

Состав

действующее вещество: симвастатин;

1 таблетка содержит симвастатина ЕФ 20 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая крахмал кукурузный; бутилгидроксанизол (Е 320) аскорбиновая кислота (Е 300) лимонная кислота (Е 330) этанол 96%; вода очищенная кремния диоксид коллоидный тальк магния стеарат;

пленочная оболочка: гипромеллоза, железа оксид красный (Е172), железа оксид желтый (Е172), триэтилцитрат, титана диоксид (Е 171), тальк, повидон, вода очищенная.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

Симвастатин 20 Ананта: от бежевого до желто-коричневого цвета, овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемические средства, монокомпонентных. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. Код АТХ С10А А01.

Фармакодинамика

Симвастатин, что является неактивным лактоном, после приема гидролизует в печени до бета-гидроксикислотного формы, которой присуща мощная активность в отношении подавления ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы). Этот фермент катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалонат (начальная и лимитирующий стадия биосинтеза холестерина).

Подтверждено, что симвастатин снижает как нормальные, так и повышенные концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП).

Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) образуются из протеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и преимущественно катаболизируются високосродненными рецепторами ЛПНП. Механизм ЛПНП-понижающего эффекта симвастатина может быть связан как со снижением концентрации ЛПОНП-холестерина (Х-

ЛПОНП), так и с индукцией рецепторов ЛПНП, что приводит к сокращению продукции и повышению катаболизма Х-ЛПНП. Также при применении симвастатина существенно снижается уровень аполипопротеина В. Кроме того, симвастатин умеренно повышает уровень концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП) и снижает уровень триглицеридов в плазме. В результате этих изменений уменьшаются соотношение общего холестерина к Х-ЛПВП и Х-ЛПНП к Х-ЛПВП.

Фармакокинетика

Симвастатин является неактивным лактоном, который легко гидролизуется *in vivo* в соответствующую бета-гидроксикислоты, мощным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы. Гидролиз происходит главным образом в печени; скорость гидролиза в плазме человека очень низкая. Фармакокинетические свойства оценивались с участием взрослых. Фармакокинетические данные в отношении детей и подростков отсутствуют.

Абсорбция

У человека симвастатин хорошо всасывается и проходит экстенсивный первичный печеночный метаболизм. Выделение в печень зависит от кровотока в печени. Печень является основным местом действия активной формы. Было установлено, что доступность бета-гидроксикислоты в системной циркуляции крови после приема дозы симвастатина составляет менее 5% дозы.

Максимальная концентрация активных ингибиторов в плазме крови достигается через 1-2 часа после приема симвастатина. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию. Фармакокинетика однократной и повторных доз симвастатина продемонстрировали отсутствие накопления лекарственного препарата после приема повторных доз.

Распределение

Связывание симвастатина и его активного метаболита с белками плазмы составляет > 95%.

Выведение

Симвастатин является субстратом CYP3A4. Основными метаболитами симвастатина, которые присутствуют в плазме, является бета-гидроксикислоты и четыре дополнительных активных метаболита. После приема внутрь радиоактивного симвастатина у человека 13% выделялось с мочой и 60% с калом в течение 96 часов. Обнаружена в испражнениях количество представляет эквивалентный абсорбированный лекарственный препарат, выделяется с

желчью, а также неабсорбированными лекарственный препарат. После введения метаболита бета-гидроксикислоты его период полувыведения в среднем на 1,9 часа. В среднем только 0,3% дозы выделялось в моче в виде ингибиторов.

Симвастатиновой кислота активно увлекается гепатоцитами с помощью переносчика OATP1B1.

Симвастатин является субстратом эфлюксного переносчика белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Полиморфизм SLCO1B1

У носителей аллеля с.521T> С гена SLCO1B1 наблюдается уменьшена активность белка OATP1B1. Средняя экспозиция (AUC) главного активного метаболита - симвастатиновой кислоты - составляет 120% в гетерозиготных носителей (СТ) аллеля С и 221% у гомозиготных (СС) носителей, по сравнению с пациентами, которые имеют распространенный генотип (ТТ). Аллель С в европейской популяции встречается с частотой 18%, при этом гомозиготный генотип СС обнаруживают с частотой 1,5%. У пациентов с полиморфизмом гена SLCO1B1 существует риск повышенной экспозиции симвастатиновой кислоты, увеличивает риск развития рабдомиолиза (см. Раздел «Особенности применения»).

Показания

Гиперхолестеринемия

Лечение первичной гиперхолестеринемии или смешанной дислипидемии, как дополнение к диете, когда ответ на диету и другие немедикаментозные средства лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) недостаточно.

Лечение гомозиготной семейной гиперхолестеринемии, как дополнение к диете и другой липидоснижающей лечения (например, афереза липидов низкой плотности) или если такие методы лечения не являются надлежащими.

Сердечно-сосудистая профилактика

Снижение сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с явной атеросклеротической сердечно-сосудистой болезнью или сахарным диабетом, с нормальными или повышенными уровнями холестерина, как дополнительная терапия для коррекции других факторов риска и к другой Кардиопротекторный терапии (см. Раздел «Фармакологические свойства Фармакодинамика»).

Противопоказания

Гиперчувствительность к симвастатину или любой составляющей препарата.

Заболевания печени в активной фазе или непонятное и стойкое повышение уровня трансаминаз сыворотки.

