

## **Состав**

*действующее вещество:* симвастатин;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит симвастатина 40 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза; крахмал кукурузный; целлюлоза микрокристаллическая кислота лимонная моногидрат, аскорбиновая кислота; бутилгидроксанизол (Е 320) магния стеарат;

*оболочка:* гипромеллоза 6 сПз (НРМС 2910), лактоза, титана диоксид (Е 171), макрогол ПЭГ 3350, триацетин. железа оксид красный (Е172), железа оксид желтый (Е 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* розовая, овальной формы таблетка, покрытая оболочкой, с линией разлома с одной стороны и гладкая с другой. Трещины или сколы не наблюдается.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакодинамика**

В состав препарата симвастатин-Тева входит липидоснижающее действующее вещество - симвастатин, которую получают синтетическим путем из продукта ферментации

*Aspergillus terreus*. После приема симвастатин, который является неактивным лактонов, гидролизуетс с образованием соответствующей бета-гидроксикислотного формы. Она является главным метаболитом и ингибитором С-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Этот фермент катализирует начальную стадию биосинтеза холестерина (превращение ГМГ-КоА в мевалонат). Результаты клинических исследований показали, что при пероральном приеме симвастатина во всех проверенных дозах концентрация общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в плазме снижается, а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности

(ЛПВП) заметно повышается при гетерозиготных формах как семейной, так и несемейной гиперхолестеринемии. То же касается и смешанных форм гиперлипидемии, при которых на первом плане были повышены показатели холестерина и недостаточная эффективность только диеты. Через 2 недели наблюдалась значительная действие; максимальное действие достигалась через 4-6 недель. Действие сохранялась во время дальнейшего лечения. В случае прекращения лечения Симвастатин-Тева. показатели холестерина и липидов возвращаются к значениям, которые были до начала лечения.

Активная форма симвастатина является специфическим ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы. Он подавляет тот фермент, который катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалонат. Поскольку этот процесс преобразования происходит на раннем этапе биосинтеза холестерина, лечения Симвастатин-Тева не сопровождается накоплением в организме потенциально вредных стероидов. Кроме того, ГМГ-КоА достаточно быстро превращается в ацетил-КоА вещество, которое активно участвует во многих процессах биологического синтеза организма.

Симвастатин не вызывает повышения литогенности желчи, поэтому не следует ожидать повышенной частоты желчных камней.

Результаты исследований на животных, во время которых происходил пероральный прием симвастатина, показали высокую селективность вещества по печени, где оказывались значительно выше концентрации, чем в других органах. Симвастатин метаболизируется, главным образом в печени, имеет эффект

«Первого прохождения» и выводится с желчью. Было установлено, что системно эффективное количество активной формы симвастатина составляет менее 5% пероральной дозы. Из них 95% связываются с белками плазмы крови.

### *Клиническая эффективность*

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании (Скандинавское исследование влияния симвастатина на выживание [4S]) участвовали 4444 пациентов (82% мужчин) с предварительным инфарктом миокарда (79%) или стенокардией и гиперхолестеринемией (5.5-8.0 ммоль/л) . получавших лечение в среднем в течение 5.4 лет с соблюдением диеты и применением симвастатина 20-40 мг/сут (n=2221) или плацебо (n = 2223). Во время исследования лечения симвастатином привело к среднему снижению уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов на 25%, 35% и 10% соответственно, а также к среднему увеличению уровня холестерина ЛПВП на 8%. Симвастатин снизил риск возникновения летальных случаев с 11,5% (плацебо) до 8,2% (p = 0,0003). Риск

летальных случаев из-за ишемической болезни сердца снизился с 8.5% (плацебо) до 5% ( $p = 0,00001$ ). Симвастатин снизил также риск возникновения сложных коронарных событий (летальные случаи из ишемической болезнью сердца и подтвержден в клинике бессимптомно нелетального инфаркта миокарда) с 28% (плацебо) до 19% ( $p < 0,00001$ ). Кроме того, симвастатин уменьшил риск вмешательств по коронарной реваскуляризации (операция коронарного шунтирования или чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика) с 17,2% (плацебо) до 11,3% ( $p < 0,00001$ ).

Кроме того, симвастатин значительно снизил риск возникновения летальных и нелетальных цереброваскулярных событий (инсульт, транзиторная ишемическая атака) на 28% ( $p = 0,033$ ; 75 пациентов в группе лечения симвастатином, 102 пациента в группе плацебо).

По некардиоваскулярной летальности статистически значимых различий между группами лечения не выявлено. Симвастатин снижал риск возникновения тяжелых коронарных событий в аналогичной степени в отношении всего диапазона выходных значений общего холестерина и холестерина ЛПНП. Риск смертности у пациентов старше 60 лет снизился на 27%, у пациентов до 60 лет - на 37% ( $p < 0,01$  в обеих возрастных группах). Поскольку среди умерших оказалось только 53 женщины, нельзя в достаточной мере оценить действие симвастатина на смертность среди женщин. Однако симвастатин снижал риск возникновения тяжелых коронарных событий на 34% ( $p = 0,012$ , 60 женщин по сравнению с 91 женщиной при наличии одного или нескольких событий). У пациентов с сахарным диабетом риск возникновения тяжелых коронарных событий снизился на 55% ( $p = 0,002$ ).

В «Исследовании защиты» сердца (HPS) оценивалась эффективность лечения симвастатином в 20536 пациент с или без гиперлипидемии, которые имели высокий риск развития ишемической болезни сердца за сахарного диабета, инсульт или иную болезнь сосудов головного мозга в анамнезе, заболевания периферических сосудов или существующую ишемическую болезнью сердца. В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 10269 пациентов получали симвастатин 40 мг в сутки и 10267 пациентов - плацебо, средняя продолжительность исследования составила 5 лет.

В 6793 пациентов (33%) исходные значения холестерина ЛПНП составляли ниже 116 мг/дл, в 5063 пациентов (25%) исходные значения составляли 116-135 мг/дл. в 8680 пациентов (42%) - более 135 мг/дл.

Лечение симвастатином в дозе 40 мг в сутки по сравнению с плацебо снизило общую смертность на 13% ( $p = 0,0003$ ), 18% - снижение летальных случаев из-за ишемической болезни сердца ( $p = 0,0005$ ) снижение летальных случаев,

обусловленных некоронарного событиями не было статистически значимым. Симвастатин снижал также риск возникновения основных коронарных событий (обобщенный конечный пункт, состоящий из нелетального инфаркта миокарда или смерти вследствие ишемической болезни сердца) на 27% ( $p < 0,0001$ ). Симвастатин снижал потребность в коронарной реваскуляризации (включая операцию коронарного шунтирования или чрескожная транслюминальную коронарную ангиопластику) на 30% ( $p < 0,0001$ ). Симвастатин снижал риск возникновения ишемического инсульта на 30% ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, симвастатин снижал риск госпитализации из-за стенокардией на 17% ( $p < 0,00001$ ). У пациентов с/без ишемической болезни сердца, сахарного диабета, заболеваний периферических сосудов риски сердечно-сосудистых осложнений (со стороны коронарных сосудов, инсульта или процедуры реваскуляризации) снизились на 25%.

Кроме того, симвастатин снижал у пациентов с сахарным диабетом риск артериальных вмешательств, обусловленных некоронарного событиями. Снижение риска, достигнутое симвастатином, по первой васкулярной события не коррелировалось с такими переменными исследования: возраст и пол пациента, исходные значения ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов в, аполипопротеинов А-1 или В, гипертензия, значение креатинина, основная терапия с применением медикаментов для сердечно-сосудистой системы (например, аспирин, бета блокаторы, ингибиторы АПФ или антагонисты кальция), курение, употребление спиртного или ожирение. 32% пациентов в группе плацебо принимали статины (вне протокола) в течение 5 лет, поэтому снижение рисков, наблюдалось, недооценивает фактическое действие симвастатина.

