

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**Симгал**

**Регистрационный номер:**

**Торговое название препарата:** Симгал

**Международное непатентованное название:** симвастатин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав на 1 таблетку**

*Дозировка 10 мг. Действующее вещество (мг):* симвастатин 10,00; *вспомогательные вещества (мг):* аскорбиновая кислота 2,50, бутилгидроксианизол 0,02, лимонная кислота (моногидрат) 1,25, целлюлоза микрокристаллическая 5,00, крахмал кукурузный прежелатинизированный 10,00, магния стеарат 1,70, лактозы моногидрат до 100,00; оболочка - опадрай розовый ОУ-В-34915 3,00.

*Дозировка 20 мг. Действующее вещество (мг):* симвастатин 20,00; *вспомогательные вещества (мг):* аскорбиновая кислота 5,00, бутилгидроксианизол 0,04, лимонная кислота (моногидрат) 2,50, целлюлоза микрокристаллическая 10,00, крахмал кукурузный прежелатинизированный 20,00, магния стеарат 3,40, лактозы моногидрат до 200,00; оболочка - опадрай розовый ОУ-В-34917 6,00.

*Дозировка 40 мг. Действующее вещество (мг):* симвастатин 40,00; *вспомогательные вещества (мг):* аскорбиновая кислота 10,00, бутилгидроксианизол 0,08, лимонная кислота (моногидрат) 5,00, целлюлоза микрокристаллическая 20,00, крахмал кукурузный прежелатинизированный 40,00, магния стеарат 6,80, лактозы моногидрат до 400,00; оболочка - опадрай коричневый АМВ 80W36564 12,00.

*В состав всех пленочных оболочек входят следующие компоненты: поливиниловый спирт, титана диоксид E 171, тальк, лецитин, камедь ксантановая E 415, краситель железа оксид красный E 172, краситель железа оксид желтый E 172; оболочка Опадрай розовый ОУ-В-34915 содержит дополнительно в составе красителя индигокармин алюминиевый лак E 132; оболочки Опадрай розовый ОУ-В-34917 и Опадрай коричневый АМВ 80W36564 содержат дополнительно в составе краситель железа оксид черный E 172.*

**Описание**

*Дозировка 10 мг:* круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета.

**Дозировка 20 мг:** круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с риской на одной стороне.

**Дозировка 40 мг:** круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета, с риской на одной стороне.

**Фармакотерапевтическая группа:** гиполипидемическое средство - ГМГ-КоА редуктазы ингибитор.

**Код АТХ:** C10AA01

#### **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 не вызывает накопления в организме потенциально токсичных стеролов. ГМГ-КоА легко метаболизируется до ацетил-КоА, который участвует во многих процессах синтеза в организме.

Симвастатин 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).

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

Терапевтический эффект впервые проявляется через 2 недели после начала регулярного приема симвастатина, максимальный эффект достигается через 4-6 недель. Действие симвастатина сохраняется на протяжении всего периода лечения, после отмены симвастатина содержание холестерина постепенно возвращается к исходному значению.

#### **Фармакокинетика**

**Всасывание.** Симвастатин всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) на 85% независимо от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 1,3-2,4 часа и снижается на 90% через 12 часов.

**Распределение.** Связь с белками плазмы крови составляет около 95 %.

**Метаболизм.** При первичном прохождении через печень метаболизируется в значительном количестве с образованием бета-гидроксикислоты, а также 4 активных и других неактивных метаболитов при помощи изофермента СУР3А4 цитохрома Р450.

Скорость метаболизма зависит от кровотока в системе воротной вены печени. Биодоступность симвастатина составляет менее 5%. Метаболизм симвастатина в крови происходит крайне медленно. При многократном приеме симвастатин не накапливается в организме:

*Выведение.* Период полувыведения активных метаболитов составляет 1,9 часа. Симвастатин выводится преимущественно через кишечник (60%) в виде метаболитов. Около 10-15% от введенного симвастатина выводится почками в неизмененном виде.

### **Показания к применению**

#### **Гиперхолестеринемия**

- Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa и IIb по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диетотерапии и другим немедикаментозным методам лечения (например, повышение физической активности, коррекция массы тела), когда эти методы лечения оказываются недостаточно эффективными.
- Комбинированная гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперлипопротеинемия, неподдающаяся коррекции специальной диетой и повышением физической активности.
- Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диетотерапии и другой липидснижающей терапии (в том числе ЛПНП-аферез), когда эти методы лечения оказываются недостаточно эффективными.

