ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
СИМВАСТАТИН АЛКАЛОИД

Регистрационный номер:

Торговое название: Симвастатин Алкалоид
Международное непатентованное название: симвастатин
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав
Активное вещество:
Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит симвастатина 10 мг, 20 мг или 40 мг.
Вспомогательные вещества: кислота аскорбиновая, лимонной кислоты моногидрат, бутилгидрокситолуол, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный, повидон, магния стеарат.
Оболочка: опадрай II розовый (поливиниловый спирт, частично гидролизированный, титана диоксид, макрогол-3000, тальк, краситель железа оксид красный [пигмент 30] [Е 172], краситель железа оксид жёлтый [пигмент 10] [Е 172]).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг и 40 мг.
Серовато-розовые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой с риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство - ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор.
Код АТХ: С10АА01

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Гиполипидемическое средство, получаемое синтетическим путем из продукта ферментации Aspergillus terreus, является неактивным лактоном, в организме подвергается гидролизу 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 Алкалоид 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

Всасывание

После приема внутрь симвастатин абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)- около 61-85 %_и попадает в системный кровоток. Максимальная терапевтическая концентрация в плазме крови достигается через 1,3-2,4 ч и снижается на 90 % через 12 ч. Одновременный прием пищи не влияет на всасывание симвастатина.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет около 98 %.

Метаболизм

Симвастатин подвергается эффекту «первого прохождения» через печень (в основном гидролизуется в свою активную форму бета-гидрокислоту).

Концентрация активного метаболита симвастатина в системном кровотоке составляет 5 % от принятой внутрь дозы.

Выведение

Симвастатин выводиться с желчью. Период полувыведения активных метаболитов составляет 1,9 ч. Выводится преимущественно через кишечник (около 60 %) в виде метаболитов. Около 10-15 % выводится почками в неактивной форме.

Показания к применению

* Первичная гиперхолестеринемия IIа и IIб типа при неэффективности диетотерапии с низким содержанием холестерина и других немедикаметозных мероприятий (физическая нагрузка и снижение массы тела) у пациентов с повышенным риском возникновения коронарного атеросклероза)
* Комбинированная гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия; гиперлипопротеинемия, не поддающаяся коррекции специальной диетой и физической нагрузкой
* Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия (в качестве дополнения к гиполипидемической терапии)
* Ишемическая болезнь сердца (вторичная профилактика):
  препарат показан пациентам: с целью снижения общей смертности; с целью уменьшения риска коронарной смертности и профилактики инфаркта миокарда; с целью снижения риска развития инсульта и преходящих нарушений мозгового кровообращения; с целью замедления прогрессирования коронарного атеросклероза.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к препарату (к любому из компонентов 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)
- беременность и период грудного вскармливания.

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, неконтролируемые судороги.

Использование в педиатрии

У детей и подростков в возрасте до 18 лет безопасность и эффективность Симвастатина Алкалоид не установлены.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Симвастатин Алкалоид противопоказан при беременности. Женщины детородного возраста, принимающие симвастатин, должны избегать зачатия. Если в процессе приёма препарата беременность все же наступила, необходимо отменить приём Симвастатина Алкалоид, а женщина должна быть предупреждена о возможной опасности для плода. Данные о выделении симвастатина с материнским молоком отсутствуют. При необходимости назначения Симвастатина Алкалоид женщинам в период кормления следует учитывать, что многие лекарственные препараты выделяются с грудным молоком, и имеется угроза развития тяжёлых реакций, поэтому кормление грудью во время приёма препарата не рекомендуется.

Способ применения и дозы

Перед началом и во время лечения Симвастатином Алкалоид пациент должен соблюдать гипохолестериновую диету для снижение холестерина.

Симвастатин Алкалоид применять внутрь 1 раз в сутки вечером, запивая достаточным количеством воды. Время приема препарата не следует связывать с приемом пищи.

Гиперхолестеринемия:

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг 1 раз/сут, при выраженной гиперхолестеринемии- 10 мг в сутки.

Коррекцию режима дозирования можно провести с интервалом 4 недели. Максимальная суточная доза – 80 мг.