В рандомизированном двойном слепом и плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании (Multicenter Anti-Atheroma Study [MAAS]) 404 пациентов с ишемической болезнью сердца, подтвержденной результатами ангиографии, и гиперхолестеринемией (5,5-8,0 ммоль/л) в течение 4 лет получали с соблюдением диеты симвастатин 20 мг/сут ( $n = 204$ , 89% - мужчины) или плацебо. Коронарные ангиограммы делали в начале лечения, через 2 и 4 года. Симвастатин существенно замедлял прогрессирование поражения согласно фиксации средних изменений минимального ( $p = 0,005$ ) и среднего ( $p = 0,026$ ) диаметра просвета сосудов каждого из пациентов по результатам ангиограммы (оба первичные конечные пункты как признак очаговых или диффузных изменений); то же касается и сужение диаметра сосудов в процентах ( $p = 0,003$ ). Во время лечения симвастатином доля пациентов с новыми поражениями (симвастатин - 13%. Плацебо - 24%,  $p = 0,009$ ) и новой полной окклюзии (5% по сравнению с 11%.  $P = 0,04$ ) была существенно ниже.

## Исследование

«Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH)» сравнивали действие лечения симвастатином в дозе 80 мг и в дозе 20 мг (средний период дальнейшего наблюдения - 6,7 лет) на основные васкулярные события (определяемые как ишемическая болезнь сердца с летальным исходом, нелетального инфаркта миокарда, вмешательства по поводу коронарной реваскуляризации, нелетальный инсульт или инсульт с летальным исходом, вмешательства по поводу периферической реваскуляризации) в 12064 пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе. Существенной разницы между обеими группами относительно этих событий обнаружено не было 20 мг симвастатина ( $n = 1,553$ ; 25,7%) по сравнению с 80 мг симвастатина ( $n = 1,477$ ; 24,5%); RR 0,94, 95% ДИ: 0,88-1,01. Абсолютная разница показателей холестерина ЛПНП между обеими группами в течение исследования составила  $0,35 \pm 0,01$  ммоль/л. Профиль безопасности был похож в обеих группах лечения, за исключением частоты развития миопатии, которая у пациентов, принимавших 80 мг симвастатина, составила ок. 1,0% по сравнению с пациентами, получавшими 20 мг симвастатина, 0,02%. Примерно половина этих случаев развития миопатии случилась в первый год лечения. Частота развития миопатии в последующие годы составила примерно 0,1%.

Результаты исследований, изучавших эффективность дозы симвастатина у пациентов с первичной гиперхолестеринемией, изложенные ниже.

У трети пациентов было достигнуто снижение уровня холестерина ЛПНП в 53% и более при применении дозы 80 мг по сравнению с 46% у пациентов, получавших дозу 40 мг. Снижение уровня холестерина ЛПНП. Главным образом, зависело от исходного показателя. В противоположность этому, снижение уровня триглицеридов зависело от исходного показателя триглицеридов. С 664 пациентов, принимавших дозу 80 мг, в 475 пациентов с показателями триглицеридов в плазме  $< 2,25$  ммоль/л среднее снижение уровня триглицеридов составило 21% в то время, как в 189 пациентов с гипертриглицеридемией ( $> 2,25$  ммоль/л) среднее снижение уровня триглицеридов составило 36%. В это исследование не были включены пациенты с показателями триглицеридов  $> 4,0$  ммоль/л.

В ходе контролируемого клинического исследования 12 пациентов в возрасте 15-39 лет с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией получали симвастатин 40 мг в сутки как разовую дозу или разделенную на 3 приема или 80 мг в сутки в 3 приема. Среднее снижение уровня холестерина ЛПНП составило 14% пациентов, принимавших дозу 40 мг, и соответственно 25% пациентов, принимавших дозу 80 мг. У одного пациента с отсутствующей функцией рецептора ЛПНП снижение уровня холестерина ЛПНП составило 41% при применении дозы 80 мг.

## *Клинические исследования у подростков в возрасте 10-17 лет*

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании были рандомизированы 175 пациентов (99 ребят возрастной стадии II по Таннером и старших и 76 девушек, в которых, по крайней мере один год присутствует менструальный цикл) в возрасте 10-17 лет (средний возраст- 14,1 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в течение 24 недель (основное исследование) по применению симвастатина или плацебо. Для включения в исследование необходимыми были показатель холестерина ЛПНП 160-400 мг/дл (4,1-10,4 ммоль/л) и по меньшей мере один из родителей с показателем холестерина ЛПНП > 189 мг/дл (> 4,9 ммоль/л). Доза симвастатина составляла 10 мг 1 раз в сутки вечером в течение первых 8 недель, 20 мг - в течение следующих 8 недель, а затем - 40 мг. Во время 24-недельного дополнительного исследования принимали участие 144 пациентов и получали 40 мг симвастатина или плацебо.

Симвастатин существенно снижал показатели общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов и аполипопротеина В. Результаты исследования через 48 недель сравнивались с результатами основного исследования.

Через 24 недели лечения средний достигнутый уровень холестерина ЛПНП составил 124,9 мг/дл (3,2 ммоль/л) (диапазон 64,0-289,0 мг/дл; 1,7-7,5 ммоль/л) в группе лечения симвастатином 40 мг по сравнению с 207,8 мг/дл (5,4 ммоль/л) (диапазон 128,0-334,0 мг/дл; 3,3-8,7 ммоль/л) в группе плацебо.

Симвастатин снижал средние исходные показатели общего холестерина на 26,5% (плацебо: увеличение 1,6%), холестерина ЛПНП на 36,8% (плацебо: увеличение 1,1%), триглицеридов на 7,9% (плацебо: увеличение 3,2%), аполипопротеина В на 32,4% (плацебо 0,5%) и повышал средние значения холестерина ЛПВП на 8,3% (плацебо 3,6%).

Безопасность и эффективность дозировки более 40 мг в сутки у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией не исследовались. Доводилась действенность лечения симвастатином у детей по снижению заболеваемости и смертности во взрослом возрасте не исследовалась.

## **Фармакокинетика**

### *Абсорбция*

Аналогично модели у собак симвастатин хорошо всасывается. Оценивалась доступность метаболита L-654.969 в кровообращении после перорального применения симвастатина. Через выраженный эффект первого прохождения

значение составляло менее 5% дозы. При проведении исследований по пропорциональности дозы относительно доз 5, 10, 20, 60, 90 и 120 мг не было выявлено существенных отклонений от линейности AUC ингибиторов в кровообращения. Сопутствующий прием пищи не влияет на абсорбцию. Фармакокинетика однократной и многократных доз симвастатина продемонстрировала, что не происходит никакого накопления лекарственного средства после многократного применения. Во всех фармакокинетических исследованиях максимальная концентрация ингибиторов в плазме достигалась через 1,3-2,4 часа.

### *Распределение*

Симвастатин попадает в печень - основной орган его активности. Эквиваленты действующего вещества затем выводятся с желчью. Симвастатин и его метаболит L-654.969 в основном связаны с белками плазмы (95%). Поэтому системная доступность действующего вещества низкая.

### *Метаболизм*

Симвастатин метаболизируется с помощью CYP3A4, однако он не ингибирующей активности в отношении CYP3A4. Поэтому не следует ожидать, что будет осуществляться влияние на уровень в плазме других лекарственных средств, которые метаболизируются с помощью CYP3A4. Сильные ингибиторы CYP3A4 могут повышать риск развития миопатии путем уменьшения элиминации симвастатина.