#### **Ишемическая болезнь сердца**

- Снижение риска общей смертности за счет снижения смертности в результате ишемической болезни сердца (ИБС).
- Уменьшение риска серьезных сосудистых и коронарных осложнений:
  - нефатальный инфаркт миокарда,
  - коронарная смерть,
  - инсульт,
  - операции реваскуляризации.
- Уменьшение риска необходимости проведения операций по восстановлению коронарного кровотока (таких как аорто-коронарное шунтирование и чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика).
- Уменьшение риска необходимости оперативного вмешательства по восстановлению периферического кровотока и других видов некоронарной реваскуляризации.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к симвастатину или другим компонентам препарата; реакции гиперчувствительности к другим препаратам статинового ряда (ГМГ-КоА-

редуктазы ингибиторам) в анамнезе; заболевания скелетной мускулатуры (миопатия); заболевания печени в активной стадии или повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови неясной этиологии; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность; период лактации; одновременное применение ингибиторов СYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); тяжелые острые инфекционные заболевания; выраженное снижение артериального давления; планируемая хирургическая операция; травма; тяжелые нарушения метаболизма, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

### **С осторожностью**

При наличии факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза (возраст старше 65 лет, при применении у женщин, неконтролируемый гипотиреоз, заболевания мышц в семейном анамнезе, нарушение функции почек, особенно с клиренсом креатинина (КК) менее 30 мл/мин, миопатии/рабдомиолиз, связанные с применением статинов и фибратов в анамнезе, алкоголизм); при одновременном применении с циклоспорином, даназолом, гемфиброзилом, другими фибратами (за исключением фенофибрата) или липидснижающими дозами (не менее 1 г/сут) никотиновой кислоты, амиодароном, верапамилом, дилтиаземом, грейпфрутовым соком, фузидовой кислотой; 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.

### **Применение при беременности и лактации**

Препарат Симгал противопоказан во время беременности. Имеются случаи развития врожденных аномалий у детей, матери которых принимали симвастатин во время беременности. Развитие таких аномалий связано с угнетением синтеза мевалоната у плода.

Женщины детородного возраста, принимающие симвастатин, должны использовать надежные методы контрацепции. Если в процессе лечения беременность все же наступила или есть подозрение на нее, препарат Симгал должен быть немедленно отменен. Отмена гиполипидемических средств во время беременности не оказывает существенного

влияния на результаты длительного лечения первичной гиперхолестеринемии.

Данные о выделении симвастатина и его метаболитов с грудным молоком отсутствуют. В связи с возможностью развития серьезных нежелательных явлений у детей, матери которых принимают препарата Симгал в период лактации, при необходимости такого лечения грудное вскармливание должно быть прекращено.

#### **Способ применения и дозы**

Внутрь, один раз в день вечером, запивая достаточным количеством воды. Рекомендуемая доза варьирует от 5 до 80 мг в сутки. Изменение дозы при необходимости должно производиться с интервалом не менее 4 недель. Доза 80 мг/сут рекомендуется для применения только пациентам, которые не достигли желаемого результата по концентрации ЛПНП при приеме дозы 40 мг и пациентам, принимающим дилтиазем одновременно с препаратом Симгал. Суточная доза не должна превышать 40 мг.

Гиперхолестеринемия. Перед лечением пациенту проводят диетотерапию с применением гипохолестериновой диеты. Диетотерапию необходимо продолжать во время лечения препаратом Симгал, Начальная доза составляет 10-20 мг в сутки.

При необходимости снижения концентрации ЛПНП в крови на 45% и больше, начальная доза может составлять 20-40 мг/сут.

При необходимости дозировку можно изменить.

У пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией рекомендуемая доза составляет 40 мг/сут однократно или 80 мг/сут, разделенная на 3 приема (20 мг утром, 20 мг днем и 40 мг вечером). Препарат Симгал принимают в дополнение к диетотерапии и другой липидснижающей терапии или при их неэффективности.

Ишемическая болезнь сердца. Начальная доза - 20 мг 1 раз вечером, при необходимости дозу постепенно увеличивают через каждые 4 нед. до 40 мг.

Если содержание ЛПНП не менее 75 мг/дл (1,94 ммоль/л), а содержание общего холестерина - менее 140 мг/дл (3,6 ммоль/л), дозу препарата необходимо уменьшить.

Терапия препаратом Симгал применяется одновременно с диетотерапией и повышением физической активности. При необходимости дозу следует изменить.

#### Комбинированная терапия с другими лекарственными средствами

*Комбинация с циклоспорином, даназолом, гемфиброзилом, другими фибратами (за исключением фенофибрата) или липидснижающими дозами (не менее 1 г/сут) никотиновой кислоты*

Доза препарата Симгал не должна превышать 10 мг/сут.

*Комбинация с амиодароном или верапамидом*

Доза препарата Симгал не должна превышать 20 мг/сут.

### *Комбинация с секвестрантами желчных кислот*

Препарат Симгал следует принимать за 2 часа до или через 4 часа после приема секвестрантов желчных кислот.

Почечная недостаточность. Коррекция дозы при легкой и умеренной почечной недостаточности не требуется. При тяжелой почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин) суточная доза не должна превышать 10 мг/сут. Необходимо проводить лечение под контролем врача.

Пожилый возраст. Коррекции дозы не требуется.

### **Побочное действие**

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: очень часто - не менее 10%; часто - не менее 1%, но менее 10%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко - менее 0,01% (включая единичные случаи).

*Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:* редко - анемия.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - бессонница; редко - головная боль, головокружение, парестезии, периферическая нейропатия; очень редко - нарушение памяти, нарушение сна, ночные кошмары, депрессия.

*Со стороны ЖКТ:* редко - боли в животе, запор, метеоризм, тошнота, диарея, рвота, острый панкреатит,

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* редко - желтуха, гепатит; очень редко - печеночная недостаточность.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки средостения:* очень редко - интерстициальное заболевание легких (при длительном лечении).

*Со стороны кожных покровов:* редко - алопеция.

*Аллергические реакции:* редко - кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, синдром гиперчувствительности (ангионевротический отек, волчаночноподобный синдром, ревматическая полимиалгия, васкулит, тромбоцитопения, эозинофилия, увеличение скорости оседания эритроцитов, артрит, артралгия, фотосенсибилизация, лихорадка, гиперемия кожи, «приливы» крови к коже лица, одышка, чувство недомогания).

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* редко - миопатия, миалгия, мышечные судороги, рабдомиолиз.

*Лабораторные показатели:* редко - повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза), щелочной фосфатазы, КФК в сыворотке крови.

*Прочие:* редко - астения, ощущение сердцебиения, 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: индукция рвоты, прием активированного угля, симптоматическая терапия.

Следует контролировать функции печени и почек, активность КФК в сыворотке крови.

При развитии миопатии/рабдомиолиза и острой почечной недостаточности (редкий, но тяжелый побочный эффект) следует немедленно прекратить прием препарата Симгал и ввести пациенту диуретик и раствор натрия гидрокарбоната (внутривенная (в/в) инфузия).

При необходимости показан гемодиализ.

Рабдомиолиз может вызывать гиперкалиемию, которую можно устранить в/в введением кальция хлорида или кальция глюконата, инфузией 5% раствора декстрозы с инсулином короткого действия, использованием калиевых ионообменников или, в тяжелых случаях, 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 одновременном применении циклоспорина или даназола с высокими дозами симвастатина.

*Другие гиполипидемические средства, способные вызывать развитие миопатии:* риск развития миопатии повышается при одновременном применении других гиполипидемических средств, которые не являются мощными ингибиторами изофермента СУР3А4, но могут вызвать миопатию при монотерапии. К ним относятся гемфиброзил и другие фибраты (кроме фенофибрата), а также никотиновая кислота в липидснижающей дозе не менее 1 г в сутки.

*Амиодарон и верапамил:* риск развития миопатии увеличивается при одновременном применении амиодарона или верапамила с высокими дозами симвастатина.

*Амлодипин и дилтиазем:* риск развития миопатии незначительно увеличивается у пациентов, получающих амлодипин или дилтиазем одновременно с симвастатином в дозе 80 мг.

Симвастатин потенцирует действие *непрямых антикоагулянтов (например, 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 непрямыми антикоагулянтами. При изменении дозы 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 непрямые антикоагулянты.

Повышает концентрацию *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 изофермент СУР3А4 и могут повышать концентрацию в плазме крови средств, метаболизирующихся с участием изофермента СУР3А4. 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 ингибирующую активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. В связи с этим необходимо избегать потребления сока грейпфрута в больших количествах.

#### **Особые указания**

Препарат Симгал, как и другие ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы, в редких случаях может вызывать миопатию, сопровождающуюся мышечными болями, мышечной слабостью, активностью КФК в плазме крови в 10 раз выше верхней границы нормы (ВГН). Иногда миопатия протекает в форме рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью из-за миоглобинурии или без почечной недостаточности; очень редко с летальным исходом. Риск развития миопатии/рабдомиолиза возрастает с увеличением концентрации симвастатина в крови. Повышение активности КФК может свидетельствовать о миопатии только в случае, если перед проведением исследования у пациента не было физической нагрузки и были исключены другие факторы, которые могут вызвать повышение активности КФК. Если перед лечением препаратом Симгал активность КФК выше ВГН в 5 раз, необходимо повторить исследование через 5-7 дней для подтверждения результатов.

