

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
СИМВАСТАТИН

Регистрационный номер: ЛСР-003203/07

Торговое наименование препарата: Симвастатин

Международное непатентованное наименование: симвастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: симвастатин - 10 мг или 20 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, тальк, магния стеарат, бутилгидроксанизол;

оболочка: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), гипромеллоза, титана диоксид (Е-171), тальк.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской с одной стороны. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

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.

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 (гидролизруется с образованием активного производного: бета-гидроксикислоты, обнаружены и другие активные, а также неактивные метаболиты). Период полувыведения активных метаболитов составляет 1,9 часа.

Выводится преимущественно кишечником (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 корректируемая 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, уменьшения риска

процедур реваскуляризации.

Применение у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией:

применение симвастатина одновременно с диетой показано для снижения повышенной концентрации общего холестерина, холестерина 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.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к симвастатину или к другим компонентам препарата, а также к другим препаратам статинового ряда (ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы) в анамнезе;
- заболевания печени в активной фазе, стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз неясной этиологии;
- заболевания скелетной мускулатуры (миопатия);
- одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазолом, кетоконазолом, вориконазолом, позаконазолом, ингибиторами ВИЧ-протеазы, боцепревиром, телапревиром, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном и препаратами, содержащими кобицистат);
- сопутствующее лечение гемфиброзилом, циклоспорином или даназолом;
- возраст до 18 лет (за исключением детей и подростков 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией) (см. раздел «Показания к применению»);
- применение при беременности и в период грудного вскармливания;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

С осторожностью: пациенты, злоупотребляющие алкоголем, заболевания печени в анамнезе, пациенты после трансплантации органов, которым проводится терапия иммунодепрессантами (в связи с повышенным риском возникновения рабдомиолиза и почечной недостаточности); одновременное применение с дронедароном, ранолазином, фибратами (кроме гемфиброзила и фенофибрата), амиодароном, блокаторами «медленных» кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, амлодипин), ломитапидом (возрастает риск миопатии и рабдомиолиза); пациенты с хронической почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); состояния, которые могут привести к развитию выраженной недостаточности функции почек, такие, 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; пациенты с сахарным диабетом; пациенты с пониженным или повышенным тонусом скелетных мышц неясной этиологии; эпилепсия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

Женщины детородного возраста, принимающие симвастатин, должны избегать зачатия. Применение симвастатина не рекомендуется у женщин детородного возраста, не использующих контрацептивные средства. Если в процессе лечения беременность все же наступила, симвастатин должен быть отменен, а женщина должна быть предупреждена о возможной опасности для плода.

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

Данные о выделении симвастатина с материнским молоком отсутствуют. При необходимости назначения симвастатина в период кормления грудью следует учитывать, что 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 симвастатином 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 Симвастатин для лечения *гиперхолестеринемии* варьирует от 5 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 препарата Симвастатин составляет 40 мг 1 раз в сутки вечером или 80 мг в три приема (20 мг утром, 20 мг днем и 40 мг вечером).

При лечении больных с **ишемической болезнью сердца (ИБС) или высоким риском развития ИБС** эффективные дозы препарата Симвастатин 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 недостаточности* изменений дозировки препарата не требуется.

У больных с *хронической почечной недостаточностью тяжелой степени* (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) максимальная рекомендуемая доза препарата Симвастатин не должна превышать 10 мг в сутки.

Применение у детей и подростков 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг в сутки вечером. Рекомендуемый режим дозирования составляет 10-40 мг в сутки, максимальная рекомендуемая доза составляет 40 мг в сутки. Подбор доз проводится индивидуально в соответствии с целями терапии.

Сопутствующая терапия

Симвастатин эффективен как в виде монотерапии, так и в сочетании с секвестрантами желчных кислот (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

У пациентов, принимающих препарат Симвастатин одновременно с фибратами, кроме гемфиброзила (см. раздел «Противопоказания») или фенофибрата, максимальная рекомендуемая доза симвастатина составляет 10 мг в сутки.

При одновременном применении препарата с *дронедароном* доза симвастатина не должна превышать 10 мг в сутки.