Беременность и период кормления грудью (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Сопутствующий прием мощных ингибиторов СYP3A4 (препаратов, увеличивает AUC примерно в 5 раз или более), таких как итраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы (например нелфинавир), боцепревир, телапревир, эритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон, и лекарственных средств, содержащих кобицистат (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Сопутствующий прием гемфиброзила, циклоспорина или даназол (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Противопоказано применять пациентам с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, получающих ломитапид и симвастатин в дозе более 40 мг.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Несколько механизмов могут способствовать взаимодействию с ингибиторами ГМГ-Ко-А редуктазы. Лекарственные средства или препараты растительного происхождения, которые тормозят некоторые пути ферментов (например СYP3A4) и/или транспортера (например OATP1B), могут увеличить концентрацию симвастатина и симвастатиновой кислоты в плазме и привести к миопатии/рабдомиолизу.

Обратитесь к инструкциям по применению одновременно используемых препаратов для получения дополнительной информации об их потенциальном взаимодействии с симвастатином, изменения, которые могут происходить с ферментами или транспортерами, и возможна корректировка дозы и режима лечения.

Исследование взаимодействия проводились только с участием взрослых.

Фармакодинамическая взаимодействие

Взаимодействия с липидоснижающей лекарственными средствами, которые могут вызвать миопатии. Риск миопатии, включая рабдомиолиз, растет при одновременном введении с фибратами. Кроме того, наблюдается фармакокинетическая взаимодействие с гемфиброзилем, что приводит к увеличению уровней симвастатина в плазме крови (см. Раздел «Фармакокинетического взаимодействия» ниже и разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). По комбинации симвастатина и фенофибрата, то нет подтверждений того, что риск миопатии превышает сумму рисков при применении каждого отдельного препарата. Относительно других фибратов адекватные данные фармаконадзора и фармакокинетических исследований отсутствуют.

Иногда случаи миопатии/рабдомиолиза ассоциировались с сопутствующим приемом симвастатина с липидомодифицирующей дозами (≥ 1 г/день) ниацина (см. Раздел «Особенности применения»).

Фармакокинетическое взаимодействие

Рекомендации по одновременному назначению лекарственных средств, взаимодействующих с симвастатином, обобщенно в таблице (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания», «Особенности применения»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами, ассоциируется с повышенным риском миопатии/рабдомиолиза

Препараты взаимодействия	Соответствующие рекомендации
Мощные ингибиторы CYP3A4, например итраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы ВИЧ-протеазы (например нелфинавир), боцепревир, телапревир, нефазодон, кобицистат, циклоспорин, даназол, гемфиброзил	Противопоказаны при приеме симвастатина
Другие фибраты (за исключением фенофибрата)	Превышать 10 мг симвастатина в сутки
Фузидиновая кислота	Не рекомендуется с симвастатином

Ниацин (никотиновая кислота) (≥ 1 г/день)	Не рекомендуется назначать вместе с симвастатином пациентам-азиатам
Амиодарон, амлодипин, верапамил, дилтиазем, елбасвир, гразопревир	Превышать 20 мг симвастатина в сутки
Ломитапид	Пациентам с семейной гиперхолестеринемией (ГоСГ) симвастатин назначают в дозе не выше 40 мг в сутки.
Даптомицином	Не рекомендуется с симвастатином
Грейпфрутовый сок	При приеме симвастатина избегать употребления грейпфрутового сока

Эффекты других лекарственных средств на симвастатин

Взаимодействие с ингибиторами CYP3A4

Симвастатин является субстратом цитохрома P450 3A4. Мощные ингибиторы цитохрома P450 3A4 повышают риск развития миопатии и рабдомиолиза вследствие повышения концентрации ингибиторной активности ГМГ-КоА-редуктазы в плазме во время терапии с применением симвастатина. К таким ингибиторам принадлежат итраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы ВИЧ-протеазы (например нелфинавир), боцепревир, талапревир, нефазодон и лекарственные средства, содержащие кобицистат. Одновременное применение итраконазола приводило к более чем 10-кратного увеличения экспозиции симвастатиновой кислоты (активного метаболита бета-гидроксикислоты). Телитромицин привел к 11-кратному повышению экспозиции симвастатиновой кислоты.

Комбинация с итраконазолом, кетоконазолом, посаконазолом, вориконазолом, ингибиторами ВИЧ-протеазы (например, нелфинавиром), боцепревиrom, талапревиром, эритромицин, кларитромицин, телитромицином и нефазодоном и лекарственными средствами, содержащими кобицистат, а также с гемфиброзилом, циклоспорином и даназолом противопоказана (см . раздел «Противопоказания»).

Если терапию мощными ингибиторами CYP3A4 (препаратами, увеличивают AUC примерно в 5 раз или более) невозможно отменить, следует приостановить терапию симвастатином (и рассмотреть вариант применения альтернативного статина) в течение такой терапии. Следует с осторожностью комбинировать симвастатин с другими, менее мощными ингибиторами CYP3A4: флуконазолом, верапамилем или дилтиаземом (см. Разделы «Способ применения и дозы»,

«Особенности применения»).

Флуконазол. Изредка сообщалось о случаях рабдомиолиза, что ассоциировались с сопутствующим приемом симвастатина и флуконазола (см. Раздел «Особенности применения»).

Циклоспорин. Риск развития миопатии/рабдомиолиза возрастает при совместном назначении циклоспорина с симвастатином; поэтому применение с циклоспорином противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Хотя механизм действия не полностью понятен, было продемонстрировано, что циклоспорин увеличивает AUC ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Увеличение AUC симвастатина происходит, прежде всего, частично из-за подавления CYP3A4 и/или белка OATP1B1.

Даназол. Риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается при одновременном назначении даназол с симвастатином, поэтому применение с даназолом противопоказано (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Гемфиброзил. Гемфиброзил увеличивает AUC симвастатиновой кислоты в 1,9 раза, возможно, вследствие угнетения пути глюкуронизации и/или белка OATP1B1 (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Одновременное применение с гемфибросилом противопоказано.

