

## **Состав**

*действующее вещество:* simvastatin;

1 таблетка содержит симвастатина 10 мг;

*вспомогательные вещества:*

*дозирования 10 мг:* бутилгидроксианизол (Е 320) аскорбиновая кислота; кислота лимонная моногидрат, целактоза (смесь лактозы, моногидрата, и целлюлозы порошкообразного (75:25)) кремния диоксид коллоидный крахмал картофельный; магния стеарат гипромеллоза; кандурин (серебряный блеск), содержащий алюмосиликат калия, титана диоксид (Е 171) краситель «Сеписперс сухой желтый R», содержащий гипромеллоза, целлюлозу микрокристаллическую, рибофлавин (Е 101) полиэтиленгликоль 4000; титана диоксид (Е 171).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки, покрытые пленочной оболочкой, круглой формы с двояковыпуклой поверхностью от светло-желтого до желтого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакодинамика**

После приема внутрь симвастатин, что является неактивным лактонов, гидролизуется в печени с образованием соответствующего бета-гидроксикислотного производного, имеющий высокую ингибирующую активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы) - фермента, который катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалонат, начальную и наиболее значимую стадию биосинтеза холестерина. Доказано, что симвастатин снижает нормальный и повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). ЛПНП образуется из липопротеина очень низкой плотности (ЛПОНП) и катаболизируется главным образом рецепторами с высоким сродством с ЛПНП. Механизм ЛПНП-понижающего эффекта симвастатин может состоять как по снижению

концентрации ХС ЛПОНП, так и по стимуляции рецепторов ЛПНП, что приводит к уменьшению выработки и увеличенного катаболизма холестерина ЛПНП. Уровень аполипопротеина В также значительно снижается при применении симвастатина. Кроме того, симвастатин заметно увеличивает ХС ЛПВП и снижает уровень триглицеридов в плазме. В результате этих изменений уменьшается соотношение общего ХС к ХС ЛПВП и ХС ЛПНП к ХС ЛПВП.

## **Фармакокинетика**

Симвастатин является неактивным лактоном, легко гидролизуется, превращаясь *in vivo* в бета-гидроксикислоты, мощный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Гидролиз происходит, главным образом, в печени; скорость гидролиза в плазме крови человека очень мала.

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 первичным центром действия активной формы. Было обнаружено, что поступления бета-гидроксикислоты в системный кровоток после приема дозы симвастатина составляет менее 5% дозы. Максимальная концентрация активных ингибиторов в плазме крови достигается через 1-2 часа после приема симвастатина. Сопутствующее употребление пищи не влияет на абсорбцию. Фармакокинетика одноразовой и многократной доз симвастатина продемонстрировала, что не происходит никакого накопления лекарственного средства после многократного применения.

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

*Выведение.* Симвастатин является субстратом СYP3A4 (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Крупнейшими метаболитами симвастатина, представленными в плазме человека, являются бета-гидроксикислоты и четыре дополнительные активные метаболиты. После введения человеку пероральной дозы радиоактивного симвастатина за 96 часов 60% меченого препарата было выявлено в фекалиях и 13% - в моче. Обнаружена в фекалиях количество представляет эквивалентный абсорбированный лекарственный препарат, выделяется с желчью, а также неабсорбированное лекарственное средство. После инъекции метаболита бета-гидроксикислоты его период полувыведения составляет в среднем 1,9 часа. В форме ингибиторов с мочой выводится в

среднем только 0,3% дозы.

Симвастатиновая кислота активно увлекается гепатоцитами с помощью переносчика OATP1B1.

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

*Особые группы пациентов.*

*Полиморфизм SLCO1B1.*

У носителей аллеля с.521T> С гена SLCO1B1 наблюдается уменьшена активность белка OATP1B1. Средняя площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) главного активного метаболита - симвастатиновой кислоты - составляет 120% - у гетерозиготных носителей (СТ) аллеля С и 221% у гомозиготных носителей (СС) по сравнению с пациентами с распространенным генотипом (ТТ). Аллель С у пациентов европеоидной расы 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»).

