ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

СИМВАСТАТИН

Регистрационный номер

Торговое название: Симвастатин

Международное непатентованное название: Симвастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой.

Состав:

Активное вещество: симвастатин 0,02 г

Вспомогательные вещества:

Ядро: аскорбиновая кислота, сахар молочный (лактоза), крахмал картофельный, бутилата гидрокситалуен (бутилгидрокситолуол), лимонная кислота, крахмал прежелатинизированный, магния стеарат.

Оболочка: метилгидроксипропилцеллюлоза (гипромеллоза), гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза), тальк, титана диоксид, краситель кислотный красный 2С для фармацевтических целей.

Описание: таблетки, покрытые оболочкой от светло-розового до розового цвета, круглые, двояковыпуклые.

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство – ГМГ – КоА редуктазы ингибитор.

КОД АТХ С 10АА 01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гиполипидемическое средство, получаемое синтетическим путем из продукта ферментации Aspergillus terreus, является неактивным лактоном, в организме подвергается с образованием гидроксикислотного производного. Активный метаболит ингибирует 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу), фермент, катализирующий начальную реакцию образования мевалоната из ГМГ-КоА. Поскольку превращение ГМГ-КоА в мевалонат представляет собой ранний этап синтеза холестерина, то применение Симвастатина не вызывает накопления в организме потенциально токсичных стеролов. ГМГ-КоА легко метаболизируется до ацетил-КоА, который участвует во многих процессах синтеза в организме.

Вызывает понижение содержания в плазме крови триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и общего холестерина (в случаях гетерозиготной семейной и несемейной форм гиперхолестеринемии, при смешанной гиперлипидемии, когда повышенное содержание холестерина является фактором риска).

Повышает содержание липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и уменьшает соотношение ЛПНП/ЛПВП и общий холестерин/ ЛПВП.

Начало проявления эффекта – через 2 недели от начала приема, максимальный терапевтический эффект достигается через 4-6 недель. Действие сохраняется при продолжении лечения, при прекращении терапии содержание холестерина постепенно возвращается к исходному уровню.

Фармакокинетика

Абсорбция симвастатина высокая. После приема внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 1,3 – 2,4 часа и снижается на 90% через 12 часов. Связь с белками плазмы крови составляет около 95%.

Метаболизируется в печени, имеет эффект «первого прохождения» через печень (гидролизуется с образованием активного производного: бета – гидроксикислоту, обнаружены и другие активные, а так же неактивные метаболиты). Период полувыведения активных метаболитов составляет 1,9 часа.

Выводится преимущественно с каловыми массами (60%) в виде метаболитов. Около 10-15% выводится почками в неактивной форме.

Показания к применению

Гиперхолестеринемия:

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa и IIb) при неэффективности диетотерапии с низким содержанием холестерина и других немедикаментозных мероприятий (физическая нагрузка и снижение массы тела) у пациентов с повышенным риском возникновения коронарного атеросклероза;
- комбинированная гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, не корректируемых специальной диетой и физической нагрузкой.

Ишемическая болезнь сердца:

для профилактики инфаркта миокарда, для уменьшения риска смерти, уменьшения риска сердечно-сосудистых нарушений (инсульт или транзиторные ишемические приступы), замедление прогрессирования атеросклероза коронарных сосудов, уменьшение риска процедур реваскуляризации.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к симвастатину или к другим компонентам препарата (в том числе наследственная непереносимость лактозы), а также к другим препаратам статинового ряда (ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы) в анамнезе;
- заболевания печени в активной фазе, стойкое повышение активности «печеночных» ферментов неясной этиологии;
- Заболевания скелетной мускулатуры (миопатия);
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью назначают больным, злоупотребляющим алкоголем, пациентам после трансплантации органов, которым проводится терапия иммунодепрессантами (в связи с повышенным риском возникновения рабдомиолиза и почечной недостаточности); при состояниях, которые могут привести к развитию выраженной недостаточности функции почек, таких, как артериальная гипотензия, острые инфекционные заболевания тяжелого течения, выраженные метаболические и эндокринные нарушения, нарушения водно-электролитного баланса, хирургические вмешательства (в том числе стоматологические) или травмы; пациентам с пониженным или повышенным тонусом скелетных мышц неясной этиологии; эпилепсии.