Симвастатин является неактивным лактоном, легко гидролизует, превращаясь *in vivo* к бета-гидроксикислоты, L-654.969. мощного ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. Ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы с исходным пунктом для проведения фармакокинетических исследований метаболитов бета-гидроксикислоты (активные ингибиторы) и после совершенного основного гидролиза - активных и скрытых ингибиторов (общие ингибиторы). В плазме крови выявляют основные метаболиты симвастатина, L-654.969 и четыре другие активные метаболиты.

### *Вывод*

Во время проведения исследования по распределению с применением симвастатина, меченого изотопом И4С, 100 мг (20 мккюри) принимали в виде капсул (5 > < 20 мг), а затем определяли уровень в крови, мочи и кале. 13% радиоактивности обнаруживалось в моче. 60% - в кале. Обнаружена в фекалиях количество соответствует абсорбированного вещества, выделяемого с желчью, а также неабсорбированными веществе. Менее 0,5% дозы оказывалось в моче в

виде ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. В плазме крови ингибиторы отвечали 14% (активные ингибиторы) и 28% (общие ингибиторы) общей радиоактивности. После инъекции метаболита бета-гидроксикислоты период его полувыведения составляет в среднем 1,9 часа.

Симвастатиновой кислота активно увлекается гепатоцитами с помощью переносчика OATP1B1.

### Фармакокинетика особых групп пациентов

#### *Почечная недостаточность*

Во время проведения исследования у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) концентрация общих ингибиторов в плазме после разовой дозы аналогичного ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы была в два раза выше, чем у здоровых добровольцев.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Результаты фармакокинетического исследования у пациентов в возрасте 70-78 лет показали, что средний показатель симвастатина в плазме на 45% выше, чем у пациентов в возрасте 18-30 лет.

#### *Дети*

Опыт применения у детей до 10 лет отсутствует.

#### *Полиморфизм SLCO1B1*

У носителей аллеля с.521T> С гена SLCO1B1 наблюдается уменьшена активность белка OATP1B1. Биодоступность (AUC) главного активного метаболита - симвастатиновой кислоты - составляет 120% в гетерозиготных носителей (СТ) аллеля С и 221% у гомозиготных носителей (СС) по сравнению с пациентами с распространенным генотипом (ТТ). Аллель С в европейской популяции встречается с частотой 18%. У пациентов с полиморфизмом гена SLCO1B1 существует риск повышенной экспозиции симвастатиновой кислоты, может увеличивать риск развития рабдомиолиза (см. Раздел «Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз»).

### Доклинические данные

Основываясь на результатах традиционных исследований на животных по фармакодинамике, токсикологии при повторном приеме, генотоксичности и канцерогенности, у пациентов не наблюдалось другие риски за исключением тех, которые ожидалось на основе фармакологических механизмов. При

переносимой максимальной дозе у крыс и кроликов симвастатин не приводил бы к аномалиям развития плода и не влиял на фертильность, размножение или неонатальное развитие. Однако следует придерживаться рекомендаций, указанных в разделе «Применение в период беременности или кормления грудью».

## **Показания**

Снижение повышенного уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов у пациентов с первичной гиперхолестеринемией, смешанными формами гиперлипидемии и у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, как дополнение к диете, когда ответ на диету и другие немедикаментозные средства лечения (например, физические упражнения и снижение массы тела) является недостаточно эффективной.

Симвастатин-Тева показан также как дополнение к диете и других недиеетических мероприятий (например, аферез ЛПНП) для снижения повышенного уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП, аполипопротеина В у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, если эффективность таких мер недостаточно.

Симвастатин-Тева показан пациентам с высоким риском развития ишемической болезни сердца (с гиперлипидемией или без гиперлипидемии), например, пациентам с сахарным диабетом, состоянием после ишемического инсульта, других цереброваскулярных заболеваний или заболеваний периферических сосудов, или пациентам с существующей ишемической болезнью сердца. Симвастатин-Тева приводит к снижению общей смертности вследствие снижения риска развития сердечно-сосудистой смертности, сердечно-сосудистых событий, снижение потребности в коронарной, некоронарной, периферической реваскуляризации и снижение риска госпитализации из-за стенокардию.

Необходимо проводить лечение таких известных причин развития сердечно-сосудистой смертности или заболеваемости, как артериальная гипертензия или сахарный диабет, а также отказаться от курения.

Симвастатин-Тева показан для повышения уровня холестерина ЛПВП у пациентов с умеренно повышенным уровнем общего холестерина (5,5-8,0 ммоль / л).

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к симвастатина или любой составляющей препарата.
- Заболевания печени в активной фазе или непонятное и стойкое повышение уровня трансаминаз сыворотки крови.
- Беременность и период кормления грудью (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Сопутствующий прием мощных ингибиторов СYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, Посаконазол, вориконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, боцепревир, Телапревир, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и лекарственные средства, содержащие кобицистат) (см. Разделы «Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз »и« Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).
- Сопутствующий прием гемфиброзила, циклоспорина или даназол (см. Разделы «Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Несколько механизмов могут способствовать потенциальной взаимодействия с ингибиторами ГМГ-КоА 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 повышению риска развития миопатии/рабдомиолиза.

Обратитесь к инструкции по медицинскому применению на все одновременно используемые препараты для получения дополнительной информации об их потенциальном взаимодействии с симвастатином и/или возможность изменений, которые могут происходить с ферментами или транспортерами, и возможна корректировка дозы и режима применения.

### Противопоказаны лекарственные средства

Одновременное применение следующих лекарственных средств противопоказано.

#### *Мощные ингибиторы СYP3A4*

Симвастатин метаболизируется с помощью СYP3A4, однако не ингибирующей активности СYP3A4. Поэтому не ожидают, что симвастатин влиять па

концентрации в плазме других препаратов, метабол и венно с участием СYP3A4. Мощные ингибиторы СYP3A4 могут повышать риск развития миопатии/рабдомиолиза путем уменьшения элиминации симвастатина. Одновременный прием с лекарственными средствами, которые оказывают мощное ингибирующее влияние на СYP3A4 в терапевтических дозах, противопоказан (например. Итраконазол, кетоконазол, Посаконазол, вориконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин. Ингибиторы ВИЧ-протеазы, боцепревир. Телапревир, нефазодон или лекарственные средства, содержат кобицистат) (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз», «Фармакокинетика»).

Исследование взаимодействия проводились только с участием взрослых.

Гемфиброзил. циклоспорин или даназол: см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз »,« Фармакокинетика ».

#### *Фармакокинетическая взаимодействие*

Рекомендации по одновременного назначения 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 развития миопатии/рабдомиолиза*

| <b>Препарат взаимодействия</b>                                                                                                                                                                                                             | <b>Рекомендации по назначению</b>                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Мощные ингибиторы СYP3A4, например итраконазол, кетоконазол, Посаконазол, вориконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин. ингибиторы ВИЧ-протеазы. боцепревир. телапревир, нефазодон. кобицистат, циклоспорин, даназол, гемфиброзил | Одновременное применение с симвастатином противопоказано |
| Другие фибраты<br><br>Верапамил<br><br>Дилтиазем                                                                                                                                                                                           | Не превышать дозу 10 мг симвастатина в сутки             |

|                         |                                                                                                              |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Фузидиновая кислота     | Не рекомендуется для применения с симвастатином                                                              |
| Элбасвир<br>Гразопревир | Не рекомендуется для применения с симвастатином                                                              |
| Ниацин (>1 г/сутки)     | Не рекомендуется назначать вместе с симвастатином пациентам-азиатам                                          |
| Амиодарон<br>Амлодипин  | Не превышать дозу 20 мг симвастатина в сутки                                                                 |
| Ломитапид               | У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией доза симвастатина не должна превышать 40 мг в сутки |
| Грейпфрутовый сок       | Во время лечения симвастатином избегать употребления грейпфрутового сока                                     |

### Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Другие фибраты: при применении гемфиброзила (см. Раздел «Противопоказания») и других фибратов повышается риск развития миопатии. Прием этих гиполипидемических лекарственных средств отдельно также может вызывать миопатии. При одновременном приеме симвастатина и фенофибрата нет подтверждений того, что риск миопатии превышает сумму индивидуальных рисков каждого препарата (см. Разделы «Противопоказания». «Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз»).