## **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) недостаточна.

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

### Сердечно-сосудистая профилактика

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

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к симвастатина или к любой составляющей препарата.

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

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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

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

В случае гомозиготной семейной гиперхолестеринемии пациентам, которые получают ломитапид, симвастатин в дозе более 40 мг противопоказано (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

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

Несколько механизмов действия лекарственного средства могут способствовать потенциальной взаимодействию с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Лекарственные средства и препараты растительного происхождения, которые тормозят некоторые действия ферментов (например, СYP3A4) и/или транспортера (например, OATP1B), могут увеличить концентрацию симвастатина и симвастатиновой кислоты в плазме и привести к повышению риска 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 режимов применения.

Существуют данные взаимодействия только у взрослых.

## **Фармакодинамическая взаимодействие**

*Взаимодействия с липидоснижающей лекарственными средствами, которые при приеме отдельно могут вызвать миопатию.* Риск миопатии, включая рабдомиолиз, растет при одновременном введении с фибратами. Кроме того, наблюдается фармакокинетическая взаимодействие с гемфиброзилом, 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 индивидуальных рисков каждого препарата. Относительно других фибратов адекватные данные фармаконадзора и фармакокинетических исследований отсутствуют.

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

#### Фармакокинетическая взаимодействие

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

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

Препараты взаимодействия	Соответствующие рекомендации
Мощные ингибиторы СYP3A4, 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)	Не превышать 10 мг симвастатина в сутки
Фузидиновая кислота	Не рекомендуется с симвастатином
Ниацин (никотиновая кислота) ( $\geq 1$ г/сут)	Не рекомендуется назначать вместе с симвастатином пациентам азиатского происхождения

Амиодарон, амлодипин, верапамил, дилтиазем, елбасвир, гразопревир	Не превышать 20 мг симвастатина в сутки
Ломитапид	Пациентам с ГоСГ симвастатин назначают в дозе не выше 40 мг в сутки
Грейпфрутовый сок	При приеме симвастатина избегать употребления грейпфрутового сока.

### *Влияние других лекарственных средств на симвастатин*

*Взаимодействие с ингибиторами СYP3A4.* Симвастатин - это субстрат цитохрома P450 3A4. Мощные ингибиторы цитохрома P450 3A4 увеличивают риск миопатии и рабдомиолиза вследствие повышения ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови во время терапии симвастатином. К таким ингибиторам принадлежат итраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, нелфинавир), боцепревир, телапревир, нефазодон и лекарственные средства, содержащие кобицистат. Сопутствующий прием итраконазола приводил к повышению более чем в 10 раз 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, телапревиром, эритромицином, кларитромицином и нефазодоном, а также с лекарственными средствами, содержащими кобицистат, противопоказана, как и комбинация из гемфиброзилом, циклоспорином и даназолом (см. раздел «Противопоказания»). Если терапию мощными ингибиторами СYP3A4 (препаратами, увеличивают AUC примерно в 5 раз или более) невозможно отменить, следует приостановить терапию симвастатином и рассмотреть вариант применения альтернативного статина. Следует с осторожностью комбинировать симвастатин с другими, менее мощными ингибиторами СYP3A4: флуконазолом, верапамилем или дилтиаземом (см. Разделы «Особенности применения», «Способ применения и дозы»).

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

*Циклоспорин.* Риск развития миопатии/рабдомиолиза возрастает при одновременном применении циклоспорина с симвастатином, поэтому применение с циклоспорином противопоказано (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Хотя механизм действия

полностью понятен, было продемонстрировано, что циклоспорин увеличивает AUC ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Увеличение AUC симвастатина происходит прежде всего вследствие угнетения СYP3A4 и/или белка OATP1B1.

*Даназол.* Риск развития миопатии и рабдомиолиза возрастает при совместном 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, может повышаться при сопутствующего приема системной фузидиновой кислоты и статинов. Механизм такого взаимодействия (фармакодинамика или фармакокинетика, или оба механизма) неизвестен. Были сообщения про рабдомиолиз (включая несколько летальных случаев) у пациентов, принимавших эту комбинацию. Сопутствующий прием этой комбинации может привести к повышению концентрации обоих препаратов в плазме крови. Если необходимо систематическое лечение фузидиновой кислотой, на данный момент терапию симвастатином следует прекратить (см. Раздел «Особенности применения»). Сопутствующий прием этой комбинации может привести к повышению концентрации обоих препаратов в плазме.