Беременность и период кормления грудью

Симвастатин противопоказан беременным. Имеется несколько сообщений о развитии аномалии у новорожденных, матери которых принимали симвастатин.

Женщины детородного возраста, принимающие симвастатин, должны избегать зачатия. Если в процессе лечения беременность все же наступила, Симвастатин должен быть отменен, а женщина должна быть предупреждена о возможной опасности для плода.

Данные о выделении Симвастатина с материнским молоком отсутствуют.

При необходимости назначения Симвастатина в период кормления грудью следует учитывать,

многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком, и имеется угроза развития тяжелых реакций, поэтому кормление грудью во время приема препарата не рекомендуется.

Способ применения и дозы

До начала лечения препаратом пациенту следует назначить стандартную гипохолестериновую диету, которая должна соблюдаться в течение всего курса лечения.
Симвастатин следует принимать внутрь 1 раз в сутки вечером, запивая достаточным количеством воды.
Время приема препарата не следует связывать с приемом пищи.
Рекомендуемая доза препарата для лечения гиперхолестеринемии варьирует от 10 до 80 мг 1 раз в сутки вечером. Рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов с гиперхолестеринемией, составляет 10 мг. Максимальная суточная доза – 80 мг.
Изменения (подбор) дозы следует проводить с интервалами в 4 недели. У большинства больных оптимальный эффект достигается при приеме препарата в дозах до 20 мг в сутки.
У больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией рекомендуемая суточная доза составляет 40 мг 1 раз в сутки вечером или 80 мг в три приема (20 мг утром, 20 мг днем, 20 мг вечером).
При лечении больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) или высоким риском развития ИБС эффективные дозы препарата составляют 20-40 мг в сутки. Поэтому рекомендуемая начальная доза у таких больных – 20 мг в сутки. Изменения (подбор) дозы следует проводить с интервалами в 4 недели, при необходимости дозу можно увеличить до 40 мг в сутки. Если содержание ЛПНП менее 75 мг/дл (1,94 ммоль/л), содержание общего холестерина – менее 140 мг/дл (3,6 ммоль/л), дозу препарата необходимо уменьшить.
У больных пожилого возраста и у больных с легкой или умеренно выраженной степенью почечной недостаточностью изменений дозировки препарата не требуется.
У больных с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или получающих циклоспорин, даназол, гемфиброзил или другие фибраты (кроме фенофибрата), ниацин в липиднижающих дозах (≥ 1г/сутки) в комбинации с Симвастатином, максимально рекомендуемая доза Симвастатина не должна превышать 10 мг в сутки.
Для пациентов, принимающих амиодарон или верапамил одновременно с Симвастатином, суточная доза Симвастатина не должна превышать 20 мг.

Побочное действие

Пищеварительная система: возможны боли в животе, запор, метеоризм, тошнота, диарея, панкреатит, рвота, гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов, щелочной фосфокиназы и креатинфосфокиназы (КФК).
Нервная система и органы чувств: астенический синдром, головная боль, головокружение, бессонница, мышечные судороги, парестезии, периферическая нейропатия, расплывчатость зрения, нарушение вкусовых ощущений.
Аллергические и иммунопатологические реакции: ангионевротический отек, ревматическая полимиалгия, васкулит, тромбоцитопения, увеличение СОЭ, лихорадка, артрит, крапивница, фотосенсибилизация, гиперемия кожи, приливы, одышка, волчаночноподобный синдром, эозинофилия.
Дерматологические реакции: редко кожная сыпь, зуд, алопеция, дерматомиозит.
Со стороны опорно-двигательного аппарата: миопатия, миалгия, судороги мышц, слабость; редко - рабдомиолиз.
Прочие: анемия, сердцебиение, острая почечная недостаточность (вследствие рабдомиолиза), снижение потенции.

Передозировка

Ни в одном из известных нескольких случаев передозировки (максимально принятая доза 450 мг) специфических симптомов выявлено не было.

Лечение: вызвать рвоту, принять активированный уголь. Симптоматическая терапия. Следует контролировать функции печени и почек, уровень КФК в сыворотке крови.

При развитии миопатии с рабдомиолизом и острой почечной недостаточности (редкий, но тяжелый побочный эффект) следует немедленно прекратить прием препарата и ввести больному диуретик и натрия бикарбонат (внутривенная инфузия). При необходимости показан гемодиализ.

Рабдомиолиз может вызывать гиперкалиемию, которую можно устранить внутривенным введением кальция хлорида или кальция глюконата, инфузией глюкозы с инсулином, использованием калиевых ионнообменников или, в тяжелых случаях, с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Цитостатики, противогрибковые средства (кетоконазол, итраконазол), фибраты, высокие дозы никотиновой кислоты, иммунодепрессанты, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы ВИЧ-протеазы, нефазодон повышают риск развития миопатии.

Циклоспорин или даназол: риск развития миопатии/рабдомиолиза увеличивается при совместном назначении циклоспорина или даназола с высокими дозами симвастатина.

Другие гиполипидемические средства, способные вызывать развитие миопатии:

риск развития миопатии повышается при совместном назначении других гиполипидемических средств, которые не являются мощными ингибиторами CYP3A4, но способные вызывать миопатию в условиях монотерапии. Такие как гемфиброзил и другие фибраты (кроме фенофибрата), а также ниацин (никотиновая кислота) в дозе ≥ 1 г в сутки.

Амиодарон и верапамил: риск развития миопатии увеличивается при совместном приеме амиодарона или верапамила с высокими дозами симвастатина.

Дилтиазем: риск развития миопатии незначительно увеличивается у пациентов, получающих дилтиазем одновременно с симвастатином в дозе 80 мг.

Симвастатин потенцирует действие *пероральных антикоагулянтов (напр., фенпрокумон, варфарин)* и увеличивает риск возникновения кровотечений, что требует необходимости проведения контроля показателей свертываемости крови до начала лечения, а также достаточно часто в начальный период терапии. Как только достигается стабильный уровень показателя протромбинового времени или Международное Нормализованное Отношение (МНО), его дальнейший контроль следует проводить с интервалами, рекомендуемыми для пациентов, получающих терапию антикоагулянтами. При изменении дозировки или прекращении приема симвастатина также следует проводить контроль протромбинового времени или МНО по вышеизложенной схеме.

Терапия симвастатином не вызывает изменений протромбинового времени и риска кровотечений у пациентов, не принимающих антикоагулянты.

Повышает уровень *дигоксина* в плазме крови.

Колестирамин и колестипол снижают биодоступность (применение симвастатина возможно через 4 час. после приема указанных лекарственных средств, при этом отмечается аддитивный эффект).

Сок грейпфрута содержит один или более компонентов, которые ингибируют CYP3A4 и могут повышать концентрацию в плазме крови средств, метаболизирующихся CYP3A4. Увеличение активности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы после употребления 250 мл сока в день является минимальным и не имеет клинического значения. Однако потребление большого объема сока (более 1 литра в день) при приеме симвастатина значительно увеличивает уровень ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. В связи с этим необходимо избегать потребления сока

грейпфрута в больших количествах.

Особые указания

В начале терапии Симвастатином возможно преходящее повышение уровня «печеночных» ферментов.

Перед началом терапии и далее регулярно проводить исследование функции печении (контролировать активность «печеночных» ферментов каждые 6 недель в течение первых 3 мес., затем каждые 8 недель в течение оставшегося первого года, и затем 1 раз в полгода), а также при повышении доз следует проводить тест на определение функции печени. При повышении дозы до 80 мг необходимо проводить тест каждые 3 месяца. При стойком повышении активности трансаминаз (в 3 раза по сравнению с исходным уровнем) прием Симвастатина следует прекратить.

Симвастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-Ко-А- редуктазы, не следует применять при повышенном риске развития рабдомиолиза и почечной недостаточности (на фоне тяжелой острой инфекции, артериальной гипотензии, планируемой большой хирургической операции, травм, тяжелых метаболических нарушений).

Отмена гиполипидемических средств в период беременности не оказывает существенного влияния на результаты длительного лечения первичной гиперхолестеринемии.

В связи с тем, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы тормозят синтез холестерина, а холестерин и другие продукты его синтеза играют существенную роль в развитии плода, включая синтез стероидов и клеточных мембран, Симвастатин может оказывать неблагоприятное воздействие на плод при назначении его беременным (женщины репродуктивного возраста должны избегать зачатия). Если в процессе лечения наступила беременность, препарат должен быть отменен, а женщина предупреждена о возможной опасности для плода.

Применение Симвастатина не рекомендуется у женщин детородного возраста, не использующих контрацептивные средства.

У пациентов с пониженной функцией щитовидной железы (гипотиреоз) или при наличии некоторых заболеваний почек (нефротический синдром) при повышении уровня холестерина следует сначала проводить терапию лежащего в основе заболевания.

Симвастатин с осторожностью назначают лицам, которые злоупотребляют алкоголем и/или имеют в анамнезе заболевания печени.

До начала и во время лечения пациент должен находиться на гипохолестериновой диете.

Одновременный прием грейпфрутового сока может усилить степень выраженности побочных явлений, связанных с приемом Симвастатина, поэтому следует избегать их одновременного приема.

Симвастатин не показан в тех случаях, когда имеется гипертриглицеридемия I, IV и V типов.

Лечение Симвастатином может вызывать миопатию, приводящую к рабдомиолизу и почечной недостаточности. Риск возникновения этой патологии возрастает у больных, получающих одновременно с Симвастатином одно или несколько из следующих лекарственных средств: фибраты (гемфиброзил, фенофибрат), циклоспорин, нефазадон, макролиды (эритромицин, кларитромицин), противогрибковые средства из группы "азолов" (кетоконазол, интраконазол) и ингибиторы протеаз ВИЧ (ритонавир). Риск развития миопатии повышается также у больных с тяжелой почечной недостаточностью.

Все пациенты, начинающие терапию Симвастатином, а также пациенты, которым необходимо увеличить дозу препарата, должны быть предупреждены о возможности возникновения миопатии и необходимости незамедлительного обращения к врачу в случае возникновения необъяснимых болях, болезненности в мышцах, вялости или мышечной слабости, особенно если это сопровождается недомоганием или лихорадкой. Терапия препаратом должна быть немедленно прекращена, если миопатия диагностирована или предполагается.

В целях диагностирования развития миопатии рекомендуется регулярно проводить измерения величины КФК.
При лечении Симвастатином возможно возрастание содержания сывороточной КФК, что следует учитывать при дифференциальной диагностике болей за грудиной. Критерием отмены препарата служит увеличение содержания КФК в сыворотке крови более чем в 10 раз относительно верхних границ нормы. У больных с миалгией, миастенией и/или выраженным повышением активности КФК лечение препаратом прекращают.
Препарат эффективен как в виде монотерапии, так и в сочетании с секвестрантами желчных кислот.
В случае пропуска текущей дозы препарат необходимо принять как можно скорее. Если наступило время приема следующей дозы, дозу не удваивать.
Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью лечение проводят под контролем функции почек.
Длительность применения препарата определяется лечащим врачом индивидуально.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами
О неблагоприятном влиянии Симвастатина на способность управлять автомобилем и работе с механизмами не сообщалось.

Форма выпуска
Таблетки, покрытые оболочкой, 20мг
По 10 или 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку. 1, 2, 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения
Список Б. В сухом месте при температуре не выше 15 ^{0}С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель
ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия 305022, г. Курск , ул. 2-я Агрегатная, 1а/18
Тел./Факс: (07122) 6-14-65

Директор ИДКЭЛС,
профессор В.В.Чельцов

Представитель
ОАО «Фармстандарт-Лексредства» С.А.Лиханова