Фузидиновая кислота. Риск миопатии, включая рабдомиолиз, повышается при сопутствующем приеме системной фузидиновой кислоты и статинов. Механизм такого взаимодействия (фармакодинамика или фармакокинетика, или оба механизма) еще неизвестен. Были сообщения о рабдомиолизе (включая несколько летальных случаев) у пациентов, принимавших эту комбинацию. Если необходимо систематическое лечение фузидиновой кислотой, в настоящее время лечение симвастатином следует прекратить (см. Раздел «Особенности применения»). Прием этой комбинации может привести к повышению концентрации обоих препаратов в плазме.

Амиодарон. Риск миопатии и рабдомиолиза повышается при сопутствующего приема симвастатина с амиодароном (см. Раздел «Особенности применения»). Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, принимающих этот препарат попутно с амиодароном.

Блокаторы кальциевых каналов

Верапамил. Риск развития миопатии и рабдомиолиза повышается при одновременном применении верапамила с симвастатином 40 мг или 80 мг (см.

Раздел «Особенности применения»). Известно, что одновременный прием с верапамилом приводил к 2,3-кратного увеличения экспозиции симвастатиновой кислоты, прежде всего, частично из-за подавления CYP3A4. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, получающих препарат одновременно с верапамилом.

Дилтиазем. Риск развития миопатии и рабдомиолиза повышается при одновременном применении дилтиазема с симвастатином 80 мг (см. Раздел «Особенности применения»). Известно, что одновременный прием с дилтиаземом приводил к 2,7 кратному повышению экспозиции симвастатиновой кислоты, прежде всего, частично из-за подавления CYP3A4. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, получающих одновременно дилтиазем.

Амлодипин. Пациенты, принимающие амлодипин одновременно с симвастатином 80 мг, имеют повышенный риск развития миопатии. Известно, что одновременный прием амлодипина приводило к 1,6-кратного увеличения экспозиции симвастатиновой кислоты. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, получающих одновременно амлодипин.

Ломитапид. Риск миопатии и рабдомиолиза повышается при одновременном применении ломитапиду и симвастатина (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Особенности применения»). Итак, для пациентов с ГоСГ при одновременном назначении с ломитапидом доза симвастатина не должна превышать 40 мг в сутки.

Умеренные ингибиторы CYP3A4. Пациенты, принимающие другие лекарственные средства, умеренно ингибируют CYP3A4, попутно с симвастатином, особенно с высокими дозами симвастатина, имеют повышенный риск появления миопатии (см. Раздел «Особенности применения»).

Ингибиторы белка-переносчика OATP1B1. Симвастатиновая кислота является субстратом белка-переносчика OATP1B1. Одновременное назначение лекарственных средств, которые являются ингибиторами белка-переносчика OATP1B1, может приводить к увеличению концентрации симвастатиновой кислоты в плазме крови и к развитию миопатии (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Ингибиторы белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Одновременное применение с ингибиторами BCRP (включая лекарственные средства, содержащие элбасвир или grazoprevir) может привести к повышению концентрации симвастатина в плазме и развития миопатии (см. Разделы «Способ

применения и дозы» и «Особенности применения»).

Ниацин (никотиновая кислота). Редкие случаи миопатии/рабдомиолиза ассоциировались с сопутствующим приемом с липидомодифицирующей дозами (≥ 1 г/сут) ниацина (никотиновой кислоты). В ходе фармакокинетического исследования одновременное применение однократной дозы никотиновой кислоты пролонгированного действия 2 г с симвастатином 20 мг приводило к умеренному повышению показателей AUC симвастатина и симвастатиновой кислоты и показателя концентрации симвастатиновой кислоты в плазме крови C_{max} .

Даптомицин. Случаи миопатии и/или рабдомиолиза наблюдались при одновременном приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с даптомицином. Следует соблюдать осторожность при назначении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с даптомицином, поскольку любой из этих препаратов может вызвать миопатии и/или рабдомиолиз. Пациентам, принимающим даптомицин, следует временно приостановить применение симвастатина.

Грейпфрутовый сок. Грейпфрутовый сок подавляет цитохром P450 3A4. Одновременный прием больших количеств (более 1 литра в день) грейпфрутового сока и симвастатина вызвало семикратное увеличение активности препарата. Потребление 240 мл грейпфрутового сока утром и симвастатина вечером также приводило к увеличению действия в 1,9 раза. Поэтому во время лечения симвастатином следует избегать употребления сока грейпфрута.

Колхицин. Были сообщения о миопатии и рабдомиолиз при одновременном приеме колхицина и симвастатина у пациентов с почечной недостаточностью. Рекомендуется тщательный клинический мониторинг состояния пациентов, которые принимают эту комбинацию.

Рифампицин. Поскольку рифампицин является мощным стимулятором CYP3A4, у пациентов, которые проходят длительную терапию рифампицином (например, при лечении туберкулеза), возможна потеря эффективности симвастатина. Известно, что в ходе фармакокинетического исследования с участием здоровых добровольцев площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) симвастатиновой кислоты уменьшилась на 93% при одновременном применении рифампицина.

Влияние симвастатина на фармакокинетику других лекарственных средств. Симвастатин не имеет ингибирующего влияния на цитохром P450 3A4. Поэтому не ожидают, что симвастатин повлияет на концентрации в плазме веществ, которые метаболизируются при участии цитохрома P450 3A4.