Системные препараты фузидиновую кислоты Сообщалось о рабдомиолиз (включая несколько летальных случаев) у пациентов, получавших системные препараты фузидиновую кислоты в комбинации со статинами, включая симвастатин (см. Раздел «Особенности применения»). Механизм этого взаимодействия неизвестно. Лечение симвастатином следует прекратить на время необходимого системного лечения фузидиновую кислотой. Терапию симвастатином можно восстановить через семь дней после приема последней дозы фузидиновую кислоты.

#### *Амиодарон*

Риск развития миопатии/рабдомиолиза повышается при одновременном приеме амиодарона с симвастатином (см. «Особенности применения»). В ходе клинического исследования у 6% пациентов, принимавших симвастатин 80 мг и

амиодарон, сообщалось о миопатии. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, принимающих этот препарат в комбинации с амиодароном.

### *Блокаторы кальциевых каналов*

#### *Верапамил*

Риск развития миопатии и рабдомиолиза повышается при одновременном приеме верапамила с симвастатином 40 мг или 80 мг (см. Раздел «Особенности применения»).

В ходе фармакокинетического исследования одновременный прием с верапамилем привел к 2,3-кратного увеличения экспозиции симвастатиновой кислоты, прежде всего, частично из-за подавления CYP3A4. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 10 мг в сутки для пациентов, принимающих этот препарат в комбинации с верапамилем.

#### *Дилтиазем*

Риск развития миопатии и рабдомиолиза повышается при одновременном приеме дилтиазема с симвастатином 80 мг (см. "Меры предосторожности"). В ходе фармакокинетического исследования одновременный прием с дилтиаземом привел к 2,7 кратного увеличения экспозиции симвастатиновой кислоты, прежде всего, частично из-за подавления CYP3A4. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 10 мг в сутки для пациентов, принимающих этот препарат в комбинации с дилтиаземом.

#### *Амлодипин*

Пациенты, принимающие амлодипин одновременно с симвастатином 80 мг, имеют повышенный риск развития миопатии. Риск развития миопатии у пациентов, принимавших симвастатин в дозе ниже 40 мг, не повышался через одновременный прием амлодипина. В ходе фармакокинетического исследования одновременный прием амлодипина привел к 1,6 кратного увеличения экспозиции симвастатиновой кислоты. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, принимающих этот препарат в комбинации с амлодипином.

#### *Ломитапид*

Риск развития миопатии и рабдомиолиза повышается при одновременном применении с ломитапидом (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз »).

## *Умеренные ингибиторы СУР3А4*

Пациенты, принимающие другие лекарственные средства, имеющие умеренный ингибирующее влияние на СУР3А4, одновременно с симвастатином, особенно с высокими дозами симвастатина, имеют повышенный риск появления миопатии (см. Раздел «Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз»).

## *Ингибиторы белка-переносчика OATP1B1*

Симвастатиновой кислота является субстратом белка-переносчика OATP1B1. Одновременное применение лекарственных средств, которые являются ингибиторами белка-переносчика OATP1B1 (например, циклоспорин), может приводить к увеличению концентрации симвастатиновой кислоты в плазме крови и к повышению риска развития миопатии и рабдомиолиза (см. «Противопоказания», «Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз »).

## *Ингибиторы белка резистентности рака молочной железы (BCRP)*

Симвастатин является субстратом ефлюксного переносчика белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Одновременное применение с лекарственными средствами, которые являются ингибиторами BCRP (например, елбасвир и grazoprevir) может привести к повышению концентрации симвастатина в плазме и повышение риска развития миопатии. Поэтому не рекомендуется одновременное применение симвастатина с препаратами, содержащими елбасвир или grazoprevir (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз»).

## *Ниацин (никотиновая кислота)*

Редкие случаи развития миопатии/рабдомиолиза ассоциировались с одновременным приемом симвастатина с липидомодифицирующей дозами (> 1 г/сут) ниацина (никотиновой кислоты). В ходе фармакокинетического исследования одновременный прием однократно 2 г никотиновой кислоты пролонгированного действия с 20 мг симвастатина привел к умеренному повышению AUC симвастатина и симвастатиновой кислоты и концентрации C<sub>max</sub> симвастатиновой кислоты в плазме (см. Раздел «Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз»).

## *Колхицин*

У пациентов с почечной недостаточностью сообщалось о миопатии и рабдомиолиз при одновременном приеме колхицина и симвастатина. Рекомендуется тщательный мониторинг пациентов, принимающих эту комбинацию.

## *Грейпфрутовый сок*

Грейпфрутовый сок подавляет активность цитохрома P450 3A4. Одновременное употребление больших количеств грейпфрутового сока (более 1 л в сутки) и симвастатина вызвало семикратное увеличение активности препарата.

Употребление 240 мл грейпфрутового сока утром и прием симвастатина вечером также приводили к увеличению действия в 1.9 раза. Поэтому во время лечения симвастатином следует избегать употребления грейпфрутового сока.

## *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, который 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 сообщалось о повышенные показатели МЧС. Поэтому у больных, которые лечатся антикоагулянтами кумаринового, следует контролировать протромбиновое время перед началом терапии симвастатином и затем довольно часто, чтобы убедиться в отсутствии значимого изменения протромбинового времени. После достижения стабилизации показателей протромбиновое время можно проверять через интервалы времени, которые обычно рекомендуются для больных, которые лечатся антикоагулянтами кумаринового. При изменении дозы или отмене симвастатина необходимо придерживаться той же процедуры. Во время терапии симвастатином у пациентов, не принимающих антикоагулянты, не наблюдалось кровотечений или изменения протромбинового времени.

## *Дигоксин*

Одновременный прием симвастатина и дигоксина у здоровых добровольцев приводило к незначительному повышению уровня дигоксина (менее чем 0.3 нг/мл, измеренных с помощью радиоиммунологического анализа), в группе приема плацебо и дигоксина этого не наблюдалось.

## *Одновременное применение с другими лекарственными средствами*

При проведении клинических исследований прием симвастатину вместе с ингибиторами АПФ, бета-блокаторами, диуретиками и нестероидными противовоспалительными препаратами осуществлялся без признаков клинически значимых отрицательных взаимодействий.

## *Пропранолол*

У здоровых добровольцев не наблюдалось клинически значимого фармакокинетического или фармакодинамического взаимодействия после одновременного приема разовых доз симвастатина и пропранолола.

## **Особенности применения**

### *Миопатия/рабдомиолиз*

Симвастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, иногда может вызывать развитие миопатии, которая проявляется в виде мышечной боли, слабости и болезненности, а также сопровождается значительным ростом активности КФК (УК). более чем в 10 раз выше верхней границы нормы (ВМН). Миопатия иногда принимает форму рабдомиолиза, с или без острой почечной недостаточности, обусловленной миоглобинурией; редко сообщали о летальных случаях. Риск развития миопатии увеличивается вследствие высокой ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови (то есть при повышенной концентрации симвастатина и симвастатиновой кислоты), частично может быть связано с взаимодействием с лекарственными средствами, которые препятствуют обмену веществ и/или транспорта симвастатина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Врачи должны соблюдать осторожность при назначении статинов пациентам с благоприятными факторами развития рабдомиолиза. До начала лечения статинами уровень КФК следует измерить в следующих ситуациях:

- 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 алкоголем;
- пожилой возраст (возраст > 65 лет) (это следует учитывать при наличии других благоприятных факторов развития рабдомиолиза);
- женский пол.