При гомозиготной семейной гиперхолестеринемии доза Симвастатина Алкалоид составляет 40 мг/сут, вечером или 80 мг/сут, разделённая на 3 приёма - первый - 20 мг, второй - 20 мг и 40 мг вечером.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС):

При ИБС Симвастатин Алкалоид назначают в начальной дозе 20 мг 1 раз/сут вечером.; при необходимости дозу постепенно увеличивают через каждые 4 недели до 40 мг.

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), никотиновую кислоту в липиднижающих дозах (≥ 1г/сутки) в комбинации с Симвастатином Алкалоид максимально рекомендуемая доза Симвастатина Алкалоид не должна превышать 10 мг в сутки.

Для пациентов, принимающих амиодарон или верапамил одновременно с Симвастатином Алкалоид, суточная доза не должна превышать 20 мг.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: диспепсия , боль в животе, запор или диарея, метеоризм), гепатит, холестатическая желтуха, повышение активности «печеночных» щелочной фосфатазу и креатинфосфокиназы (КФК); редко- острый панкреатит.
Со стороны нервной системы и органов чувств: астения, головокружение, головная боль, бессонница, парестезия, периферическая невропатия, нечеткость зрительного восприятия, нарушение вкусовых ощущений.
Со стороны опорно-двигательного аппарата: миопатия, миалгия, миастения; редко- рабдомиолиз.
Аллергические и иммунопатологические реакции: кожная сыпь, крапивница, зуд, алопеция, ангионевротический отек, волчаночноподобный синдром, ревматическая полимиалгия, васкулит, тромбоцитопения, эозинофилия, увеличение СОЭ, артрит, артралгия, фотосенсибилизация, лихорадка, гиперемия кожи, «приливы» крови к лицу, одышка.
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 гидрокарбонат (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 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 часа 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 Алкалоид возможно преходящее повышение уровня «печеночных» ферментов.
Перед началом терапии и далее регулярно проводить исследование функции печени и (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 Алкалоид следует прекратить.
Симвастатин Алкалоид, 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 Алкалоид 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 Алкалоид 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 Алкалоид, поэтому следует

избегать их одновременного приема.
Симвастатин не показан в тех случаях, когда имеется гипертриглицеридемия I, IV и V типов.
Лечение Симвастатином Алкалоид может вызывать миопатию, приводящую к рабдомиолизу и почечной недостаточности. Риск возникновения этой патологии возрастает у больных, получающих одновременно с Симвастатином Алкалоид одно или несколько из следующих лекарственных средств: фибраты (гемфиброзил, фенофибрат), циклоспорин, нефазодон, макролиды (эритромицин, кларитромицин), противогрибковые средства из группы "азолов" (кетоконазол, итраконазол) и ингибиторы протеаз ВИЧ (ритонавир). Риск развития миопатии повышается также у больных с тяжелой почечной недостаточностью.
Все пациенты, начинающие терапию Симвастатином Алкалоид, 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 болей, 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 Алкалоид 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 Алкалоид на способность управлять автомобилем и работу с механизмами не сообщалось.

Форма выпуска
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 10, 20 и 40 мг.
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг.
По 7 таблеток в блистере из алюминиевой фольги и пленки прозрачной трехслойной (PVC/TE/PVDC). По 4 блистера (28 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20мг и 40 мг.
По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги и пленки прозрачной трехслойной (PVC/TE/PVDC). По 2 блистера (28 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В защищённом от света месте, при температуре от15 до 25°С.

Хранить недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.
Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель
АЛКАЛОИД АО, Республика Македония
Бульвар Александар Македонски, 12, 1000 Скопье.
Адрес Московского представительства:
117292 Москва, ул. Дмитрия Ульянова 16/2 - 267
Тел./факс: (495) 502-92-97
Претензии потребителей направлять в адрес Московского представительства.
При упаковке препарата на ЗАО «Канонфарма продакшн» претензии потребителей направлять по адресу:
141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д.105

И.О. Директора ИЦЭЛС **А.Н. Васильев**

Представитель фирмы **Д-р. Оливера Пенева**