Пероральные антикоагулянты. В двух клинических исследованиях, в одном из которых участвовали здоровые добровольцы, а в другом - больные с гиперхолестеринемией, симвастатин в дозе 20-40 мг/сут умеренно увеличивал эффект антикоагулянтов кумаринового: протромбиновое время, которое определяли как международное нормализованное отношение (МЧС), рос с начального значения 1,7 до 1,8 и с 2,6 до 3,4 у здоровых добровольцев и больных соответственно. В очень редких случаях наблюдались повышенные показатели МЧС. У пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового, протромбиновое время нужно определять до начала терапии симвастатином, а также достаточно часто в начале лечения, чтобы убедиться, что не происходило ни значительного изменения протромбинового времени. Как только достигается стабильный уровень протромбинового времени, его дальнейший контроль следует проводить с интервалами, обычно рекомендуются для пациентов, которые получают терапию антикоагулянтами кумаринового. При изменении дозировки или прекращении приема симвастатина также необходимо проводить контроль протромбинового времени. Терапия симвастатином не ассоциируется с кровотечением или изменениями протромбинового времени у пациентов, не принимавших антикоагулянты.

Особенности применения

Миопатия/рабдомиолиз

Симвастатин, подобно другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы, может вызвать миопатию, что проявляется в виде мышечной боли, болезненности или слабости и сопровождается ростом активности КФК более чем в 10 раз выше верхней границы нормы (ВМН). Миопатия иногда принимает форму рабдомиолиза с или без острой почечной недостаточности, обусловленной миоглобинурией, и очень редко приводит к летальному исходу. Риск развития миопатии возрастает при высоких уровнях ингибиторной активности ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови (повышение уровня симвастатина и симвастатиновой кислоты в плазме крови), что частично может быть связано с взаимодействием с лекарственными средствами, которые препятствуют обмену веществ и/или транспорта симвастатина.

Риск развития миопатии/рабдомиолиза зависит от дозы. Согласно имеющимся данным, частота проявления миопатии составляет примерно 0,03, 0,08 и 0,61% при дозах 20, 40 и 80 мг/сут соответственно.

У пациентов с инфарктом миокарда, в анамнезе принимали симвастатин в дозе 80 мг/день (средний период наблюдения 6,7 года), частота миопатии составляла примерно 1,0% по сравнению с 0,02% у пациентов, принимавших 20 мг/день.

Примерно половина из этих случаев миопатии имела место в течение первого года лечения. Частота появления миопатии течение каждого следующего года лечения составляла примерно 0,1%. Риск появления миопатии больше у пациентов, принимающих 80 мг симвастатина, по сравнению с пациентами, которые получают терапию другими статинами с подобной эффективностью по снижению холестерина ЛПНП. Поэтому дозу симвастатина 80 мг нужно применять только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, не достигших эффекта лечения на более низких дозах, и когда ожидается, что польза будет преобладать потенциальные риски. Для пациентов, принимающих симвастатин 80 мг и которым нужен препарат, который вступает во взаимодействие, следует применять более низкую дозу симвастатина или альтернативный статин с меньшим потенциалом взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Пониженная функция белков-переносчиков

При пониженной функции печени белков-переносчиков из семейства OATP может увеличиваться системная экспозиция симвастатиновой кислоты и повышаться риск миопатии и рабдомиолиза. Снижена функция может возникнуть как результат ингибирования взаимодействующих средств (например циклоспорин) или у пациентов, являющихся носителями SLCO1B1 (c.521T> C) генотипа.

У пациентов, которые несут аллель гена SLCO1B1 (c.521T> C), кодирующего менее активный белок OATP1B1, отмечается увеличена системная экспозиция симвастатиновой кислоты и повышенный риск миопатии. Без привязки к генетического тестирования риск развития миопатии, связанной с высокими дозами (80 мг) симвастатина, составляет в целом около 1%. Есть данные, что гомозиготные носители аллеля C (которых обозначают как CC), которые принимают симвастатин в дозе 80 мг, имеют 15% -й риск развития миопатии в течение года, тогда как риск у гетерозиготных носителей аллеля C (CT) составляет 1,5%. Соответствующий показатель риска у пациентов с наиболее распространенным генотипом (TT) составляет 0,3%. По возможности, прежде чем назначать симвастатин в дозе 80 мг отдельным пациентам, следует провести в них генотипирование на наличие аллеля C в рамках оценки соотношения «польза/риск», и избегать назначения высоких доз тем, кто окажется носителем генотипа CC. Однако отсутствие этого гена по результатам генотипирования не исключает возможности развития миопатии у этих пациентов.

Измерение КФК. Уровень КФК не следует измерять после энергичных физических упражнений или при наличии любой возможной альтернативной причины повышения КФК, поскольку это затрудняет толкование результатов.

При значительном повышении уровней КФК в начале (более 5-кратное по сравнению с ВГН) уровне следует повторно измерить через 5-7 дней для подтверждения результатов.

Перед лечением. Всех пациентов, начинающих терапию симвастатином, а также пациентов, которым была увеличена доза симвастатина, нужно предупредить о возможности возникновения миопатии и необходимости немедленного обращения к врачу в случае возникновения какой-либо мышечной боли неясного характера, болезненности в мышцах или в мышечной слабости. Следует соблюдать осторожность для пациентов с благоприятными факторами развития рабдомиолиза. С целью установления соответствующего начального значения уровень КФК следует измерить до начала лечения в таких ситуациях:

- пожилой возраст (возраст ≥ 65 лет);
- женский пол;
- нарушение функции почек;
- неконтролируемый гипотиреоз;
- наличие в личном или семейном анамнезе наследственных нарушений со стороны мышц;
- наличие в анамнезе мышечной токсичности, вызванной статинами или фибратом;
- злоупотребление спиртным.

В таких ситуациях риск лечения следует рассматривать относительно возможной пользы, а также рекомендуется клинический мониторинг. Если раньше у пациента было нарушение со стороны мышц при приеме фибратов или статина, лечение другим средством этого класса нужно начинать с осторожностью. При значительном исходном повышении уровней КФК (более чем в 5 раз ВМН) лечение не следует начинать.

Во время лечения. При возникновении боли, слабости или спазмов во время приема пациентом статина следует измерить уровни КФК. Если обнаружено, что эти уровни, при отсутствии серьезных физических нагрузок, значительно повышены (> 5 раз ВМН), лечение следует прекратить. Если симптомы со стороны мышц являются тяжкими и вызывают ежедневный дискомфорт, даже если уровень КФК < 5 раз ВМН, то можно рассмотреть возможность прекращения лечения. Если подозревается миопатия с любой другой причины, лечение следует прекратить. Очень редко наблюдались случаи иммуноопосредованных некротической миопатии (ИОНМ), аутоиммунной миопатии во время или после лечения статинами, связанной с применением статинов. ИОНМ клинически характеризуется устойчивой слабостью проксимальных мышц и повышением уровня КФК в сыворотке, которые не исчезают несмотря на прекращение приема

статинов. Если симптомы исчезли и уровни КФК вернулись к норме, следует рассмотреть повторный прием того же препарата или альтернативного статина в низкой дозе и под тщательным контролем. Высокий процент миопатии наблюдался у пациентов, которым увеличивали дозу до 80 мг. Рекомендуется проводить периодическое определение уровня КФК, поскольку это поможет выявить субклинические случаи миопатии. Однако нет достоверных данных о том, что такой мониторинг способен предотвратить развитие миопатии. Терапию симвастатином нужно временно прекратить у пациентов за несколько дней до выполнения выборных больших оперативных вмешательств, а также после медицинских или хирургических вмешательств.

Меры по снижению риска развития миопатии, вызванной взаимодействием с другими лекарственными средствами. Риск развития миопатии и рабдомиолиза значительно увеличивается при одновременном применении симвастатина с мощными ингибиторами СYP3A4, такими как итраконазол, кетоконазол, Посаконазол, вориконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, нелфинавир), боцепревир, телапревир, нефазодон, лекарственными средствами, содержащими кобицистат, а также с гемфиброзилем, циклоспорином и даназолом. Применение этих лекарственных средств противопоказано. Риск развития миопатии и рабдомиолиза также увеличивается при одновременном применении амиодарона, амлодипина, верапамила или дилтиазема с определенными дозами симвастатина. Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, увеличивается при одновременном применении фузидиновой кислоты со статинами. У пациентов с ГоСГ при одновременном применении ломитапида и симвастатина этот риск возрастает. Таким образом, применение симвастатина с ингибиторами СYP3A4, итраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазолом, ингибиторами ВИЧ-протеазы (например, нелфинавиром), боцепревиrom, телапревиром, эритромицин, кларитромицин, телитромицином, нефазодоном и лекарственными средствами, содержащими кобицистат, противопоказано. Если терапию мощными ингибиторами СYP3A4 (препаратами, увеличивают AUC примерно в 5 раз или более) невозможно отменить, следует прекратить терапию симвастатином на время приема данных препаратов (и рассмотреть вариант применения альтернативного статина). Кроме того, следует с осторожностью применять одновременно симвастатин с определенными менее мощными ингибиторами СYP3A4: флуконазолом, верапамилем, дилтиаземом. Следует избегать совместного приема грейпфрутового сока и симвастатина. Применение симвастатина с гемфиброзилем противопоказано. Из-за повышенного риска развития миопатии и рабдомиолиза доза симвастатина не должна превышать 10 мг в сутки для пациентов, принимающих симвастатин с другими фибратами, кроме фенофибрата. Следует с осторожностью назначать фенофибрат с

симвастатином, поскольку каждый из этих препаратов может вызвать миопатию. Симвастатин не следует принимать одновременно с системными препаратами, содержащими фузидиновую кислоту, или в течение 7 дней после отмены фузидиновой кислоты. Если применение фузидиновой кислоты необходимо, лечение статинами должно быть прекращено на весь период приема фузидиновой кислоты. Были сообщения о рабдомиолиз (включая несколько летальных случаев) у пациентов, принимавших комбинацию фузидиновой кислоты и статинов. Пациенту следует порекомендовать немедленно обратиться к врачу в случае появления у него симптомов слабости, боли в мышцах или иной боли. Терапию статинами можно восстановить через 7 дней после приема последней дозы фузидиновой кислоты. В исключительных случаях, когда необходимо длительное системное лечение фузидиновой кислотой, например при тяжелых инфекциях, сопутствующий прием симвастатина и фузидиновой кислоты возможен только под медицинским наблюдением. Комбинированного применения симвастатина в дозах более 20 мг в сутки вместе с амиодароном, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом следует избегать. У пациентов с ГоСГ при одновременном применении ломитапиду и симвастатина риск миопатии возрастает. Пациенты, принимающие другие лекарственные средства, которые имеют умеренный ингибирующий эффект на CYP3A4, попутно с симвастатином, особенно с высокими дозами симвастатина, имеют повышенный риск развития миопатии. При одновременном приеме симвастатина с умеренным ингибитором CYP3A4 (препараты, которые увеличивают AUC примерно в 2-5 раз) может потребоваться корректировка дозы симвастатина. В случае сопутствующего применения определенных умеренных ингибиторов CYP3A4, например дилтиазема, рекомендуется максимальная доза 40 мг симвастатина.