В таких ситуациях риск лечения следует рассматривать относительно возможной пользы, а также рекомендуется клинический мониторинг.

При значительном исходном повышении уровней КФК (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) лечение не следует начинать.

*Всех пациентов, кто начинают терапию симвастатином, а также пациентов, которым необходимо увеличить дозу симвастатина, нужно предупредить о риске возникновения миопатии и необходимости немедленного обращения к врачу в случае возникновения каких-либо признаков неясного характера, например, мышечной боли, болезненности в г. мышцах или мышечной слабости. Лечение симвастатином необходимо немедленно прекратить, если диагностировано миопатии или существует подозрение о ее возникновения. Эти симптомы и значение > 10 ВМН указывают на миопатии. В случае немедленного прекращения лечения симптомы, возникающие в мышцах, и значение уровня КФК в большинстве случаев являются обратимыми (см. Раздел «Побочные реакции»).*

Рекомендуется периодическое определение уровня КФК у пациентов, начинают терапию симвастатином, или у пациентов, которым необходимо увеличить дозу симвастатина. Однако нет достоверных данных о том, что таким образом можно предотвратить развитие миопатии. Периодическое определение уровня КФК рекомендуется у пациентов с увеличением дозы до 80 мг. Однако достоверно неизвестно, можно ли предотвратить развитие миопатии следующим образом.

Уровень КФК не следует измерять после физической нагрузки или при наличии любой возможной альтернативной причины повышения КФК, поскольку это затрудняет толкование имеющихся результатов измерения. При значительном повышении уровня КФК в начале (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) следует повторить измерения через 5-7 дней для подтверждения результатов.

При возникновении боли, слабости или спазмов в мышцах во время приема пациентом статина, следует измерить уровни КФК. В случае повышения этих показателей (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) лечение следует прекратить.

Если симптомы со стороны мышц являются тяжкими и вызывают ежедневный дискомфорт, даже если уровень КФК превышен меньше чем в 5 раз более верхнюю границу нормы, то следует рассмотреть необходимость прекращения лечения.

Если симптомы исчезли и уровни КФК нормализовались, следует возобновить продолжения лечения с применением того же препарата или лечения с применением альтернативного статина в минимальной дозе и под тщательным контролем.

У большинства пациентов, у которых во время лечения симвастатином развился рабдомиолиз, в анамнезе осложняющие обстоятельства, включая почечную

недостаточность, во многих случаях вследствие наличия сахарного диабета на протяжении длительного времени. Такие пациенты нуждаются в более тщательном контроле. Лечение симвастатином необходимо временно прекратить за несколько дней до проведения большого хирургического вмешательства, а также в случае возникновения острой медицинской или хирургической патологии.

*Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, риск развития миопатии/рабдомиолиза зависит от дозы препарата.* Согласно базе данных клинических исследований, в которую были включены 41413 пациентов, получавших симвастатин. 24747 (примерно 60%) из которых участвовали в исследованиях по медиане наблюдения минимум 4 года, частота возникновения случаев миопатии составляла примерно 0,03%, 0,08% и 0,61% при применении доз 20 мг/сут, 40 мг/сут и 80 мг/сут соответственно. В ходе этих исследований проводился тщательный мониторинг состояния пациентов и исключалось применение некоторых лекарственных средств, которые могли вступать во взаимодействие с исследовательным препаратом.

По данным клинического исследования, в котором пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе симвастатин в дозе 80 мг/сут (средний период наблюдения составил 6,7 года), частота возникновения случаев миопатии составляла примерно 1,0% по сравнению с 0,02% у пациентов, которые симвастатин в дозе 20 мг/сут. Примерно половина из этих случаев миопатии имела место в течение первого года лечения. Каждый следующий год лечения частота возникновения случаев миопатии составляла в среднем 0,1%.

Риск появления миопатии больше у пациентов, принимающих 80 мг симвастатина, по сравнению с пациентами, которые получают другие основанные на статинах терапии с подобной эффективностью по снижению холестерина ЛПНП. Поэтому препарат в дозе 80 мг нужно применять только в тех пациентах, которые в течение длительного времени принимают дозу 80 мг симвастатина без признаков мышечной токсичности. Для пациентов, принимающих симвастатин 80 мг и которым необходимо одновременно применять препарат, который может потенциально взаимодействовать, следует применять альтернативный основан на статинах режим с меньшим потенциалом взаимодействия с другими лекарственными средствами (см. Разделы «Способ применения и дозы. Сопутствующая терапия», «Противопоказания»).

По данным клинического исследования, в котором пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний получали симвастатин в дозе 40 мг/сут (медиана периода наблюдения составила 3,9 года), частота развития миопатии составляла примерно 0,05% среди пациентов не китайского происхождения (п =

7367) по сравнению с 0.24% у пациентов китайского происхождения (n = 5468). Несмотря на то, что в этом клиническом исследовании азиатская популяция была представлена только китайцами, следует с осторожностью применять симвастатин пациентам азиатам и назначать им наименьшую необходимую дозу.

### *Иммуноопосредованная некротическая миопатия (ИОНМ)*

В очень редких случаях сообщалось о возникновении иммуноопосредованной некротической миопатии (ИОНМ) во время или после лечения некоторыми статинами. ИОНМ клинически характеризуется устойчивой слабостью проксимальных мышц и повышением уровня КФК в сыворотке крови, которые не исчезают, несмотря на прекращение приема статинов.

### *Пониженная функция белков-переносчиков*

При пониженной функции печени белков-переносчиков OATP может увеличиваться системная экспозиция симвастатиновой кислоты, а также повышаться риск развития миопатии и рабдомиолиза. Снижение функции возможно как результат ингибирования взаимодействующих препаратов (например, циклоспорин) или у пациентов, являющихся носителями SLCO1B1 c.521T> C генотипа.

У пациентов-носителей аллеля гена SLCO1B1 c.521T> C, кодирующего менее активный белок OATP1B1, отмечается увеличена системная экспозиция симвастатиновой кислоты и повышенный риск развития миопатии. Без привязки к генетического тестирования риск развития миопатии, связанной с высокими дозами (80 мг) симвастатина, составляет примерно 1%. По результатам исследования SEARCH гомозиготные носители аллеля C (которых еще обозначают как CC), которые принимают симвастатин в дозе 80 мг, имеют 15% - й риск развития миопатии течение одного 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% (см. Раздел «Фармакокинетика»). По возможности, прежде чем назначать симвастатин в дозе 80 мг отдельным пациентам, следует считать целесообразным проведение в них генотипирования на наличие аллеля C в рамках оценки соотношения польза-риск, а также избегать назначения высоких доз носителям генотипа CC. Однако отсутствие этого гена по результатам генотипирования не исключает возможности развития миопатии.

### *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*

*Риск развития миопатии/рабдомиолиза повышается при одновременном применении симвастатина с такими лекарственными средствами:*

## *Противопоказаны лекарственные средства*

*Сильные ингибиторы СYP3A4:* одновременный прием с лекарственными средствами, оказывают сильное ингибирующее влияние на СYP3A4 в терапевтических дозах, противопоказан (например, итраконазол, кетоконазол, Посаконазол, вориконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин. Ингибиторы протеазы ВИЧ. Боцепревир, телапревир. Нефазодон или лекарственные средства, содержащие кобицистат). Если кратковременную терапию сильными ингибиторами СYP3A4 невозможно отменить, следует приостановить терапию симвастатином на время приема этих препаратов (см. Разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Фармакокинетика»).

*Гемфиброзил, циклоспорин или даназол:* одновременный прием симвастатина с этими лекарственными средствами противопоказан (см. Разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Фармакокинетика»).