*Амиодарон.* Риск миопатии и рабдомиолиза повышается при сопутствующем приеме симвастатина с амиодароном (см. Раздел «Особенности применения»). В процессе клинического исследования о миопатии сообщили 6% пациентов, принимавших симвастатин в дозе 80 мг и амиодарон. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, принимающих этот препарат попутно с амиодароном.

*Блокаторы кальциевых каналов.*

*Верапамил.* Риск миопатии и рабдомиолиза повышается при сопутствующего приема верапамила с симвастатином 40 мг или 80 мг (см. Раздел «Особенности применения»). В процессе фармакокинетического исследования одновременный прием с верапамилем привел к 2,3-кратному увеличению AUC симвастатиновой кислоты, прежде всего вследствие угнетения СYP3A4. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, принимающих этот препарат попутно с верапамилем.

*Дилтиазем.* Риск миопатии и рабдомиолиза повышается при сопутствующего приема дилтиазема с симвастатином 80 мг (см. Раздел «Особенности применения»). В процессе фармакокинетического исследования одновременный прием с дилтиаземом привел к 2,7 кратного повышения AUC симвастиновой кислоты, прежде всего вследствие угнетения CYP3A4. Поэтому доза симвастина не должна превышать 20 мг для пациентов, принимающих этот препарат попутно с дилтиаземом.

*Амлодипин.* Пациенты, принимающие амлодипин сопутствующее с симвастатином, имеют повышенный риск развития миопатии. В процессе фармакокинетического исследования одновременный прием амлодипина привел к 1,6-кратного увеличения AUC симвастиновой кислоты. Поэтому доза симвастина не должна превышать 20 мг для пациентов, принимающих этот препарат сопутствующее амлодипина.

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

*Умеренные ингибиторы CYP3A4.* Пациенты, принимающие другие лекарственные средства, имеющие умеренный ингибирующее влияние на CYP3A4, попутно с симвастатином, особенно с высокими дозами симвастина, имеют повышенный риск появления миопатии (см. Раздел «Особенности применения»).

*Ингибиторы белка-переносчика OATP1B1.* Симвастиновой кислота является субстратом белка-переносчика OATP1B1. Одновременное применение лекарственных средств, которые известны как ингибиторы белка-переносчика OATP1B1, может приводить к увеличению концентрации симвастиновой кислоты в плазме крови и к повышению риска развития 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 grazопревир) может привести к повышению концентрации симвастина в плазме крови и повышение риска развития миопатии (см. Разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

*Ниацин (никотиновая кислота).* Редкие случаи миопатии/рабдомиолиза ассоциировались с сопутствующим приемом липидомодифицирующей доз ( $\geq 1$  г/сут) ниацина (никотиновой кислоты). В процессе фармакокинетического исследования сопутствующий прием однократно 2 г никотиновой кислоты пролонгированного действия с 20 мг симвастатина привел к умеренному повышению AUC симвастатина и симвастатиновой кислоты и максимальной концентрации в плазме крови ( $C_{max}$ ) симвастатиновой кислоты.

*Сок грейпфрута.* Сок грейпфрута подавляет активность цитохрома P450 3A4. Одновременное употребление больших количеств сока грейпфрута (более 1 л в сутки) и симвастатина вызвало семикратное увеличение активности препарата. Употребление 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 клинический мониторинг пациентов, принимающих эту комбинацию.