Симвастатин является субстратом эфлюксного переносчика белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Одновременное применение с ингибиторами BCRP (например, элбасвир и grazoprevir) может привести к повышению концентрации симвастатина в плазме и повышению риска развития миопатии; в зависимости от назначенной дозы ингибиторов BCRP, необходимо принять во внимание корректировки дозы симвастатина. Одновременное применение элбасвира и grazoprevira с симвастатином не изучалось, однако суточная доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, получающих терапию препаратами, содержащими элбасвир или grazoprevir.

Редкие случаи миопатии/рабдомиолиза ассоциировались с сопутствующим приемом ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы и липидомодифицирующей дозы (≥ 1 г/день) ниацина (никотиновой кислоты) каждый из этих препаратов может вызвать миопатии.

Врачи, которые рассматривают вариант комбинированной терапии симвастатина с липидомодифицирующими дозами (≥ 1 г/день) ниацина (никотиновой кислоты) или препаратами, содержащими ниацин, должны хорошо взвесить потенциальную пользу и риски. Нужно тщательно наблюдать за пациентами на предмет появления боли в мышцах, болезненности или слабости, в частности в течение первых месяцев терапии, и при увеличении дозы любого из этих лекарственных препаратов.

Поскольку частота развития миопатии у пациентов-китайцев выше, чем среди пациентов-не китайцев, назначать пациентам-азиатам одновременный прием симвастатина и липидомодифицирующей дозами (≥ 1 г/день) ниацина (никотиновой кислоты) не рекомендуется.

Аципимокс по структуре похож на ниацин. Хотя соответствующих исследований по аципимоксу не проводили, риск развития мышечных токсических эффектов на фоне приема этого препарата не исключен.

Промежуточный анализ текущего исследования клинических результатов независимого комитета по мониторингу безопасности определил большую, чем ожидалось, частоту развития миопатии у пациентов китайской национальности, принимавших симвастатин 40 мг и никотиновую кислоту/ларопипрант 2000 мг/40 мг. Поэтому следует с осторожностью лечить пациентов китайской национальности симвастатином (в частности дозами 40 мг или выше) сопутствующее с липидомодифицирующей дозами (≥ 1 г/день) ниацина (никотиновой кислоты) или препаратами, содержащими ниацин. Поскольку риск миопатии при приеме статинов зависит от дозы, пациентам китайской национальности не рекомендуется применение симвастатина 80 мг с липидомодифицирующей дозами (≥ 1 г/день) ниацина (никотиновой кислоты) или препаратами, содержащими ниацин. Неизвестно, существует повышенный риск миопатии у других пациентов азиатского происхождения, принимающих симвастатин сопутствующее с липидомодифицирующей дозами (≥ 1 г/день) ниацина (никотиновой кислоты) или препаратами, содержащими ниацин.

Влияние на печень. Есть данные, что в нескольких взрослых пациентов, получавших симвастатин, отмечалось устойчивое повышение уровня трансаминаз сыворотки (> 3 раза ВГН). При перерыве в приеме симвастатина или отмене препарата у этих пациентов активность трансаминаз обычно постепенно возвращалась к исходному уровню. Перед началом лечения, а затем в соответствии с клиническими показаниями всем пациентам рекомендуется проводить функциональные печеночные пробы. Пациентам, у которых планируется повысить дозу симвастатина до 80 мг в сутки, дополнительные функциональные печеночные пробы следует проводить до начала титрования,

потом через 3 месяца после достижения дозы 80 мг в сутки, после чего периодически повторять (например, 1 раз в полгода) в течение первого года лечения. Особое внимание следует уделять пациентам, у которых повысился уровень сывороточных трансаминаз. Этим пациентам контроль функции печени следует повторить немедленно и чаще проводить в дальнейшем. В случае, когда уровень трансаминаз нарастает, особенно при устойчивом превышении ВМН в 3 раза, препарат необходимо отменить. Аланинаминотрансфераза может исходить из мышечной ткани, поэтому повышение АЛАТ и КФК может указывать на миопатии. В постмаркетинговый период редко сообщалось про летальную и нелетальную печеночную недостаточность у пациентов, принимавших статины, в том числе симвастатин. При появлении серьезного поражения печени с клиническими симптомами гипербилирубинемии или желтухи во время лечения следует немедленно прервать терапию. Если не найдено альтернативной этиологии, не следует снова начинать прием препарата. Лекарственное средство следует применять с осторожностью пациентам, которые злоупотребляют спиртным. При лечении симвастатином, как и другими липидоснижающей средствами, сообщалось об умеренном (<3 ВМН) увеличении активности сывороточных трансаминаз. Эти изменения появлялись вскоре после начала лечения, часто имели преходящий характер, не сопровождались никакими симптомами и не требовали отмены терапии.

Сахарный диабет. Определенные доказательства указывают на то, что статины как класс повышают уровень глюкозы в крови и у некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета в будущем могут повлиять на уровень гипергликемии, при котором рекомендуется начинать лечение сахарного диабета. Однако, над таким риском преобладает польза снижения статинами сосудистого риска, и поэтому это не должно быть причиной для прекращения лечения статинами. Состояние пациентов с риском развития сахарного диабета (глюкоза натощак 5,6-6,9 ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) нужно контролировать как клинически, так и биохимически в соответствии с национальными установок.

Интерстициальная болезнь легких

Случаи интерстициальной болезни легких указывались в отчетах по применению некоторых статинов, особенно при долгосрочной терапии. Симптомы могут включать одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (усталость, снижение массы тела и лихорадка). В случае, если подозревают развитие у пациента интерстициальной болезни легких, терапию с применением статинов следует прекратить.