## *Другие лекарственные средства*

*Фузидиновую кислоту:* ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), включая симвастатин, не следует принимать одновременно с системными препаратами фузидиновой кислоты. Были сообщения о рабдомиолиз (включая несколько летальных случаев) у пациентов, получавших системные препараты фузидиновую кислоту в комбинации со статинами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Лечение симвастатином следует прекратить в период необходимого системного лечения фузидиновой кислотой. Пациентам следует порекомендовать немедленно обратиться к врачу в случае появления у них каких-либо симптомов слабости в мышцах, боли или болезненности. Терапию статинами можно восстановить через 7 дней после приема последней дозы фузидиновой кислоты. В исключительных случаях, когда необходимо длительное системное лечение фузидиновой кислотой, необходимость сопутствующего приема симвастатина и фузидиновую кислоту нужно рассматривать только в каждом отдельном случае и проводить под тщательным медицинским наблюдением.

*Другие фибраты:* для пациентов, принимающих симвастатин одновременно с фибратами, за исключением гемфиброзила (см. Раздел «Противопоказания»), либо с фенофибратом. суточная доза симвастатина не должна превышать 10 мг/сут. Следует с осторожностью назначать фенофибрат при одновременном приеме с симвастатином, поскольку фенофибрат сам по себе может вызывать развитие миопатии. Комбинация фибратов с симвастатином, как правило, вызывает незначительное дополнительное снижение уровня холестерина

ЛИ1НЩ: однако могут достигаться и снижение уровня триглицеридов и повышения уровня холестерина ЛПВП. Комбинации фибратов или ниацина с симвастатином применялись в небольших краткосрочных клинических исследованиях с тщательным мониторингом, при проведении которых не наблюдалось развитие миопатии (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Амиодарон* (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»): в 6% пациентов, принимавших симвастатин 80 мг и амиодарон в ходе клинического исследования, сообщалось о миопатии. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, принимающих этот препарат одновременно с амиодароном.

#### *Блокаторы кальциевых каналов*

*Верапамил или дилтиазем*: У пациентов, принимавших симвастатин 80 мг и дилтиазем в ходе клинического исследования, существовал повышенный риск развития миопатии. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 10 мг в сутки для пациентов, принимающих этот препарат одновременно с верапамилом или дилтиаземом (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Амлодипин*: во время клинического исследования пациенты, которые принимали амлодипин и симвастатин 80 мг. имели дежо повышенный риск развития миопатии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, принимающих этот препарат одновременно с амлодипином.

*Ломитапид*: У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией при одновременном назначении с ломитапидом доза симвастатина не должна превышать 40 мг в сутки (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Умеренные ингибиторы CYP3A4*: пациенты, которые принимают одновременно с симвастатином другие лекарственные средства, имеющие умеренный ингибирующее влияние на CYP3A4. особенно с высокими дозами симвастатина, имеют повышенный риск появления миопатии. При одновременном применении симвастатина с умеренными ингибиторами CYP3A4 может потребоваться коррекция дозы симвастатина.

*Ингибиторы белка резистентности рака молочной железы (BCRP)*: одновременное применение с препаратами, которые являются ингибиторами

BCRP (например, елбасвир или grazoprevir) может привести к повышению концентрации симвастатина в плазме и повышение риска развития миопатии. Одновременное применение елбасвиру и grazopreviru с симвастатином не исследовался: поэтому не рекомендуется одновременное применение симвастатина с препаратами, содержащими елбасвир или grazoprevir (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Ниацин (> 1 г/сут)* (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»): случаи развития миопатии/рабдомиолиза наблюдались во время одновременного приема симвастатина с липидомодифицирующей дозами (> 1 г/сут) ниацина. В клиническом исследовании (медиана периода наблюдения составила 3.9 года) участвовали пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, достигших хорошо контролируемого уровня холестерина ЛПНП на фоне приема симвастатина в дозе 40 мг/сут вместе с эзетимиба в дозе 10 мг или без него. Дополнительная польза для сердечно-сосудистой системы при добавлении липидомодифицирующей доз (> 1 г/сут) ниацина не отличалась. Поэтому необходимо хорошо взвесить пользу комбинированного применения симвастатина с ниацином по сравнению с риском такой комбинации. В этом исследовании частота развития миопатии составляла примерно 0.24% у пациентов китайского происхождения, принимавших симвастатин в дозе 40 мг или эзетимиб/симвастагин в дозе 10/40мг, по сравнению с 1,24% пациентов-китайцев, которым назначали симвастатин в дозе 40 мг или эзетимиб/симвастатин в дозе 10/40 мг вместе с комбинированным препаратом модификационного высвобождения ниацина/ларопипранту 2 г/40 мг. Несмотря на то, что в этом клиническом исследовании азиатская популяция была представлена только пациентами китайского происхождения, и риск развития миопатии у пациентов китайского происхождения выше, чем среди пациентов неазиатского происхождения, назначать пациентам-азиатам одновременно симвастатин и липидомодифицирующей дозы (> 1 г/сут) ниацина не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Грейпфрутовый сок*

Пациентов следует проинструктировать о том, что не следует пить грейпфрутовый сок через возможное взаимодействие (ингибирование CYP3A4) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Влияние на печень*

В клинических исследованиях наблюдалось существенное возрастание (более чем в 3 раза выше верхней границы нормы) уровня сывороточных трансаминаз у небольшого количества взрослых пациентов, получавших симвастатин. После приостановки или отмены применения препарата уровни трансаминаз у этих пациентов обычно медленно возвращались к показателям, которые были до начала лечения. Повышение не сопровождалось желтухой или другими клиническими симптомами. Признаков гиперчувствительности не было. В некоторых из этих пациентов до начала лечения были повышены показатели функции печени и/или они злоупотребляли алкоголем.

Во время Скандинавского исследования влияния симвастатина на выживание [4S] (см. Раздел «Фармакологические свойства») сравнивался устойчивый рост уровня трансаминаз (АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы) при применении симвастатина и плацебо (14 [0,7%] по сравнению с 12 (0,6%)). в общем отдельные повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы во время первого года исследования фиксировались значительно чаще в группе пациентов, принимавших симвастатин (20 по сравнению с 8,  $p = 0,023$ ). повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) у 8 пациентов из группы приема симвастатина ( $n = 2221$ ) и у 5 пациентов из группы плацебо ( $n = 2223$ ) привело к прекращению лечения.

В двух других контролируемых клинических исследованиях в 1105 пациентов частота стойкого повышения трансаминаз печени, которое было связано с лекарственным средством, составила 0,7% при дозе 40 мг и 1,8% при дозе 80 мг в течение 6 месяцев.

Во время проведения «Исследование защиты сердца» (HPS), в котором 20536 пациентов были рандомизированы разделены на группы лечения симвастатином 40 мг или плацебо, частота повышения трансаминаз (более чем в 3 раза от верхней границы нормы) составила у пациентов в группе лечения симвастатином 0,21% ( $n = 21$ ), а у пациентов в группе плацебо - 0,09% ( $n = 9$ ).

Особое внимание следует уделять пациентам, у которых повышался уровень сывороточных трансаминаз: рекомендуется проводить функциональные печеночные пробы перед началом лечения, а затем в соответствии с клиническими показаниями. Пациентам, которым планируется повысить дозу до 80 мг, дополнительные функциональные печеночные пробы следует проводить до начала повышения дозы, затем через 3 месяца после достижения дозы 80 мг, после чего периодически повторять (например, 1 раз в полгода) в течение первого года лечения. Пациентам, у которых повысился уровень сывороточных трансаминаз, следует повторить контроль функции печени немедленно и чаще проводить и в дальнейшем. В случае, когда уровень трансаминаз нарастает,

особенно при устойчивом превышении в 3 раза верхней границы нормы, препарат необходимо отменить. Следует заметить, что АЛТ может выделяться из мышечной ткани, поэтому повышение АЛТ с КФК может указывать на миопатию (см. Раздел «Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз»).

В постмаркетинговый период редко сообщалось о летальную и нелетальную печеночную недостаточность у пациентов, принимавших статины, в том числе симвастатин. При появлении серьезного поражения печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемии или желтухи во время лечения Симвастатин-Тева следует немедленно прервать терапию. Если не установлена другая причина заболевания, не следует снова начинать прием препарата симвастатин-Тева.

Препарат следует применять с осторожностью пациентам, которые злоупотребляют алкоголем и/или имеющим заболевания печени в анамнезе. Заболевания печени в активной фазе или необъяснимое повышение уровня трансаминаз сыворотки крови являются противопоказаниями (см. Раздел «Противопоказания»).

При лечении симвастатином, как и другими липидоснижающими средствами, спостеригатось умеренное (менее чем в 3 раза более ВМН) увеличение активности сывороточных трансаминаз. Эти изменения появлялись вскоре после начала лечения, часто имели временный характер, не сопровождались какими-либо симптомами и не требовали отмены терапии.

#### *Интерстициальная болезнь легких*

Об исключительных случаях интерстициальной болезни легких сообщалось при приеме некоторых статинов, особенно при длительной терапии (см. Раздел «Побочные реакции»). Соответствующие симптомы могут включать одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (усталость, потеря массы тела и лихорадка). Если есть подозрение, что у пациента развилась интерстициальная болезнь легких, терапию статинами следует прекратить.

#### *Глаза*

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.

#### *Гипертригг и церидемия*

Симвастатин-Тева снижает уровень триглицеридов только умеренно, поэтому не показан к применению, если на переднем плане стоит гипертриглицеридемия. Это касается гиперлипидемии типа I, IV и V.

### *Сахарный диабет*

Есть доказательства того, что статины как класс повышают уровень глюкозы в крови. 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 он не должен 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/м<sup>2</sup>, повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) нужно контролировать как клинически, так и биохимически (см. «Побочные реакции» ).

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

В связи с возможным возникновением побочных реакций может оказываться негативное влияние на способность к реагированию, управление автомобилем или другими механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность*

Симвастатин-Тева противопоказан беременным. Безопасность применения препарата у беременных не исследовались. Были получены редкие сообщения о врожденных аномалиях у новорожденных, матери которых в период беременности получали ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы. Однако, анализ примерно 200 беременных, в течение первого триместра беременности принимали симвастатин-Тева или другой ингибитор ГМК-КоА-редуктазы. частота врожденных аномалий была сравнима с таковой у женщин, не получавших лечения.

Симвастатин-Тева нельзя применять у беременных, а также у женщин, пытающихся забеременеть, или если есть подозрение, что они беременны. Лечение препаратом симвастатин-Тева следует приостановить на весь период беременности или до тех пор, пока не будет подтверждено, что женщина не беременна (см. Раздел «Противопоказания»).

## *Кормление грудью*

Неизвестно, выделяется симвастатин или его метаболиты в грудное молоко. -За возможного риска для младенца женщинам, которые получают лечения Симвастатин-Тева, следует воздержаться от кормления грудью (см. Раздел «Противопоказания»).

## **Способ применения и дозы**

До начала лечения с применением препарата симвастатин-Тева пациенту следует назначить холестериноразнижувальну диету, которой он должен придерживаться в течение всего курса лечения. Подбор дозы, при необходимости, следует осуществлять с интервалами не менее 4 недели, в случае повторной коррекции доза не должна превышать 40 мг в сутки. Таблетки, как правило, принимают во время ужина, не разжевывая. -За повышенного риска развития миопатии и рабдомиолиза доза 80 мг рекомендуется только для тех пациентов, которые в течение длительного времени принимают дозу 80 мг симвастатина без признаков мышечной токсичности.

Из-за этого риск пациентам, у которых не было достигнуто достаточное снижение уровня холестерина ЛПНП с применением дозы 40 мг, следует переходить на 80 мг симвастатина, а на альтернативную терапию по снижению ЛПНП, которая является более эффективной по снижению уровня ЛПНП. Риск развития миопатии является известным дозозависимым эффектом для всех статинов (см. Раздел «Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз»).

## *Стандартная дозировка*

### *Пациенты с высоким риском развития ишемической болезни сердца или с существующей ишемической болезнью сердца*

У пациентов с высоким риском развития ишемической болезни сердца (с гиперлипидемией или без гиперлипидемии), включая пациентов с сахарным диабетом, цереброваскулярные заболевания или заболевания периферических сосудов, или пациентов с существующей ишемической болезнью сердца, доза Симвастатин-Тева составляет 40 мг в сутки, что принимается один раз в сутки вечером.

### *Пациенты с гиперлипидемией, не относящиеся к указанной выше группы риска*

Начальная доза составляет 10-20 мг в сутки и принимается один раз в сутки вечером, не разжевывая. Для пациентов, которым необходимо более значительное снижение ЛПНП (более 45%), начальная доза может составлять 40 мг, принимаемый один раз в сутки вечером. Подбор доз должен осуществляться,

как описано выше.

В случае снижения уровня общего холестерина ниже 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) или холестерина ЛПНП ниже 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) необходимо снизить дозу.

Лечение препаратом симвастатин-Тева следует прекратить, если через 3 месяца лечения не установлено удовлетворительного результата.

### *Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия*

Рекомендуемая доза для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией составляет 40 мг симвастатина-Тева в сутки.

Симвастатин-Тева следует применять у таких пациентов как дополнение к другому липидоснижающей лечению (например, аферез ЛПНП) или если другие виды лечения недоступны.

При одновременном приеме препарата симвастатин-Тева с ломитапидом доза Симвастатин-Тева не должна превышать 40 мг в сутки (см. Разделы «Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

### *Сопутствующая терапия*

Симвастатин-Тева эффективен как монотерапия, а также в сочетании с анионитами.

При одновременном приеме препарата симвастатин-Тева с фибратами, за исключением гемфиброзила (см.

«Противопоказания»), либо с фенофибратом, доза Симвастатин-Тева не должна превышать 10 мг в сутки.

При одновременном приеме препарата симвастатин-Тева с верапамилом или дилтиаземом доза Симвастатин-Тева не должна превышать 10 мг в сутки.

При одновременном приеме препарата симвастатин-Тева с амиодароном, амлодипином или ранолазин доза Симвастатин-Тева не должна превышать 20 мг в сутки (см. Разделы «Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

Переносимость и эффективность симвастатина в комбинации с препаратами, содержащими елбасвир или grazoprevir, не исследовали; одновременное применение может приводить к увеличению концентрации симвастатина в плазме крови. Поэтому не рекомендуется одновременное применение симвастатина с препаратами, содержащими елбасвир или grazoprevir (см.

## Разделы

«Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз », « Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия »).

### *Особые рекомендации по дозировке*

#### *Почечная недостаточность*

Поскольку симвастатин выводится через почки только в незначительном количестве, при умеренной почечной недостаточности нет необходимости снижать дозировку. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) следует с осторожностью назначать препарат в дозе 10 мг в сутки (см. Раздел «Фармакокинетика»).

#### *Применение у пациентов пожилого возраста*

У пациентов старше 65 лет, получавших симвастатин в рамках контролируемых клинических исследований, эффективность, что измерялась по снижению показателей ЛПНП и общего холестерина, не отличалась от таковой в общей популяции. Клинические или лабораторные показатели, отклонялись от нормы, не наблюдалось в увеличенном количестве. Однако, результаты другого клинического исследования, в ходе которого пациенты получали лечение симвастатином в дозе 80 мг в сутки, показали повышенный риск развития миопатии у пациентов в возрасте > 65 лет по сравнению с пациентами в возрасте <65 лет.