*Рифампицин.* Поскольку рифампицин является мощным стимулятором CYP3A4, у пациентов, которые проходят длительную терапию рифампицином (например, при лечении туберкулеза), возможна потеря эффективности симвастатина. В процессе фармакокинетического исследования с участием здоровых добровольцев 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 концентрацию в плазме крови 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 больных, которые лечатся антикоагулянтами кумаринового, следует контролировать протромбиновое время перед началом терапии симвастатином и достаточно часто - в начале терапии, чтобы убедиться в отсутствии значимого

изменения этого показателя. После достижения стабилизации ПВ его можно проверять через интервалы времени, которые обычно рекомендуются для больных, которые лечатся антикоагулянтами кумаринового. При изменении дозы или отмене симвастатина эту процедуру необходимо повторить. Во время терапии симвастатином у пациентов, не принимающих антикоагулянты, не наблюдалось кровотечений или изменения протромбинового времени.

## **Особенности применения**

Миопатия/рабдомиолиз. Симвастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, может вызвать миопатию, что проявляется в виде мышечной боли, болезненности или слабости и сопровождается ростом активности КФК более чем в десять раз выше верхней границы нормы (ВМН). Миопатия иногда принимает форму рабдомиолиза с или без острой почечной недостаточности, обусловленной миоглобинурией; очень редко сообщали о летальных случаях. Риск миопатии увеличивается вследствие высокой ингибирующей активности в отношении 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 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, риск развития миопатии/рабдомиолиза зависит от дозы препарата. В базе данных клинических исследований, у которых 41413 пациентов принимали симвастатин, 24747 (примерно 60%) из которых были привлечены к исследованиям со средним периодом наблюдения по крайней мере 4 года, частота появления миопатии составляла примерно 0,03%, 0,08% и 0,61% соответственно при дозах 20, 40 и 80 мг/сут. Во время этих исследований пациентов тщательно наблюдали и были исключены некоторые, одновременно используемые лекарственные средства, вступали в потенциальном взаимодействии.

В процессе клинического исследования, в котором пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе принимали симвастатин в дозе 80 мг/сут (средний период наблюдения - 6,7 года), частота миопатии составляла примерно 1,0% по сравнению с 0,02% у пациентов, принимавших 20 мг/сут. Примерно половина из этих случаев миопатии наблюдались в течение первого года лечения. Частота появления миопатии течение каждого следующего года лечения составляла примерно 0,1% (см. Разделы «Фармакологические свойства» и «Побочные реакции»).

Риск появления миопатии больше у пациентов, принимающих 80 мг симвастатина, по сравнению с пациентами, которые получают терапию, основанную на других статинах 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 ниже дозами, и когда ожидается, что польза будет преобладать потенциальные риски. Для пациентов, принимающих симвастатин 80 мг и которым необходимо одновременно применять препарат, который может потенциально взаимодействовать, следует применять более низкую дозу симвастатина или альтернативный статин с меньшим потенциалом взаимодействия с другими лекарственными средствами (см. Ниже «Меры для снижения риска появления миопатии, вызванной взаимодействием с другими лекарственными средствами», «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Способ применения и дозы»).

В клиническом исследовании, 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% у пациентов-некитайцев (n = 7367) по сравнению с 0,24% у пациентов-китайцев (n = 5468). Несмотря на то, что в этом клиническом исследовании азиатская популяция была представлена только китайцами, следует с осторожностью применять симвастатин пациентам азиатского происхождения и назначать им маленькую дозу.

Пониженная функция белков-переносчиков. При пониженной функции печени белков-переносчиков OATP может увеличиваться системная экспозиция симвастатиновой кислоты и повышаться риск миопатии и рабдомиолиза. Снижение функции возможно как результат ингибирования взаимодействующих средств (например, циклоспорина) 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 миопатии. Без привязки к генетического тестирования риск развития миопатии, связанной с высокими дозами (80 мг) симвастатина, составляет примерно 1%. Результаты исследования SEARCH показывают, что у гомозиготных носителей аллеля C (которых обозначают как CC), которые принимают симвастатин в дозе 80 мг, риск развития миопатии в течение года составляет 15%, 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 считать целесообразным проведение в них генотипирование на наличие аллеля С в рамках оценки соотношения польза-риск и избегать назначения высоких доз носителям генотипа СС. 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 вероятной альтернативной причины повышения КФК, поскольку это затрудняет толкование имеющихся значений. При значительном повышении уровня КФК (более чем 5-кратное по сравнению с ВГН) следует провести повторное измерение через 5-7 дней для подтверждения результатов.