При одновременном применении препарата с *амиодароном, амлодипином, дилтиаземом, верапамилем, ранолазином* доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки.

При одновременном применении препарата с ломитапидом суточная доза симвастатина не должна превышать 40 мг (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Побочное действие

Частота развития побочных эффектов: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения, частота не установлена (невозможно оценить на основании доступных данных)

Со стороны пищеварительной системы: редко - боль в животе, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, рвота, диарея, панкреатит, гепатит/желтуха; очень редко - фатальная и нефатальная печеночная недостаточность.

Со стороны нервной системы: редко - астенический синдром, головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, парестезия; очень редко – нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, нарушения памяти; частота не установлена - депрессия.

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.

Аллергические и иммунопатологические реакции: редко - развивался синдром гиперчувствительности, который проявлялся 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.

Со стороны кожных покровов: редко - кожная сыпь, зуд, алопеция.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко – миопатия (включая миозит), рабдомиолиз с или без острой почечной недостаточности, миалгия, судороги мышц; частота не установлена - тендинопатии, возможно с разрывом сухожилий.

Были получены очень редкие сообщения о развитии иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (аутоиммунной миопатии), обусловленной приемом

статинов, которая характеризуется слабостью проксимальных мышц и повышенной активностью креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови, которые сохраняются, несмотря на отмену лечения статином. При биопсии мышц наблюдается некротизирующая миопатия без значительного воспаления. Улучшение наблюдается при терапии иммунодепрессантами.

Лабораторные показатели: редко - повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы. Сообщалось о повышении концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак при приеме статинов, включая симвастатин.

Прочие: редко – анемия; частота не установлена - эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция, гинекомастия, интерстициальное заболевание легких.

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

Противопоказанные комбинации лекарственных средств

Противопоказана сопутствующая терапия следующими лекарственными средствами.

Сильные 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. Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 увеличивают риск развития миопатии за счет снижения скорости выведения симвастатина. Одновременное применение сильных

ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, **итраконазола, кетоконазола, позаконазола, вориконазола, эритромицина, кларитромицина, телитромицина, ингибиторов ВИЧ-протеазы, боцепревира, телапревира, нефазодона, препаратов, содержащих кобицистат**) и симвастатина **противопоказано** (см. разделы «Противопоказания»; «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Гемфиброзил, циклоспорин или даназол.

(см. разделы «Противопоказания»; «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Другие фибраты. Риск развития миопатии увеличивается при одновременном применении симвастатина с гемфиброзилем (см. раздел «Противопоказания») и другими фибратами (кроме фенофибрата). Данные гиполипидемические средства способны вызывать миопатию в монотерапии. При одновременном применении симвастатина с фенофибратом риск развития миопатии не превышал сумму рисков при монотерапии каждым препаратом (см. разделы «Противопоказания»; «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Амиодарон. Риск развития миопатии/рабдомиолиза повышается при одновременном применении амиодарона с симвастатином. В клиническом исследовании частота развития миопатии у пациентов, принимавших одновременно симвастатин в дозе 80 мг и амиодарон, составила 6% (см. разделы «Способ применения и дозы»; «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов. Риск развития миопатии/рабдомиолиза повышается при одновременном применении верапамила, дилтиазема или амлодипина с симвастатином (см. разделы «Способ применения и дозы»; «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Ломитапид. Риск развития миопатии/рабдомиолиза может повышаться при одновременном применении ломитапида с симвастатином (см. разделы «Способ применения и дозы»; «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, дронедарон). При одновременном применении препаратов, обладающих умеренной ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4, и симвастатина, особенно в более высоких дозах, может повыситься риск развития миопатии (см. раздел «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*). При одновременном применении симвастатина с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 может потребоваться снижение дозы симвастатина.

Ранолазин (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4). При одновременном

применении ранолазина и симвастатина может повыситься риск развития миопатии (см. раздел «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*). При одновременном применении симвастатина и ранолазина может потребоваться снижение дозы симвастатина.

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. разделы «Противопоказания»; «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Фузидовая кислота. При одновременном применении фузидовой кислоты и симвастатина может повыситься риск развития миопатии (см. раздел «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Никотиновая кислота (не менее 1 г/сут). При одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (не менее 1 г/сут) описаны случаи развития миопатии/рабдомиолиза (см. раздел «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Колхицин. При одновременном применении колхицина и симвастатина у пациентов с почечной недостаточностью описаны случаи развития миопатии и рабдомиолиза. При комбинированной терапии данными препаратами такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

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.

Дигоксин. Возможно повышение концентрации *дигоксина* в плазме крови.

Секвестранты желчных кислот. Колестирамин и колестипол снижают биодоступность симвастатина; применение симвастатина возможно за 2 часа до или через 4 часа после

приема указанных лекарственных средств, при этом отмечается аддитивный эффект.

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», *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 верхней границы нормы (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 (медиана длительности наблюдения составила 4 года) 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.

В клиническом исследовании, в котором пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе принимали симвастатин в дозе 80 мг в сутки (средняя длительность наблюдения 6,7 лет), частота миопатии составила примерно 1,0%, а у пациентов, принимавших симвастатин в дозе 20 мг в сутки - 0,02%. Примерно половина случаев развития миопатии была зарегистрирована в течение первого года лечения. Частота развития миопатии в течение

каждого следующего года лечения составляла примерно 0,1%.

У пациентов, принимающих симвастатин в дозе 80 мг в сутки, риск развития миопатии выше, чем при применении других статинов, вызывающих сопоставимое снижение концентрации холестерина ЛПНП. Следовательно, препарат Симвастатин 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 в дозе 80 мг, требуется лечение другим препаратом, который может взаимодействовать с симвастатином, то необходимо снизить дозу препарата Симвастатин или назначить другой статин, обладающий меньшим потенциалом к возможному лекарственному взаимодействию (см. разделы «Противопоказания»; «Способ применения и дозы»).

Все пациенты, которые начинают терапию препаратом Симвастатин, а также пациенты, которым необходимо увеличить дозу, должны быть предупреждены о возможности возникновения миопатии и проинформированы о необходимости незамедлительного обращения к врачу в случае возникновения любых необъяснимых мышечных болей, болезненности в мышцах или мышечной слабости. Терапия препаратом Симвастатин 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 препарат 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.

Симвастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-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).

Терапия препаратом Симвастатин должна быть временно прекращена за несколько дней до выполнения больших хирургических вмешательств, а также в послеоперационном

периоде.

В клиническом исследовании, в котором пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний принимали симвастатин в дозе 40 мг 1 раз в сутки (медиана длительности наблюдения 3,9 лет), частота развития миопатии была приблизительно 0,24% среди пациентов китайской национальности (n=5468) и 0,05% среди пациентов другой национальности (n=7367). Несмотря на то, что в данном клиническом исследовании единственными представителями монголоидной расы были пациенты китайской национальности, необходимо соблюдать осторожность при назначении симвастатина пациентам монголоидной расы, в частности назначать его в низких дозах.

У носителей аллельного варианта SLCO1B1*5 (c.521T>C) гена SLCO1B1 активность транспортных белков, осуществляющих захват статинов из крови, снижена, что может приводить к повышению системной экспозиции симвастатина и увеличению риска развития миопатии и рабдомиолиза. В общей популяции (без генетического тестирования) риск развития миопатии при применении симвастатина в высокой дозе (80 мг) составляет 1%. По данным исследования SEARCH, у гомозиготных носителей аллеля С (СС), получавших симвастатин в дозе 80 мг, риск развития миопатии в течение года составил 15%, в то время как у гетерозиготных носителей аллеля С (СТ) риск развития миопатии составил 1,5%, а у носителей наиболее частого генотипа (ТТ) - 0,3%. Перед назначением симвастатина в дозе 80 мг желательно проведение генотипирования (как часть оценки пользы и риска терапии) на предмет наличия у пациента аллеля С. Носителям генотипа СС не следует назначать высокие дозы препарата. Следует иметь ввиду, что отсутствие данного аллельного варианта при генотипировании не исключает возможности развития у пациента миопатии.

Риск развития миопатии/рабдомиолиза увеличивается при одновременном применении симвастатина со следующими лекарственными средствами.