#### *Дети и подростки возрастом 10-17 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии*

Рекомендованная начальная доза составляет 10 мг один раз в сутки вечером. Рекомендуемый диапазон доз составляет 10-40 мг/сут. Максимальная рекомендованная доза составляет 40 мг/сут. Дозу необходимо подбирать в соответствии с индивидуальными целевыми показателями терапии (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Ребята должны быть не менее возрастной стадии II по Таннером. У девушек должен присутствовать менструальный цикл не менее одного года (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Дети до 10 лет*

Применение препарата симвастатин-Тева не рекомендуется в возрасте до 10 лет, поскольку опыт такого применения отсутствует.

## Дети

Безопасность и эффективность симвастатина для пациентов в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперлипидемией оценивали в ходе контролируемого клинического исследования с участием ребят возрастной стадии II по Таннером и старших и девушек, у которых по крайней мере один год присутствует менструальный цикл. Профиль побочных реакций у пациентов, принимавших симвастатин, в общем был подобен таковому у пациентов, принимавших плацебо. Дозы более 40 мг не исследовались в данной группе пациентов. В этом исследовании не было зафиксировано влияние симвастатина на рост и половое развитие детей, а также на продолжительность менструального цикла у девочек (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Побочные реакции», «Фармакологические свойства»). Девочек-подростков необходимо проконсультировать относительно соответствующих методов контрацепции при применении симвастатина (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения», «Применение в период беременности или кормления грудью»). Для пациентов в возрасте до 18 лет эффективность и безопасность не исследовалась в течение периодов лечения продолжительностью дольше 48 недель. Удаленный влияние на физическое, умственное и половое развитие пока неизвестно. Симвастатин не исследовали у пациентов в возрасте до 10 лет, у 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 симвастатина.

Рекомендуется симптоматическое лечение и контроль функции печени.

## **Побочные реакции**

Частота указанных ниже побочных реакций, которые наблюдались в рамках проведения клинических исследований и/или в период постмаркетингового применения классифицируются по оценке их уровней в ходе крупных долговременных плацебо-контролируемых клинических исследований, включая HPS (Исследование защиты сердца) и 4S (Скандинавское исследование влияния симвастатина на выживание) при участии соответственно 20536 и 4444 пациентов. В HPS отмечались лишь такие серьезные побочные реакции, как миалгия, повышение уровня трансаминаз сыворотки крови и КФК. В 4S записывались все указанные ниже побочные реакции. Если в ходе этих исследований уровне при приеме симвастатина были ниже или подобные тем, что и при приеме плацебо, и были подобные спонтанные сообщения о побочных

реакциях, которые имели обоснованный причинная связь, они классифицировались как редкие.

В ходе исследования HPS с участием 20536 пациентов, принимавших 40 мг/сут симвастатина (n = 10269) или плацебо (n = 10267). профили безопасности были сопоставимыми у пациентов, принимавших симвастатин, и пациентов, принимавших плацебо, в среднем в течение 5 лет исследования. Уровни прекращения участия через побочные реакции были сопоставимыми в обеих группах лечения (4.8% у пациентов, принимавших симвастатин 40 мг, и 5,1% у пациентов, принимавших плацебо). Частота развития миопатии составляла <0,1% у пациентов, принимавших симвастатин 40 мг. Повышение трансаминаз (более чем 3 раза выше верхней границы нормы, подтвержденное повторным анализом) состоялось в 0.21% (n = 21) пациентов, принимавших симвастатин, по сравнению с 0,09% (n = 9) пациентов, принимавших плацебо.

Данные о частоте возникновения побочных реакций приведены по такой классификации: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100 и <1/10), нечасто (> 1/1000 и <1/100), редко (<1/10000 и <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (частоту возникновения побочных реакций невозможно установить на основе существующих данных).

### Исследование

Редко: повышение уровня сывороточных трансаминаз (АлАТ, Аспаратаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы) (см. Раздел «Особенности применения. Влияние на печень»), повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение уровня сывороточной КФК (см. Раздел «Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз» ).

Сахарный диабет: частота возникновения зависит от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы крови натощак > 5.6 ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup>. Повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе) (см. «Особенности применения»).

### Со стороны крови и лимфатической системы

Редко анемия.

### Со стороны иммунной системы

Редко наблюдался синдром, очевидно связан с гиперчувствительностью и сопровождался следующими симптомами: анафилаксия, ангионевротический отек, волчаночноподобный синдром, ревматическая полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, эозинофилия, повышенная СОЭ,

артрии и артралгия, крапивница, светочувствительность, лихорадка, приливы, одышка и слабость.

#### Со стороны нервной системы

Редко: головная боль, парестезии, головокружение, периферическая невропатия.

Очень редко: нарушение памяти.

#### Со стороны желудочно-кишечного тракта

Редко запор, боль в животе, метеоризм, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, панкреатит.

#### Со стороны кожи и подкожных тканей

Редко сыпь, зуд, алопеция.

#### Со стороны костно-мышечного аппарата, соединительной ткани и костей

Редко миопатия (при клинического исследования миопатия возникала в основном у пациентов, принимавших симвастатин в дозе 80 мг в сутки (1,0%), по сравнению с пациентами, которые принимали 20 мг (0,02%)), рабдомиолиз (см. раздел «Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз»), миалгия, мышечные спазмы.

Рабдомиолиз является побочной реакцией, что потенциально угрожает жизни.

Сообщалось об отдельных случаях возникновения жалоб на дискомфорт ахиллова сухожилия, редко связаны с разрывом ахиллова сухожилия.

Частота неизвестна: иммуноопосредованная некротическая миопатия (см. Раздел «Особенности применения») \*\*.

#### Общие нарушения

Редко астения.

#### Заболевания печени и желчного пузыря

Редко гепатит/желтуха.

Очень редко летальная и нелегальная печеночная недостаточность.

#### Психические нарушения

Очень редко бессонница.

Частота неизвестна: депрессия.

#### Со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Частота неизвестна: эректильная дисфункция.

#### Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения

Частота неизвестна: интерстициальная болезнь легких.

#### Побочные реакции при применении статинов

**\*\*** Очень редко сообщалось о случаях иммуноопосредованных некротической миопатии (ИОНМ), аутоиммунной миопатии во время или после лечения статинами. ИОНМ клинически характеризуется слабостью проксимальных мышц и повышением уровня КФК в сыворотке крови, которые не исчезают, несмотря на прекращение приема статинов. Результаты исследования мышц указывают на признаки некротической миопатии без значительного воспаления и применения иммуносупрессивных средств приводит к улучшению (см. раздел «Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз»).

В ходе постмаркетингового периода изредка были сообщения о нарушении когнитивной функции (например, потеря памяти, забывчивость, амнезия, нарушение памяти, спутанность сознания), связанные с применением статинов. Об этих нарушениях когнитивной функции сообщалось о всех статинах. В целом, случаи были нетяжелыми 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 побочных реакциях: расстройства сна, включая ночные кошмары; половая дисфункция.

#### Дети и подростки в возрасте 10-17 лет

В ходе 48-недельного исследования с участием детей и подростков (мальчики возрастной стадии II по Таннером и выше и девушки, в которых по крайней мере один год присутствует менструальный цикл) в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (n = 175) профиль безопасности и переносимости у пациентов, принимавших симвастатин, был в целом подобен таковому у пациентов, принимавших плацебо. Долговременное влияние на физическое, умственное и половое развитие неизвестен. Нет достаточного количества данных после одного года лечения.

#### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

АТ Фармацевтический завод Тева.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Участок 1, Н-4042 Дебрецен, ул. Паллаги 13, Венгрия.

### **Источник инструкции**

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