Офтальмологическое обследование. При отсутствии любого медикаментозного лечения увеличение площади помутнения хрусталика считается следствием процесса старения. Известные на сегодня данные длительных клинических испытаний не указывают на существование вредного влияния симвастатина на хрусталик глаза человека.

Применение у пациентов пожилого возраста. Эффективность применения симвастатина для лечения больных старше 65 лет, получали его во время контролируемых клинических исследований, оценивалась в отношении снижения уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП и оказывалась такой же, как и для популяции в целом. Увеличение частоты побочных эффектов, которые оказывались клинически или лабораторными показателями, не отмечено.

Вспомогательные вещества. Препарат содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, с врожденной лактазной недостаточностью Лаппа или глюкозо-галактозы мальабсорбцией не стоит принимать данный препарат.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Лекарственное средство влияет или незначительно влияет на способность управлять автомобилем и другими механизмами. Однако при управлении автомобилями или другими механизмами следует учесть, что в течение периода постмаркетингового применения симвастатина изредка поступали сообщения о головокружении.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Препарат противопоказан беременным. Безопасность применения препарата для беременных не установлена. Не было проведено никаких контролируемых клинических исследований симвастатина с участием беременных. Были получены редкие сообщения о врожденных аномалиях после внутриутробного воздействия ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы. Однако, проспективный анализ примерно 200 беременностей, когда в течение первого триместра имело место влияние симвастатина или иного подобного ингибитора ГМК-КоА-редуктазы, частота врожденных аномалий была сопоставимой с таковой в общей популяции. Такого количества случаев беременности было статистически достаточно для исключения увеличения количества врожденных аномалий в 2,5 раза и выше по сравнению с общей популяцией. Хотя нет никаких доказательств того, что частота появления врожденных аномалий у потомков

пациентов, принимавших симвастатин или другой подобный ингибитор ГМК-КоА-редуктазы, отличается от той, что наблюдается в общей популяции, лечение матери симвастатином может снизить у плода уровень мевалоната, который является прекурсором биосинтеза холестерина. Атеросклероз является хроническим процессом, и обычно прекращения приема гиполипидемических средств при беременности имеет незначительно влиять на удаленный риск, связанный с первичной гиперхолестеринемией. По этим причинам препарат нельзя назначать беременным, а также женщинам, которые пытаются забеременеть или есть подозрение, что они беременны. Прием препарата следует приостановить на весь срок беременности или до тех пор, пока не будет подтверждения, что женщина не беременна.

Кормление грудью. Неизвестно, выделяется симвастатин или его метаболиты в грудное молоко. Поскольку значительное количество лекарств выделяется в грудное молоко, а также из-за высокого риска серьезных побочных реакций, женщинам, принимающим препарат, следует воздержаться от кормления грудью.

Фертильность

Нет данных о клинических исследованиях влияния симвастатина на фертильность человека. Симвастатин не влиял на фертильность самцов и самок крыс.

Способ применения и дозы

Суточная доза симвастатина составляет от 5 мг до 80 мг перорально один раз в сутки вечером. Корректировка дозы в случае необходимости следует осуществлять с интервалами не менее 4 недели до достижения максимальной суточной дозы 80 мг, которую принимают один раз в сутки вечером. Доза 80 мг рекомендована только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, не достигших целей лечения ниже дозами и когда ожидается, что польза будет преобладать потенциальные риски.

Гиперхолестеринемия

Пациенту следует назначить стандартную холестерин понижающую диету, которой он должен придерживаться в течение всего курса лечения симвастатином. Обычно начальная доза составляет 10 - 20 мг в сутки, которую принимают однократно вечером. Для пациентов, которым необходимо значительное снижение уровня ХС ЛПНП (более чем на 45%), начальная доза может составлять 20-40 мг один раз в сутки вечером. Корректировка дозы при

необходимости нужно осуществлять способом изложенным выше.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Основываясь на результатах контролируемого клинического исследования, рекомендуемая доза составляет 40 мг в сутки однократно вечером. Препарат следует применять как дополнение к другому липидоснижающему лечению (например аферез в ЛПНП) или если такое лечение недоступно.

Для пациентов, которые одновременно с симвастатином принимают ломитапид, доза не должна превышать 40 мг/сут (см. Разделы «Противопоказания, «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Сердечно-сосудистая профилактика

Обычная доза симвастатина для пациентов с высокой степенью риска развития ишемической болезни сердца (с гиперлипидемией или без нее) составляет 20-40 мг в сутки однократно вечером. Медикаментозную терапию можно начинать одновременно с диетой и физическими упражнениями. Подбор доз при необходимости нужно осуществлять способом, изложенным выше.

Сопутствующая терапия

Симвастатин эффективен как монотерапия, а также в комбинации с секвестрантами желчных кислот. Прием дозы нужно проводить больше чем за 2 часа до или более чем через 4 часа после приема лекарственных препаратов, усиливающих выведение желчных кислот.

Для пациентов, принимающих симвастатин одновременно с фибратами кроме гемфиброзила, или фенофибратом, доза симвастатина не должна превышать 10 мг в сутки. Для пациентов, принимающих симвастатин одновременно с амиодароном, амлодипином, дилтиаземом или верапамилом, суточная доза симвастатина не должна превышать 20 мг.

Почечная недостаточность

Пациенты с почечной недостаточностью средней степени не требуют коррекции дозы. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин) следует тщательно взвесить целесообразность назначения препарата в дозе 10 мг в сутки, и если такая дозировка считается необходимым, препарат следует назначать с осторожностью.

Применение пожилым пациентам

Нет нужды в коррекции дозы.