*Перед лечением.* Всех пациентов, которые начинают терапию симвастатином, а также пациентов, которым была увеличена дозу симвастатина, нужно предупредить о возможности возникновения миопатии и необходимости немедленного обращения к врачу в случае возникновения каких-либо мышечной боли неясного характера, болезненности в мышцах или 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  $\geq$  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 алкоголем.

В таких ситуациях риск лечения следует рассматривать относительно возможной пользы, 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 уровня 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 уровень КФК. Если обнаружено, что этот уровень, при отсутствии серьезных физических нагрузок, значительно

повышен (> 5 раз ВМН), лечение следует прекратить. Если симптомы со стороны мышц тяжелые 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 во время или после лечения статинами наблюдались случаи иммуноопосредованных некротизирующей миопатии (ИОНМ), 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 (см. Раздел «Побочные реакции»).

Если симптомы исчезли и уровень КФК вернулся 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 (см. Раздел «Фармакологические свойства»). 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 за несколько дней до обширных оперативных вмешательств, а также после медицинских или хирургических вмешательств.

Меры по снижению риска развития миопатии, вызванной взаимодействием с другими лекарственными средствами (также см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). 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 гемфиброзилом, циклоспорином и даназолом. Применение этих лекарственных средств противопоказано (см. «Противопоказания»).

Риск развития миопатии и рабдомиолиза также увеличивается при одновременном применении амиодарона, амлодипина, верапамила или дилтиазема с определенными дозами симвастатина (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Способ применения и дозы»). Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, увеличивается при одновременном применении

фузидиновой кислоты со статинами (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). 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, с нелфинавиром), боцепревир, телапревиром, эритромицин, кларитромицин, телитромицином, нефазодоном и лекарственными средствами, содержащими кобицистат, противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Если терапию мощными ингибиторами СYP3A4 (препаратами, увеличивают AUC примерно в 5 раз или более) невозможно отменить, следует прекратить терапию симвастатином на время применения данных препаратов и рассмотреть вариант применения альтернативного статина. Более того, следует с осторожностью применять одновременно симвастатин с определенными менее мощными ингибиторами СYP3A4: флуконазолом, верапамилом, дилтиаземом (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Способ применения и дозы»). Следует избегать совместного приема грейпфрутового сока и симвастатина.

Применение симвастатина с гемфиброзилом противопоказано (см. «Противопоказания»). 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 (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Способ применения и дозы»). Следует с осторожностью назначать фенофибрат с симвастатином, поскольку каждый из этих препаратов может вызвать миопатии.

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 следует прекратить на весь период приема фузидиновой кислоты. Были сообщения о рабдомиолиз (включая несколько летальных случаев) у пациентов, принимавших комбинацию фузидиновой кислоты и статинов (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациенту следует порекомендовать немедленно обратиться к врачу в случае появления у него симптомов слабости или боли 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, например для лечения тяжелых инфекций, необходимость сопутствующего приема симвастатина и фузидиновой кислоты нужно рассматривать только в каждом отдельном случае и проводить под тщательным медицинским наблюдением.

Комбинированного применения симвастатина в дозах более 20 мг в сутки вместе с амиодароном, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом следует избегать. Пациентам с ГоСГ противопоказано одновременное применение ломитапида и симвастатина в дозах более 40 мг в сутки (см. Разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Способ применения и дозы»).

Пациенты, принимающие другие лекарственные средства, имеющие умеренное ингибирующее влияние на СYP3A4, попутно с симвастатином, особенно с высокими дозами симвастатина, могут иметь повышенный риск развития миопатии. При одновременном приеме симвастатина с умеренным ингибитором СYP3A4 (препараты, которые увеличивают AUC примерно в 2-5 раз) может потребоваться корректировка дозы симвастатина. В случае сопутствующего применения определенных умеренных ингибиторов СYP3A4, например дилтиазема, рекомендуется максимальная доза - 20 мг симвастатина (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Симвастатин является субстратом эфлюксного переносчика белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Одновременное применение с ингибиторами BCRP (например, элбасвир и grazопревир) может привести к повышению концентрации симвастатина в плазме и повышению риска развития миопатии. Поэтому в зависимости от назначенной дозы ингибиторов BCRP необходимо корректировать дозу симвастатина. Одновременное применение элбасвиру и grazопревиру с симвастатином не изучалось, однако суточная доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, получающих терапию препаратами, содержащими элбасвир или grazопревир (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Редкие случаи миопатии/рабдомиолиза ассоциировались с сопутствующим приемом ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы и липидомодифицирующей доз ( $\geq 1$  г/сут) ниацина (никотиновой кислоты) каждый из этих препаратов может вызвать миопатии.

В клиническом исследовании (медиана периода наблюдения составила 3,9 года), в котором принимали участие пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и с хорошо контролируемым уровнем 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 дозы ( $\geq 1$  г/сут) ниацина (никотиновой кислоты) не отличалась. Врачи, которые рассматривают вариант комбинированной терапии симвастатином с липидомодифицирующими дозами ( $\geq 1$  г/сут) ниацина (никотиновой кислоты) или препаратами, содержащими ниацин, должны хорошо взвесить потенциальную пользу и риски. Нужно тщательно наблюдать за пациентами относительно появления боли в мышцах, болезненности или слабости, в частности в течение первых месяцев терапии и при увеличении дозы любого из этих лекарственных средств.

В исследовании частота развития миопатии составляла примерно 0,24% среди пациентов-китайцев, которые принимали симвастатин в дозе 40 мг или эзетимиб/симвастатин в дозе 10/40 мг, по сравнению с 1,24% пациентов-китайцев, которым назначали симвастатин в дозе 40 мг эзетимиб/симвастатин в дозе 10/40 мг вместе с комбинированным препаратом модифицированного высвобождения никотиновой кислоты/ларопипранту 2000 мг/40 мг. Несмотря на то, что в этом клиническом исследовании азиатская популяция была представлена только китайцами, поскольку частота развития миопатии у пациентов-китайцев выше, чем среди пациентов-некитайцев, назначать пациентам азиатского происхождения одновременно симвастатин и липидомодифицирующей дозы ( $\geq 1$  г/сут) ниацина (никотиновой кислоты) не рекомендуется.

Аципимокс по структуре похож на ниацин. Несмотря на то, что аципимокс не исследовали, риск развития мышечных токсических эффектов может быть похожим на таковой при приеме ниацина.

Влияние на печень. В процессе клинических исследований 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, которым 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 возрастает, особенно при устойчивом превышении в 3 раза верхней границы нормы, препарат необходимо отменить. Следует заметить, что аланинаминотрансфераза может выделяться из мышечной ткани, поэтому повышение аланиноминотрансферазы с КФК может указывать на миопатии (см. Выше «Миопатия/рабдомиолиз»).

В постмаркетинговый период редко сообщали про печеночную недостаточность (в том числе летальную) у пациентов, принимавших статины, учитывая симвастатин. При появлении серьезного поражения печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемии или желтухи во время лечения симвастатином следует немедленно прервать терапию. Если не найдено другой причине таких симптомов, не следует снова начинать прием симвастатина.

Препарат следует с осторожностью применять пациентам, злоупотребляющим алкоголем.

При лечении симвастатином, как и другими липидоснижающей средствами, сообщали об умеренном (<3 раз ВМН) увеличение активности сывороточных трансаминаз. Эти изменения появлялись вскоре после начала лечения, часто имели преходящий характер, не сопровождалась какими-либо симптомами и не требовали отмены терапии.

Сахарный диабет. Есть доказательства того, 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, 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>, повышенные триглицериды, артериальная гипертензия) нужно контролировать как клинически, так и биохимически в соответствии с национальными установок.

Интерстициальная болезнь легких. Про случаи интерстициальной болезни легких сообщали при приеме некоторых статинов, включая симвастатин, особенно при длительной терапии (см. Раздел «Побочные реакции»). Соответствующие проявления 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.

