие: миалгия, судороги мышц, рабдомиолиз. Частота не установлена: тендинопатии, возможно с разрывом сухожилий. Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Частота не установлена: эректильная дисфункция. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований 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. раздел "Особые указания"). Сообщалось о повышении концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак при приеме статинов, включая 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. разделы "Особые указания", подраздел "Применение у детей в возрасте 10-17 лет").

Передозировка

Ни в одном из известных нескольких случаев передозировки (максимальная принятая доза составила 3,6 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 препаратов 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, телнтромицнна, ингибиторов ВИЧ-протеазы, боцепревира, теланревира, нефазодона, препаратов, содержащих кобицистат) и симвастатина

противопоказано (см. раздел "Противопоказания", раздел "Особые указания", подраздел "Миопатия/Рабдомиолиз"). Гемфиброзил, циклоспорин или даназол. См. раздел "Противопоказания", раздел "Особые указания", подраздел "Миопатия /Рабдомиолиз". Другие лекарственные препараты 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. раздел "Противопоказания", раздел "Особые указания", подраздел "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. раздел "Способ применения и дозы", раздел "Особые указания", подраздел "Миопатия/Рабдомиолиз"). Блокаторы "медленных" кальциевых каналов. Риск развития миопатии/рабдомиолиза повышается при одновременном применении верапамила, дилтиазема или амлодипина с симвастатином (см. раздел "Способ применения и дозы", раздел "Особые указания", подраздел "Миопатия/Рабдомиолиз"). Ломитапид. Риск развития миопатии/рабдомиолиза может повышаться при одновременном применении ломитапида с симвастатином (см. раздел "Способ применения и дозы", раздел "Особые указания", подраздел "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. раздел "Особые указания", подраздел "Миопатия/Рабдомиолиз"). При одновременном применении препарата Симвастатин-Алси и умеренных ингибиторов изоферментов CYP3A4 может потребоваться снижение дозы препарата Симвастатин-Алси. У пациентов, принимающих симвастатин одновременно с дронедароном, максимальная рекомендуемая доза симвастатина составляет 10 мг в сутки. Ранолазин (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4). При одновременном применении ранолазина и симвастатина может повыситься риск развития миопатии (см. раздел "Особые указания", подраздел "Миопатия /Рабдомиолиз"). При одновременном применении препарата Симвастатин-Алси и ранолазина может потребоваться снижение дозы препарата Симвастатин-Алси. У пациентов, принимающих симвастатин одновременно с ранолазином, максимальная рекомендуемая доза симвастатина составляет 10 мг в сутки. 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. раздел "Противопоказания", раздел "Особые указания", подраздел "Миопатия/Рабдомиолиз"). Фузидовая кислота. При одновременном применении фузидовой кислоты и симвастатина может повыситься риск развития миопатии (см. раздел "Особые указания", подраздел "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 препарата Симвастатин-Алси и ингибиторов BCRP может потребоваться коррекция дозы симвастатина (см. раздел "Способ применения и дозы", раздел "Особые указания", подраздел "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. раздел "Особые указания", подраздел "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. раздел "Особые указания", подраздел "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 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. 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-Алси 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. раздел "Противопоказания", раздел "Способ применения и дозы"). Все пациенты, которые начинают терапию препаратом Симвастатин-Алси, а также пациенты, которым необходимо увеличить дозу, должны быть предупреждены о возможности возникновении миопатии и проинформированы о необходимости незамедлительного обращении 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 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-Алси должна быть временно прекращена за несколько дней до выполнения больших хирургических вмешательств, а также в послеоперационном периоде. 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, нозаконазолом, 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-Алси следует прервать на период их применения (см. раздел "Противопоказания", раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"), Гемфиброзил, циклоспорин или даназол. Одновременное применение этих препаратов с симвастатином противопоказано (см. раздел "Противопоказания", раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Другие лекарственные препараты Другие фибраты. У пациентов, принимающих фибраты, кроме гемфиброзила (см. раздел "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, дилтназем 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-Алси 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-Алси 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-Алси. Несмотря на то, что одновременное применение симвастатина с элбасвиром и гразопревиром не изучалось, для пациентов, получающих симвастатин одновременно с препаратами, содержащими элбасвир и гразопревир, доза препарата Симвастатин-Алси 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. Преимущество одновременного применения симвастатина с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (не менее 1 г/сут) должно быть тщательно взвешено относительно потенциальных рисков комбинированной терапии. Не рекомендуется одновременное применение симвастатина с никотиновой кислотой в липидснижающих 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 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 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 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. раздел "Особые указания", подраздел "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-Алси. 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. Офтальмологическое обследование Данные современных длительных клинических исследований не содержат информации относительно неблагоприятного воздействия симвастатина на хрусталик глаза человека. Сахарный диабет Имеются сообщения о повышении концентрации глюкозы в плазме крови при приеме статинов (см. раздел "Побочное действие"), 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 5,6-6,9 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 (см. раздел "Побочное действие"). 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. Применение у детей в возрасте 10-17 лет 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 возраста.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-Алси (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 при применении симвастатина 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 трансп. ср. и мех.: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

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте.