

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Симвастатин – ВЕРТЕКС

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** Симвастатин – ВЕРТЕКС**Международное непатентованное наименование (МНН):** симвастатин**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав**

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Дозировка 10 мг*действующее вещество:* симвастатин – 10,00 мг;*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 69,23 мг, крахмал кукурузный – 7,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 101 – 5,00 мг, аскорбиновая кислота – 2,50 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 2,00 мг, кроскармеллоза натрия – 2,00 мг, лимонной кислоты моногидрат – 1,25 мг, бутилгидроксианизол – 0,02 мг, кальция стеарат – 1,00 мг;*пленочная оболочка:* [гипромеллоза – 2,0000 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 0,7760 мг, тальк – 0,7704 мг, титана диоксид – 0,0440 мг, краситель железа оксид черный – 0,1616 мг, краситель железа оксид красный – 0,1560 мг, краситель железа оксид желтый – 0,0920 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (50 %), гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу) (19,4 %), тальк (19,26 %), титана диоксид (1,1 %), краситель железа оксид черный (4,04 %), краситель железа оксид красный (3,9 %), краситель железа оксид желтый (2,3 %)] – 4,0000 мг.Дозировка 20 мг*действующее вещество:* симвастатин – 20,00 мг;*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 138,46 мг, крахмал кукурузный – 14,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 101 – 10,00 мг, аскорбиновая кислота – 5,00 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 4,00 мг, кроскармеллоза натрия – 4,00 мг, лимонной кислоты моногидрат – 2,50 мг, бутилгидроксианизол – 0,04 мг, кальция стеарат – 2,00 мг;*пленочная оболочка:* [гипромеллоза – 4,0000 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 1,5520 мг, тальк – 1,5408 мг, титана диоксид – 0,0880 мг, краситель железа оксид черный – 0,3232 мг, краситель железа оксид красный – 0,3120 мг, краситель железа оксид желтый – 0,1840 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (50 %), гипролозу (гидроксипропилцеллюлозу) (19,4 %), тальк (19,26 %), титана диоксид (1,1 %), краситель железа оксид черный (4,04 %), краситель железа оксид красный (3,9 %), краситель железа оксид желтый (2,3 %)] – 8,0000 мг.**Описание**

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемическое средство – ГМГ-КоА редуктазы ингибитор.

Код АТХ

C10AA01

Фармакологические свойства

Симвастатин представляет собой гиполипидемическое средство, получаемое синтетическим путем из продукта ферментации *Aspergillus terreus*.

Фармакодинамика

После приема внутрь симвастатин, являющийся неактивным лактоном, подвергается гидролизу в печени с образованием соответствующей формы β-гидроксикислоты симвастатина, являющейся основным метаболитом и обладающей высокой ингибирующей активностью в отношении ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А)-редуктазы, фермента, катализирующего начальную и наиболее значимую стадию биосинтеза холестерина.

Клинические исследования показали эффективность симвастатина в отношении снижения общего холестерина в плазме крови (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), а также повышения концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у пациентов с гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией, или смешанной гиперлипидемией в тех случаях, когда повышенная концентрация холестерина является фактором риска, и назначения одной диеты недостаточно.

Заметный терапевтический эффект наблюдается в течение 2-х недель приема препарата, максимальный терапевтический эффект – в течение 4 – 6 недель после начала лечения. Эффект сохраняется при продолжении терапии. При прекращении приема симвастатина концентрация холестерина возвращается к исходному значению, наблюдавшемуся до начала лечения.

Активный метаболит симвастатина является специфическим ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, катализирующего реакцию образования мевалоната из ГМГ-КоА. Несмотря на это, прием симвастатина в терапевтических дозах не приводит к полному ингибированию ГМГ-КоА-редуктазы, что позволяет сохранить выработку биологически необходимого количества мевалоната.

Поскольку ранним этапом биосинтеза холестерина является конверсия ГМГ-КоА в мевалонат, считается, что применение симвастатина не должно вызывать накопления в организме потенциально токсичных стеролов. Кроме того, ГМГ-КоА быстро метаболизируется обратно до ацетил-КоА, который участвует во многих процессах биосинтеза в организме.

Хотя холестерин является предшественником всех стероидных гормонов, не наблюдалось клинического влияния симвастатина на стероидогенез. Поскольку симвастатин не вызывал повышения литогенности желчи, маловероятно его влияние на увеличение частоты заболеваемости желчнокаменной болезнью.

Симвастатин снижает как повышенную, так и нормальную концентрацию ХС ЛПНП. ЛПНП образуются из липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Катаболизм ЛПНП преимущественно осуществляется с помощью высокоафинного ЛПНП-рецептора. Механизм снижения концентрации ХС ЛПНП после приема симвастатина может быть обусловлен как снижением концентрации ХС ЛПОНП, так и активацией ЛПНП-рецепторов, что приводит к уменьшению образования и усилению катаболизма ХС ЛПНП. При терапии симвастатином также существенно снижается концентрация аполипотеина В (апо В). Поскольку каждая частица ЛПНП содержит одну молекулу апо В, а в других липопротеинах обнаружены малые количества апо В, можно

предположить, что симвастатин не только вызывает потерю холестерина в частицах ЛПНП, но и снижает концентрацию циркулирующих частиц ЛПНП. Кроме того, симвастатин повышает концентрацию ХС ЛПВП и снижает концентрацию ТГ в плазме крови. В результате этих изменений соотношения ОХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП снижаются.

В скандинавском исследовании влияния симвастатина на выживаемость (4S) воздействие терапии симвастатином на общую смертность (медиана времени участия пациентов 5,4 года) оценивалось на 4444 пациентах с ишемической болезнью сердца (ИБС). Симвастатин снижал риск общей смертности, смертности от ИБС и частоту нефатальных подтвержденных инфарктов миокарда. Симвастатин также снижал риск необходимости проведения хирургических вмешательств по восстановлению коронарного кровотока (аортокоронарное шунтирование или чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика). У пациентов с сахарным диабетом риск возникновения основных коронарных осложнений был снижен. Более того, симвастатин значительно снижал риск возникновения фатальных и нефатальных нарушений мозгового кровообращения (инсультов и преходящих нарушений мозгового кровообращения).

В 5-летнем исследовании защиты сердца (HPS) эффективность терапии симвастатином была продемонстрирована у 20536 пациентов с или без гиперлипидемии, находящихся в группе высокого риска развития ИБС в связи с сопутствующим сахарным диабетом, инсультом в анамнезе и другими сосудистыми заболеваниями.

В данном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании симвастатин в дозе 40 мг/сут в сравнении с плацебо снижал общую смертность, риск смерти, связанной с ИБС, риск возникновения основных коронарных осложнений (включая нефатальный инфаркт миокарда или смерть, связанную с ИБС), необходимость хирургических вмешательств по восстановлению коронарного кровотока (включая аортокоронарное шунтирование и чрескожную транслюминальную ангиопластику), а также периферического кровотока и других видов некоронарной реваскуляризации. Симвастатин снижал риск развития инсульта, а также риск госпитализации по поводу стенокардии. Риск развития основных коронарных и сосудистых осложнений снижался у пациентов с или без ИБС, включая пациентов с сахарным диабетом, заболеваниями периферических сосудов или цереброваскулярной патологией. У пациентов с сахарным диабетом симвастатин снижал риск развития серьезных сосудистых осложнений, в т.ч. необходимость проведения хирургических вмешательств по восстановлению периферического кровотока, ампутации нижних конечностей, а также возникновения трофических язв.

В другом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании с участием 404 пациентов с использованием количественной оценки коронарного кровотока, симвастатин (по данным коронарной ангиографии) замедлял прогрессирование коронарного атеросклероза и появление как новых участков атеросклероза, так и новых тотальных окклюзий, тогда как у пациентов, получавших стандартную терапию, наблюдалось неуклонное прогрессирование атеросклеротических повреждений коронарных артерий.

Анализ подгрупп из 2 исследований, в которые было включено 147 пациентов с гипертриглицеридемией (гиперлипидемия IV типа по классификации Фредриксона), показал, что симвастатин в дозе от 20 до 80 мг/сут снижал концентрацию ТГ, ХС ЛПНП, холестерин не липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПВП, рассчитывается как разность между концентрацией ОХС и концентрацией ХС ЛПВП) и повышает ХС ЛПВП.

Анализ другой подгруппы из 7 пациентов с дисбеталипопротеинемией (гиперлипидемия III типа по классификации Фредриксона), симвастатин в дозе 80 мг в сутки снижал концентрацию ХС ЛПНП, включая липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), а также концентрацию ХС ЛПОНП и ЛППП.

Фармакокинетика

Всасывание

Всасыванию подвергается около 85 % принятой внутрь дозы симвастатина.

Прием пищи (в рамках стандартной гипохолестериновой диеты) сразу после приема препарата не влияет на фармакокинетический профиль симвастатина.

Распределение

После приема внутрь в печени определяются более высокие концентрации симвастатина, чем в других тканях.

Концентрация активного метаболита симвастатина L-654,969 в системном кровотоке составляет менее 5 % от принятой внутрь дозы; 95 % от этого количества находится в связанном с белками плазмы состоянии.

Результатом активного метаболизма симвастатина в печени (более 60 % у мужчин) является его низкая концентрация в общем кровотоке. Возможность проникновения симвастатина через гематоэнцефалический барьер и гематоплацентарный барьер не изучена.

Метаболизм

Симвастатин является неактивным лактоном, который быстро гидролизуется, превращаясь в β -гидроксикислоту симвастатина (L-654,969), сильный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Основными метаболитами симвастатина в плазме крови являются β -гидроксикислота симвастатина (L-654,969) и его 6'-гидрокси, 6'-гидроксиметил и 6'-экзометил производные. Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы является критерием количественной оценки всех фармакокинетических исследований β -гидроксикислых метаболитов (активных ингибиторов), а также активных и латентных ингибиторов (всех ингибиторов), образующихся в результате гидролиза. Оба типа метаболитов определяются в плазме крови при приеме внутрь симвастатина.

Гидролиз симвастатина в основном происходит при «первичном прохождении» через печень, поэтому концентрация неизмененного симвастатина в плазме крови человека низкая (менее 5 % от принятой дозы). Максимальная концентрация (C_{max}) симвастатина в плазме крови достигается через 1,3-2,4 часа после приема внутрь однократной дозы. В исследовании с применением ^{14}C меченого симвастатина плазменная концентрация общей радиоактивности (^{14}C меченый симвастатин + ^{14}C меченые метаболиты симвастатина) достигала максимума через 4 часа и быстро снижалась до примерно 10 % от максимального значения в течение 12 часов после приема внутрь однократной дозы. Несмотря на то, что диапазон рекомендованных терапевтических доз симвастатина составляет от 5 до 80 мг в сутки, линейный характер профиля AUC (площадь под кривой «концентрация-время») активных метаболитов сохраняется при увеличении дозы до 120 мг.

Выведение

При «первичном прохождении» через печень симвастатин метаболизируется с последующим выведением симвастатина и его метаболитов с желчью.

В исследовании при приеме 100 мг симвастатина (5 капсул по 20 мг) ^{14}C меченый симвастатин накапливался в крови, моче и каловых массах. Около 60 % принятой дозы меченого симвастатина определялось в каловых массах и около 13 % – в моче. Меченый симвастатин в каловых массах был представлен как продуктами метаболизма симвастатина, выделившимися с желчью, так и неабсорбированным меченым симвастатином. Менее 0,5 % принятой дозы меченого симвастатина было обнаружено в моче в виде активных метаболитов симвастатина. В плазме крови 14 % AUC было обусловлено активными ингибиторами и 28 % – всеми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Последнее указывает на то, что в основном продукты метаболизма симвастатина являются неактивными или слабыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. В исследовании по изучению пропорциональности доз симвастатина 5, 10, 20, 60, 90 и 120 мг не наблюдалось существенного отклонения от линейности AUC в общем кровотоке

с увеличением дозы. Фармакокинетические показатели при однократном и многократном приеме внутрь симвастатина показали, что симвастатин не накапливается в тканях при многократном приеме внутрь.

В исследовании у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) общая концентрация ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови после приема внутрь однократной дозы соответствующего ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы (статины) была приблизительно в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев.

В исследовании с участием здоровых добровольцев применение симвастатина в максимальной дозе 80 мг не влияло на метаболизм мидазолама и эритромицина, являющихся субстратами изофермента CYP3A4. Это означает, что симвастатин не является ингибитором изофермента CYP3A4, и позволяет предположить, что прием внутрь симвастатина не оказывает влияния на концентрацию в плазме крови лекарственных средств, метаболизирующихся под действием изофермента CYP3A4.

Известно, что циклоспорин увеличивает AUC ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, хотя механизм лекарственного взаимодействия не изучен полностью. Увеличение AUC симвастатина предположительно связано, в частности, с ингибированием изофермента CYP3A4 и/или транспортного белка OATP1B1 (см. раздел «Противопоказания»).

В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении с дилтиаземом наблюдалось увеличение AUC β-гидроксикислоты симвастатина в 2,7 раза, предположительно за счет ингибирования изофермента CYP3A4 (см. раздел «Особые указания» *Миопатия/Рабдомиолиз*).

В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении однократной дозы (2 г) никотиновой кислоты замедленного высвобождения и симвастатина 20 мг наблюдалось незначительное увеличение AUC симвастатина и β-гидроксикислоты и C_{max} β-гидроксикислоты симвастатина в плазме крови (см. раздел «Особые указания» *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Конкретные пути метаболизма фузидовой кислоты в печени неизвестны, однако можно предположить о наличии взаимодействия между фузидовой кислотой и симвастатином, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (см. раздел «Особые указания» *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Риск развития миопатии увеличивается при повышении концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут повышать концентрацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и приводить к увеличению риска развития миопатии (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания» *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Особые группы пациентов

Полиморфизм гена SLCO1B1

Носители аллели c.521T>C гена SLCO1B1 имеют более низкую активность транспортного белка OATP1B1. AUC основного активного метаболита, гидроксикислоты симвастатина, составляет 120 % у гетерозиготных носителей (СТ) С аллели и 221 % у гомозиготных носителей (СС), относительно пациентов с наиболее выраженным генотипом (ТТ). Частота встречаемости аллели С в европейской популяции равна 18 %. У пациентов с полиморфизмом гена SLCO1B1 есть риск повышения экспозиции гидроксикислоты симвастатина, что может привести к увеличению риска рабдомиолиза (см. Особые указания).

Показания к применению

Пациенты с ишемической болезнью сердца или с высоким риском ИБС

У пациентов с высоким риском развития ИБС (при наличии гиперлипидемии или без нее), например, у пациентов с сахарным диабетом, у пациентов с инсультом или другими

цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, у пациентов с заболеваниями периферических сосудов или у пациентов с ИБС или предрасположенностью к ИБС симвастатин показан для:

- снижения риска общей смертности за счет снижения смертности в результате ИБС;
- уменьшения риска серьезных сосудистых и коронарных осложнений: нефатальный инфаркт миокарда, коронарная смерть, инсульт, процедура реваскуляризации;
- уменьшения риска необходимости проведения хирургических вмешательств по восстановлению коронарного кровотока (таких как аортокоронарное шунтирование и чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика);
- уменьшения риска необходимости хирургического вмешательства по восстановлению периферического кровотока и других видов некоронарной реваскуляризации;
- снижения риска госпитализации в связи с приступами стенокардии.

Гиперлипидемия

- как дополнение к диете, когда применения только диеты и других немедикаментозных методов лечения у пациентов с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона) или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона) недостаточно для:
 - снижения повышенной концентрации ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, аполипопротеина В (апо В);
 - повышения концентрации ХС ЛПВП;
 - снижения соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП и ОХС/ХС ЛПВП;
- гипертриглицеридемия (гиперлипидемия IV типа по классификации Фредриксона);
- дополнение к диете и другим способам лечения пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией для снижения повышенной концентрации ОХС, ХС ЛПНП и апо В;
- первичная дисбеталипопротеинемия (гиперлипидемия III типа по классификации Фредриксона).

Применение у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией
Применение симвастатина одновременно с диетой показано для снижения повышенной концентрации ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, апо В у юношей 10-17 лет и у девушек 10-17 лет не менее чем через один год после менархе (первое менструальное кровотечение) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- заболевание печени в активной фазе или стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясной этиологии;
- беременность или период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (за исключением детей и подростков 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией) (см. раздел «Показания к применению»);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- сопутствующее лечение сильными ингибиторами изофермента СYP3A4 (итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, ингибиторами ВИЧ-протеаз, боцепревиром, телапревиром, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном и препаратами, содержащими кобицистат) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания» *Миопатия/Рабдомиолиз*);
- сопутствующее лечение гемфиброзилом, циклоспорином или даназолом (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания» *Миопатия/Рабдомиолиз*).

С осторожностью

Пациенты, перенесшие рабдомиолиз во время терапии симвастатином, с осложненным анамнезом (нарушение функции почек, как правило, вследствие сахарного диабета), требуют более тщательного наблюдения, и терапия симвастатином должна быть временно прекращена у таких пациентов за несколько дней до выполнения больших хирургических вмешательств, а также в послеоперационном периоде; у пациентов с устойчивой повышенной активностью сывороточных трансаминаз (превышающей в 3 раза верхнюю границу нормы) препарат следует отменить; при тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) следует тщательно взвесить целесообразность назначения препарата в дозах превышающих 10 мг/сут и, в случае необходимости, следует применять их с осторожностью; при злоупотреблении алкоголем до начала лечения.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Симвастатин противопоказан беременным. Так как безопасность для беременных не доказана и нет данных, что лечение симвастатином во время беременности приносит очевидную пользу, прием препарата следует прекратить немедленно при наступлении беременности. Применение симвастатина во время беременности может снизить концентрацию мевалоната (предшественник в биосинтезе холестерина) у плода. Атеросклероз является хроническим заболеванием и обычно прекращение приема гиполипидемических препаратов во время беременности оказывает незначительное влияние на долгосрочные риски, связанные с первичной гиперхолестеринемией. В связи с этим препарат не должен применяться у женщин, которые беременны, пытаются забеременеть или подозревают, что они беременны. Лечение препаратом должно быть приостановлено на весь срок беременности или пока беременность не диагностирована, а сама женщина предупреждена о возможной опасности для плода (см. раздел «Противопоказания»).

Период грудного вскармливания

Данные о выделении симвастатина и его метаболитов с молоком отсутствуют. При необходимости назначения препарата женщине в период грудного вскармливания следует учитывать, что многие лекарственные препараты проникают в грудное молоко, и имеется угроза развития серьезных неблагоприятных реакций. Вследствие этого в период грудного вскармливания прием препарата следует прекратить.

Способ применения и дозы

До начала лечения симвастатином пациенту следует назначить стандартную гипохолестериновую диету, которая должна соблюдаться в течение всего курса лечения. Рекомендуемые дозы симвастатина – от 5 до 80 мг в сутки. Препарат следует принимать один раз в сутки вечером. При необходимости дозу препарата увеличивают с интервалами не менее чем в 4 недели максимум до 80 мг 1 раз в сутки вечером. Дозу 80 мг в сутки рекомендуется назначать только пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, если лечение препаратом в более низких дозах не позволило достичь целевых концентраций липидов, а предполагаемая польза терапии превышает возможный риск (см. раздел «Особые указания» *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Пациенты с ишемической болезнью сердца или с высоким риском развития ИБС

Стандартная начальная доза симвастатина для пациентов с высоким риском развития ИБС в сочетании с гиперлипидемией или без нее (при наличии сахарного диабета, перенесенного инсульта или других цереброваскулярных заболеваний в анамнезе, заболеваний периферических сосудов), а также для пациентов с ИБС составляет 40 мг 1 раз в сутки вечером. Медикаментозная терапия должна быть начата одновременно с использованием диеты и лечебной физкультуры.

Пациенты с гиперлипидемией, не имеющие вышеперечисленных факторов риска

Стандартная начальная доза препарата составляет 20 мг 1 раз в сутки вечером. Для пациентов, которым необходимо значительное (более 45 %) снижение концентрации ХС ЛПНП, начальная доза может составлять 40 мг 1 раз в сутки вечером. Пациентам с легкой или умеренной гиперхолестеринемией терапию препаратом можно назначать в начальной дозе 10 мг 1 раз в сутки. В случае необходимости подбор доз следует проводить в соответствии с вышеуказанной схемой (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией

Препарат рекомендован в дозе 40 мг в сутки, принимаемой однократно вечером. Дозу 80 мг рекомендуется назначать только в случае, если предполагаемая польза терапии превышает возможный риск (см. раздел «Особые указания» *Миопатия/Рабдомиолиз*). У таких пациентов препарат применяют в комбинации с другими методами гиполипидемического лечения (например, ЛПНП плазмаферез) или без другого лечения, если оно не доступно.

Для пациентов, принимающих ломитапид одновременно с симвастатином, суточная доза препарата не должна превышать 40 мг (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания» *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Сопутствующая терапия

Препарат может назначаться как в виде монотерапии, так и в сочетании с секвестрантами желчных кислот.

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

Для пациентов, одновременно принимающих амиодарон, верапамил, дилтиазем, препараты, содержащие элбасвир или тразопревир, или амлодипин одновременно с симвастатином, суточная доза симвастатина не должна превышать 20 мг (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания» *Миопатия/Рабдомиолиз*).

При почечной недостаточности

Поскольку симвастатин выводится почками в небольшом количестве, нет необходимости в изменении доз у пациентов, страдающих умеренным нарушением функции почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин), следует тщательно взвесить целесообразность назначения препарата в дозах, превышающих 10 мг в сутки. Если такие дозировки считаются необходимыми, следует назначать их с осторожностью (см. раздел «С осторожностью»).

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

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки вечером. Рекомендуемый режим дозирования составляет 10 – 40 мг в сутки, максимальная рекомендуемая доза препарата составляет 40 мг в сутки. Подбор доз проводится индивидуально в соответствии с целями терапии.

Побочное действие

Симвастатин в целом хорошо переносится, и большинство побочных эффектов являются слабо выраженными и преходящими. Менее 2 % пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях, прекратили лечение в связи с развитием нежелательных явлений, свойственных симвастатину.

В предрегистрационных клинических исследованиях нежелательными явлениями, возникавшими с частотой не менее 1 %, которые оценивались исследователями как возможно, вероятно или определенно связанные с приемом симвастатина, были боль в животе, запор и метеоризм. Другими нежелательными явлениями, возникавшими у 0,5–0,9 % пациентов, были астения и головная боль.

Имелись редкие сообщения о развитии миопатии (см. раздел «Особые указания» *Миопатия/Рабдомиолиз*).

В клиническом исследовании (HPS), в котором 20536 пациентов принимали симвастатин (n = 10269) в дозе 40 мг в сутки или плацебо (n = 10267) в течение в среднем 5 лет, характер нежелательных явлений был сходным в группах симвастатина и плацебо. Частота прекращения терапии вследствие развития нежелательных явлений была также сопоставима в двух группах (4,8 % в группе симвастатина и 5,1 % в группе плацебо). Частота развития миопатии у пациентов, получавших симвастатин, была менее 0,1 %. Повышение активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН), подтвержденное при повторном исследовании) наблюдалось у 0,21 % пациентов группы симвастатина и у 0,09 % пациентов группы плацебо.

Есть сообщения о возможности развития следующих нежелательных явлений (редкие: $\geq 0,01$ % и $< 0,1$ %; очень редкие: $< 0,01$ %; частота не установлена: невозможно оценить частоту на основании доступных данных):

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редкие – анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Редко развивался синдром гиперчувствительности, который проявлялся анафилаксией, ангионевротическим отеком, волчаночноподобным синдромом, ревматической полимиалгией, дерматомиозитом, васкулитом, тромбоцитопенией, эозинофилией, увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), артритом, артралгиями, крапивницей, фоточувствительностью, лихорадкой, «приливами» крови к коже лица, одышкой и общей слабостью.

Были получены очень редкие сообщения о развитии иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (аутоиммунной миопатии), обусловленной приемом статинов. Иммуноопосредованная миопатия характеризуется слабостью проксимальных мышц и повышенной активностью креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови, которые сохраняются, несмотря на отмену лечения статином. На биопсии мышц видна некротизирующая миопатия без значительного воспаления. Улучшение наблюдается при терапии иммунодепрессивными препаратами (см. раздел «Особые указания» *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Также были получены редкие пострегистрационные сообщения о когнитивных нарушениях (например, различные нарушения памяти – забывчивость, снижение памяти, амнезия, спутанность сознания), связанные с применением статинов. Данные когнитивные нарушения были зарегистрированы при приеме всех статинов. Сообщения в целом были классифицированы как несерьезные, с различной длительностью до появления симптомов (от 1 суток до нескольких лет) и временем их разрешения (медиана 3 недели). Симптомы были обратимыми и проходили после отмены терапии статином.

Нарушения со стороны нервной системы:

редкие – головокружение, периферическая нейропатия, парестезия;

очень редкие – бессонница;

частота не установлена – депрессия, миастения гравис.

Нарушения со стороны органа зрения:

частота не установлена – глазная миастения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

частота не установлена – интерстициальное заболевание легких.

Желудочно – кишечные нарушения:

редкие – диспепсия, тошнота, рвота, диарея, панкреатит, гепатит/желтуха;

очень редкие – фатальная и нефатальная печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:

редкие – кожная сыпь, кожный зуд, алопеция.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

редкие – миалгия, судороги мышц, рабдомиолиз;

частота не установлена – тендинопатии, возможно с разрывом сухожилий.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

частота не установлена – эректильная дисфункция.

Лабораторные и инструментальные данные

Имеются редкие сообщения о развитии выраженного и стойкого повышения активности «печеночных» трансаминаз. Также сообщалось о повышении активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. Отклонения в показателях функциональных печеночных проб обычно слабо выражены и носят преходящий характер. Имеются сведения о случаях повышения активности КФК (см. раздел «Особые указания»).

Сообщалось о повышении концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак при приеме статинов, включая симвастатин.

Следующие нежелательные явления сообщались при применении некоторых статинов:

- нарушения сна, включая кошмарные сновидения;
- сексуальная дисфункция, гинекомастия.

Дети и подростки (10 – 17 лет)

В клиническом исследовании с участием пациентов в возрасте 10 – 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией профиль безопасности и переносимости лечения в группе, принимавшей симвастатин, был сопоставим с профилем безопасности и переносимости лечения в группе, принимавшей плацебо (см. раздел «Особые указания»).

Применение у детей и подростков в возрасте 10 – 17 лет).

Передозировка

Сообщалось о нескольких случаях передозировки, максимальная принятая доза составляла 3,6 г. Ни у одного пациента последствий передозировки не выявлено.

Для лечения передозировки применяют общие меры, включая поддерживающую и симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказанные комбинации лекарственных средств

Противопоказана сопутствующая терапия следующими лекарственными средствами:

Сильные ингибиторы изофермента СYP3A4

Симвастатин метаболизируется изоферментом СYP3A4, но не ингибирует активность этого изофермента. Это позволяет предположить, что прием симвастатина не оказывает влияния на концентрацию в крови лекарственных средств, метаболизирующихся под действием изофермента СYP3A4.

Сильные ингибиторы изофермента СYP3A4 увеличивают риск развития миопатии за счет снижения скорости выведения симвастатина. Одновременное применение сильных ингибиторов изофермента СYP3A4 (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*).

Другие лекарственные средства

Другие фибраты

Риск развития миопатии увеличивается при одновременном применении симвастатина с гемфиброзилом (см. раздел «Противопоказания») и другими фибратами (кроме фенофибрата). Данные гиполлипидемические средства способны вызвать 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 СУР3А4 (например, дронедазон)

При одновременном применении препаратов, обладающих умеренной ингибирующей активностью в отношении изофермента СУР3А4 и симвастатина, особенно в более высоких дозах, может повыситься риск развития миопатии (см. раздел «Особые указания» *Миопатия/Рабдомиолиз*). При одновременном применении симвастатина и умеренных ингибиторов СУР3А4 может потребоваться снижение дозы симвастатина.

Ранолазин (умеренный ингибитор изофермента СУР3А4)

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*).

Ингибиторы белка устойчивости рака молочной железы (BCRP)

Симвастатин является субстратом эффлюксного транспортера BCRP. Одновременное применение симвастатина и ингибиторов BCRP (например, элбасвира и гразопревира) может привести к повышению плазменной концентрации симвастатина и повышению риска развития миопатии. При одновременном применении симвастатина и ингибиторов BCRP может потребоваться коррекция дозы препарата (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания» *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Никотиновая кислота (не менее 1 г в сутки)

При одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (не менее 1 г в сутки) 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 врача.

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 данного 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 его отмены также рекомендуется регулярное измерение протромбинового времени. У пациентов, не принимавших антикоагулянты, терапия симвастатином не была связана с возникновением кровотечений или изменениями протромбинового времени.

Другие виды взаимодействия

Сок грейпфрута содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент СYP3A4 и могут повысить концентрацию в плазме крови препаратов, метаболизирующихся изоферментом СYP3A4. 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 АUC) и не имеет клинического значения. Однако употребление сока грейпфрута в больших объемах значительно повышает активность 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 общей слабости и сопровождается повышением активности КФК (более чем в 10 раз выше верхней границы нормы). 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 %, 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

ХС ЛПНП. Следовательно, 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 симвастатин в дозе 80 мг, требуется лечение другим препаратом, который может взаимодействовать с симвастатином, то необходимо снизить дозу симвастатина или назначить другой статин, обладающий меньшим потенциалом к возможному лекарственному взаимодействию (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы»).

Все пациенты, начинающие терапию симвастатином, 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 симвастатином должна быть немедленно прекращена, если миопатия подозревается или диагностирована. Наличие вышеперечисленных симптомов и/или более чем десятикратное по сравнению с верхней границей нормы повышение активности КФК указывают на наличие миопатии. В большинстве случаев после немедленного прекращения приема симвастатина симптомы миопатии разрешаются, а активность КФК снижается. У пациентов, начинающих принимать симвастатин или переходящих на повышение дозы препарата, целесообразно периодическое определение активности КФК, однако нет гарантий, что такой мониторинг способен предотвратить развитие миопатии.

Многие пациенты, перенесшие рабдомиолиз на фоне терапии симвастатином, имели осложненный анамнез, в том числе нарушение функции почек, как правило, вследствие сахарного диабета. Такие пациенты требуют более тщательного наблюдения.

Терапия симвастатином 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 один 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.

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

Противопоказанные комбинации лекарственных средств

Сильные ингибиторы изофермента СУР3А4

Сопутствующая терапия сильными ингибиторами изофермента СУР3А4 в терапевтических дозах (например, итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, ингибиторами ВИЧ-протеазы, боцепревиром, телапревиром, нефазодоном, препаратами, содержащими кобицистат) противопоказана. Если избежать кратковременного лечения сильными ингибиторами СУР3А4 нельзя, терапию симвастатином следует прервать на период их применения (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Гемфиброзил, циклоспорин или даназол

Одновременное применение этих препаратов с симвастатином 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 с осторожностью, так как оба препарата могут вызывать развитие миопатии. Присоединение терапии фибратами к терапии симвастатином обычно приводит к небольшому дополнительному снижению концентрации ХС ЛПНП, однако позволяет достичь более выраженного снижения концентрации ХС ЛПВП. В небольших коротких клинических исследованиях, в которых оба препарата применяли под тщательным наблюдением, комбинированная терапия фибратами и 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 СУР3А4

При одновременном применении препаратов, обладающих умеренной ингибирующей активностью в отношении изофермента СУР3А4 и симвастатина, особенно в высоких дозах, может повыситься риск развития миопатии. При одновременном применении симвастатина с умеренными ингибиторами изофермента СУР3А4 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, 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 в каждом отдельном случае, и комбинированная терапия должна проводиться под тщательным медицинским наблюдением.

Ингибиторы белка устойчивости рака молочной железы (BCRP)

Одновременное применение симвастатина и ингибиторов BCRP (например, элбасвира и тразопревира) может привести к увеличению плазменной концентрации симвастатина и повышению риска развития миопатии, поэтому может потребоваться коррекция дозы симвастатина. Несмотря на то, что одновременное применение симвастатина с элбасвиром и тразопревиром не изучалось, для пациентов, принимающих симвастатин одновременно с препаратами, содержащими элбасвир или тразопревир, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Никотиновая кислота (в липидснижающих дозах не менее 1 г в сутки)

При одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (не менее 1 г в сутки) 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 ХС ЛПНП, с применением симвастатина в дозе 40 мг в сутки с или без эзетимиба, было показано отсутствие дополнительного положительного эффекта на исходы сердечно-сосудистых заболеваний при одновременном применении никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (не менее 1 г в сутки). Таким образом, преимущество одновременного применения симвастатина с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (не менее 1 г в сутки) 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 в сутки) у пациентов монголоидной расы, поскольку частота развития миопатии выше, 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 превышающее верхнюю границу нормы). При прекращении или прерывании терапии симвастатином активность «печеночных» трансаминаз 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 дозы, 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 верхней границы нормы 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 симвастатином развивается тяжелое поражение печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией или желтухой,

необходимо незамедлительно прекратить терапию. Если другой причины развития данной патологии не было выявлено, повторное назначение симвастатина противопоказано.

У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, и/или у пациентов с нарушениями функции печени препарат следует применять с особой осторожностью. Активное заболевание печени или необъяснимое повышение активности «печеночных» трансаминаз являются противопоказаниями для назначения симвастатина.

В процессе лечения симвастатином, как и при лечении другими гиполипидемическими препаратами, наблюдалось умеренное (превышающее верхнюю границу нормы не более чем в 3 раза) увеличение активности «печеночных» трансаминаз. Эти изменения появлялись вскоре после начала лечения, часто имели преходящий характер, не сопровождалась 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 один 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 симвастатином (см. раздел «Противопоказания»).

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 степени снижения ОХС и ХС ЛПНП, была сходной с эффективностью, наблюдавшейся в популяции в целом. Достоверного увеличения частоты нежелательных явлений или изменения лабораторных показателей не наблюдалось. Однако 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 моложе 65 лет.

Сообщалось, что в нескольких случаях ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) вызывали развитие *de novo* или усугубляли ранее существовавшую генерализованную миастению гравис или глазную миастению (см. раздел «Побочное действие»). В случае возникновения или утяжеления симптомов миастении прием препарата Симвастатин – ВЕРТЕКС следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Симвастатин не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, при управлении транспортными средствами или работе с механизмами, следует принимать во внимание, что в пострегистрационном периоде сообщалось о редких случаях развития головокружения.

Форма выпуска

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

10, 15, 20 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток, 1, 2, 4 или 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток, 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 20 таблеток, 1, 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Производитель

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Адрес производства: г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Организация, принимающая претензии потребителей:

АО «ВЕРТЕКС», Россия

197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Тел./факс:

Представитель АО «ВЕРТЕКС»



С. А. Копатько