Противопоказанные комбинации лекарственных средств

- **Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4.** Сопутствующая терапия сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 в терапевтических дозах (например, итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, ингибиторами протеазы ВИЧ, боцепревиром, талапревиром, нефазодоном или препаратами, содержащими кобицистат) противопоказана. Если избежать кратковременного лечения сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 нельзя, терапию препаратом Симвастатин следует прервать на период их применения (см. разделы «Противопоказания»; «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

- **Гемфиброзил, циклоспорин или даназол.** Одновременное применение этих препаратов с препаратом Симвастатин противопоказано (см. разделы «Противопоказания»; «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Другие лекарственные средства

- **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 холестерина ЛПНП, однако позволяет достичь более выраженного снижения концентрации ТГ и повышения концентрации холестерина 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, дилтиазем 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 СYP3A4.** При одновременном применении препаратов, обладающих умеренной ингибирующей активностью в отношении изофермента СYP3A4, и симвастатина, особенно в более высоких дозах, может повыситься риск развития миопатии. При одновременном применении симвастатина с умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 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 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 симвастатина и фузидовой кислоты должна рассматриваться индивидуально в каждом отдельном случае и комбинированная терапия должна проводиться под тщательным медицинским наблюдением.

- **Никотиновая кислота (в липидснижающих дозах не менее 1 г/сут).** При одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (не менее 1 г/сут) описаны случаи развития миопатии/рабдомиолиза. В клиническом исследовании (медиана длительности наблюдения 3,9 лет) с участием пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и хорошо контролируемой концентрацией холестерина ЛПНП с применением симвастатина в дозе 40 мг/сут с или без эзетимиба 10 мг/сут было показано отсутствие дополнительного положительного эффекта на исходы сердечно-сосудистых заболеваний при одновременном применении никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (не менее 1 г/сут). Таким образом, преимущество одновременного применения симвастатина с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (не менее 1 г/сут) должно быть тщательно взвешено относительно потенциальных рисков комбинированной терапии. Кроме того, в данном исследовании частота развития миопатии составила приблизительно 0,24% среди пациентов китайской национальности при приеме симвастатина в дозе 40 мг или симвастатина/эзетимиба в дозе 40/10 мг по сравнению с 1,24% среди пациентов китайской национальности при приеме симвастатина в дозе 40 мг или симвастатина/эзетимиба в дозе 40/10 мг одновременно с ларопипрантом/никотиновой кислотой замедленного высвобождения в дозе 40 мг/2 г. **Несмотря на то, что в данном клиническом исследовании единственными представителями монголоидной расы были пациенты китайской национальности, 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 симвастатином 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», *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 препаратом Симвастатин 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 симвастатина 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.

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 сопровождалось 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.

Применение у детей и подростков в возрасте 10-17 лет

Безопасность и эффективность применения симвастатина у детей и подростков в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией были оценены в контролируемых клинических исследованиях с участием юношей 10-17 лет и девушек 10-17 лет не менее чем через 1 год после менархе. 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 и подросткового возраста.** В данном исследовании 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 (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 общего холестерина и ЛПНП, была сходной с эффективностью, наблюдавшейся в популяции в целом. Достоверного увеличения частоты нежелательных явлений или изменения лабораторных показателей не наблюдалось. Однако в клиническом исследовании применения симвастатина в дозе 80 мг в сутки у пациентов старше 65 лет наблюдался повышенный риск развития миопатии по сравнению с пациентами младше 65 лет.

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.

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.

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.

Длительность применения препарата определяется лечащим врачом индивидуально.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

О неблагоприятном влиянии симвастатина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не сообщалось.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг.

По 10 таблеток в блистер из белой пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 блистера вместе с инструкцией по применению лекарственного препарата в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Хемофарм А.Д., Сербия

26300 г. Вршац, Београдский путь бб, Сербия

тел.: 13/803100, факс: 13/803424

Организация, принимающая претензии

АО «Нижфарм», Россия

603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7

Тел.: (831) 278-80-88; факс: (831) 430-72-28

Е-mail: med@stada.ru