Применение детям и подросткам (10-17 лет)

Для детей и подростков (мальчики возрастной стадии Таннера II и старше и девочки, в которых не менее 1 год как начались менструации) в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг один раз в сутки вечером. До начала лечения симвастатином детям и подросткам следует назначить стандартную холестерин понижающую диету, которой нужно придерживаться во время лечения.

Рекомендуемые дозы - 10-40 мг в сутки, максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 40 мг. Дозу следует подбирать индивидуально, в соответствии с целями лечения, по рекомендациям лечения в педиатрии. Подбор дозы следует проводить с интервалами в 4 недели или больше.

Опыт применения симвастатина детям подросткового возраста ограничен.

Безопасность и эффективность применения доз более 40 мг в сутки детям с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией не изучали. Долгосрочная эффективность терапии симвастатином в детстве для снижения заболеваемости и смертности во взрослом возрасте не установлена.

Дети

Есть данные о безопасности и эффективности симвастатина для детей (девушек, у которых не менее 1 год как начались менструации, и мальчиков возрастной стадии Таннера II и выше) в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперлипидемией. Профиль побочных эффектов у пациентов, принимавших симвастатин, был подобен таковому у пациентов, принимавших плацебо. Дозы более 40 мг не исследовались у данной группы пациентов. В ходе исследования не было зафиксировано влияния симвастатина на рост и половое развитие детей, а также на продолжительность менструального цикла у девочек.

У пациентов в возрасте до 18 лет эффективность и безопасность не исследовались в течение периодов лечения продолжительностью дольше 48 недель отдаленное влияние на физическое, умственное и половое развитие неизвестен.

Девушек следует проконсультировать относительно методов контрацепции при применении симвастатина.

Симвастатин не исследовали у пациентов в возрасте до 10 лет, детей подросткового возраста, а также у девочек, у которых еще не начались

менструации.

Передозировка

На сегодня известны несколько случаев передозировки. Максимальная принятая доза составляла 3,6 г. Все пациенты выздоровели без последствий. Не существует специфического лечения передозировки. В случае передозировки следует применять симптоматические и поддерживающие мероприятия.

Побочные реакции

Частота побочных явлений: очень часто ($>1/10$), часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (нельзя подсчитать по имеющимся данным).

Со стороны крови и лимфатической системы: редко - анемия.

Со стороны иммунной системы: очень редко - анафилаксия.

Психические нарушения: очень редко - бессонница; неизвестно - депрессия.

Со стороны нервной системы: редко - головная боль, парестезии, головокружение, периферическая невропатия; очень редко - нарушение памяти.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения: неизвестно - интерстициальная болезнь легких.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: редко - запор, боль в животе, метеоризм, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, панкреатит.

Гепатобилиарные системы: редко - гепатит/желтуха очень редко - летальная и нелетальная печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожных тканей: редко - сыпь, зуд, алопеция.

Со стороны костно-мышечного аппарата и соединительной ткани: редко - миопатия * (включая миозит), рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью, миалгия, мышечные спазмы.

* Миопатия чаще возникала у пациентов, принимавших симвастатин в дозе 80 мг в день, по сравнению с пациентами, которые принимали 20 мг в день (0,1% против 0,02% соответственно).

Неизвестно - тендинопатия, иногда затруднена разрывом, иммуноопосредованная некротическая миопатия **.

**** Очень редко наблюдались случаи иммуноопосредованных некротической миопатии (ИОНМ), аутоиммунной миопатии во время или после лечения статинами. ИОНМ клинически характеризуется устойчивой слабостью проксимальных мышц и повышением уровня КФК в сыворотке, которые не исчезают несмотря на прекращение приема статинов, признаками некротической миопатии на биопсии мышц без значительного воспаления, улучшением при применении иммунодепрессивных средств.**

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: неизвестно - эректильная дисфункция.

Общие нарушения: редко - астения. Изредка сообщали о синдроме гиперчувствительности, который включал следующие проявления: ангионевротический отек, волчаночноподобный синдром, ревматическая полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, эозинофилия, повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), артрит и артралгия, крапивница, светочувствительность, лихорадка, приливы, одышка и слабость.

По исследованиям: редко - повышение уровня сывороточных трансаминаз (аланин- аминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и гамма-глютамилтранспептидазы) повышение уровня щелочной фосфатазы; повышение уровня сывороточной КФК. При приеме статинов сообщали о повышении HbA1c и уровня глюкозы сыворотки в состоянии натощак. В ходе постмаркетингового периода изредка были сообщения о нарушении когнитивной функции (например потеря памяти, забывчивость, нарушение памяти, спутанность сознания), связанные с применением статинов, включая симвастатин. В целом, случаи были не серьезной и обратными после прекращения приема статина; время до начала появления симптомов (от 1 дня до нескольких лет) и исчезновения симптомов (в среднем 3 недели) был разным.

При приеме некоторых статинов сообщалось о таких дополнительных побочных явления: нарушения сна, включая ночные кошмары; половая дисфункция сахарным диабетом частота появления зависит от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Дети и подростки (в возрасте 10-17 лет)

Есть данные, что в ходе исследования с участием детей и подростков (мальчики возраста стадии Таннера II и выше и девушки, в которых по крайней мере один год присутствует менструальный цикл) в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперлипидемией (n = 175) профиль безопасности и переносимости у

пациентов, принимавших симвастатин, был в целом подобен таковому у пациентов, принимавших плацебо. Долговременные эффекты на физическое, умственное и половое развитие неизвестны. Нет достаточного количества данных после одного года лечения.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Марксанс Фарма Лтд.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Участок № Л-82, Л-83, Верна Индастриал Истейт, Верна Гоа, ИН - 403722, Индия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).