В целях диагностики миопатии во время лечения следует регулярно проводить определение активности КФК в крови. При активности КФК в 5 раз выше ВГН, при диагностике миопатии или подозрении на нее прием препарата Симгал прекращают.

Все пациенты, начинающие терапию препаратом Симгал, а также пациенты, которым необходимо увеличить дозу препарата Симгал, 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.

При наличии факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза таких, как возраст старше 65 лет, при применении у женщин, неконтролируемый гипотиреоз, заболевания мышц в семейном анамнезе, нарушение функции почек, особенно с КК менее 30 мл/мин, миопатии/рабдомиолиз, связанные с применением статинов и фибратов в анамнезе, алкоголизм, применение симвастатина возможно только в случае, когда ожидаемая польза превышает возможный риск.

В случае, если перед лечением препаратом Симгал активность КФК в 5 раз выше ВГН у пациентов с миопатией/рабдомиолизом, связанными с применением статинов и фибратов, лечение препаратом Симгал начинать не следует.

Если боль в мышцах, слабость или судороги появляются во время лечения препаратом Симгал, необходимо провести определение активности КФК. При активности КФК в 5 раз выше ВГН лечение препаратом Симгал должно быть прекращено. При условии, что после отмены препарата Симгал активность КФК снизилась до ВГН, можно продолжить лечение препаратом Симгал в более низкой дозе при тщательном мониторинге активности КФК.

При применении препарата Симгал в суточной дозе 80 мг/сут риск развития миопатии значительно увеличивается. Регулярное исследование активности КФК при таком режиме применения может способствовать выявлению случаев субклинической миопатии. Однако, нет гарантии, что такой мониторинг показателей активности КФК позволит предупредить развитие миопатии.

Лечение препаратом Симгал должно быть приостановлено за несколько дней до планируемой хирургической операции (в том числе стоматологической), а также не должно проводиться в постоперационном периоде.

В начале терапии препаратом Симгал возможно транзиторное умеренное повышение активности «печеночных» трансаминаз (менее чем в 3 раз по сравнению с ВГН), которое обычно не сопровождается какими-либо патологическими симптомами и не требует

прерывания терапии.

Перед началом и во время терапии рекомендуется регулярно проводить исследование функции печени (контролировать активность «печеночных» трансаминаз 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 исследование функции печени следует проводить и при повышении дозы препарата Симгал. При повышении суточной дозы до 80 мг/сут необходимо проводить это исследование каждые 3 месяца. При стойком повышении активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) прием препарата Симгал следует прекратить.

Препарат Симгал необходимо применять с осторожностью у пациентов, употребляющих значительное количество алкоголя.

Единичные сообщения были получены о случаях развития интерстициального заболевания легких, связанного с долгосрочной терапией симвастатином, которое проявлялось одышкой, кашлем с мокротой, ухудшением общего состояния (быстрая утомляемость, снижение массы тела, лихорадка). При развитии подобных состояний терапия препаратом Симгал должна быть прекращена.

Препарат Симгал, как и другие ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы, не следует применять на фоне тяжелых острых инфекционных заболеваний, артериальной гипотензии, травм, тяжелых метаболических нарушений.

У пациентов со сниженной функцией щитовидной железы (гипотиреоз) или при наличии некоторых заболеваний почек (нефротический синдром) при повышении концентрации холестерина следует сначала проводить терапию основного заболевания.

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

Симвастатин не показан при гипертриглицеридемии I, IV и V типа.

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 транспортом и другими механизмами***

Следует соблюдать осторожность при управлении транспорта и других механизмов в связи с тем, что препарат Симгал может вызвать нежелательные реакции (головокружение и др.), влияющие на скорость психомоторных реакций и концентрацию внимания.

#### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 7 таблеток в блистер из ПВХ/Al. 1 блистер помещен в картонную пачку вместе с инструкцией по применению. По 14 таблеток в блистер из ПВХ/Al, 1, 2 или 6 блистеров помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

**Условия хранения**

В защищенном от света месте, при температуре от 10 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

4 года. Не использовать по окончании срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель**

АЙВЭКС Фармасьютикалс с.р.о.,

Оставска 29, 747 70 Опава-Комаров, Чешская Республика

Адрес для приема претензий: 119049, Москва, ул. Шаболовка 10, корп.1,

тел.: (495) 644 22 34, факс: (495) 644 22 35/36.

Руководитель группы по регистрации ЛС



Автушенко В.В.