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 в возрасте от 65 лет, получали его во время контролируемых клинических исследований, оценивалась относительно снижения уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП и оказывалась такой же, как и для популяции в целом. Увеличение частоты побочных реакций, которые оказывались клинически или лабораторными показателями, не отмечено.

Вспомогательные вещества. Препарат содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции не должны принимать этот препарат. Если у пациента установлена непереносимость некоторых сахаров, следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

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

Препарат не влияет или оказывает незначительное влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами. Однако при управлении автомобилем или работе с другими механизмами следует учесть, что в течение периода постмаркетингового применения изредка поступали сообщения о головокружении.

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

#### Беременность.

Препарат противопоказан беременным.

Безопасность применения препарата беременным 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 анализ примерно 200 беременных, за которыми наблюдали проспективное и в которых в течение первого триместра была экспозиция к симвастатину или иного подобного ингибитора ГМК-КоА-редуктазы, частота врожденных аномалий была сопоставимой с таковой у общей популяции. Такого количества случаев беременности было статистически достаточно для

исключения увеличения количества врожденных аномалий в 2,5 раза и выше по сравнению с частотой в общей популяции. Хотя нет никаких доказательств того, что частота появления врожденных аномалий у потомков пациентов, симвастатин или другой подобный ингибитор ГМК-КоА-редуктазы, отличается от таковой в общей популяции, лечение матери симвастатином может снизить у плода уровень мевалоната, который является прекурсором биосинтеза холестерина. Атеросклероз является хроническим процессом. Прекращение приема гиполипидемических средств при беременности обычно незначительно влияет на удаленный риск, связанный с первичной гиперхолестеринемией. По этим причинам симвастатин нельзя назначать беременным, а также женщинам, которые пытаются забеременеть или у них есть подозрение, что они беременны. Симвастатин следует приостановить на весь срок беременности или до тех пор, пока не будет подтверждения, что женщина не беременна.

Период кормления грудью. Неизвестно, выделяется ли симвастатин или его метаболиты в грудное молоко женщин. Поскольку значительное количество лекарств выделяется в грудное молоко, а также из-за высокого риска серьезных побочных реакций женщинам, которые принимают симвастатин, 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**

Диапазон дозирования симвастатина - от 5 до 80 мг перорально 1 раз в сутки вечером. В случае необходимости дозу симвастатина следует увеличивать с интервалами не менее 4 недели до максимальной суточной дозы 80 мг, которую принимают 1 раз в сутки вечером. Доза 80 мг рекомендуется только для пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, не достигших целей лечения ниже дозами, и когда ожидается, что польза будет преобладать потенциальный риск (см. Разделы «Фармакологические свойства» и «Особенности применения»).

### Гиперхолестеринемия.

Пациенту следует назначить стандартную холестериноразнижувальную диету, которой он должен придерживаться в течение всего курса лечения симвастатином.

Обычно начальная доза симвастатина составляет 10-20 мг в сутки, которую принимают однократно вечером. Для пациентов, которым необходимо

значительное (более чем на 45%) снижение уровня ХС ЛПНП, начальная доза может составлять 20-40 мг 1 раз в сутки вечером. В случае необходимости подбор доз нужно осуществлять способом, изложенным выше.

#### Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия.

Учитывая результаты контролируемого клинического исследования, рекомендуемая доза симвастатина - 40 мг в сутки однократно вечером. Препарат следует применять как дополнение к другому липидснижающей лечению (например, афереза ЛПНП) или если такое лечение недоступно.

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

#### Сердечно-сосудистая профилактика.

Обычная доза симвастатина для пациентов с высоким риском развития ИБС (в сочетании с гиперлипидемией или без нее) составляет 20-40 мг в сутки однократно вечером. Медикаментозную терапию можно начать одновременно с диетой и физкультурой. В случае необходимости подбор доз нужно осуществлять способом, изложенным выше.

#### Сопутствующая терапия.

Препарат эффективен в качестве монотерапии, а также в сочетании с СЕКВЕСТРАНТЫ желчных кислот. Дозу следует принимать или > 2 часа до, либо через > 4 часа после приема СЕКВЕСТРАНТЫ желчных кислот. Для пациентов, принимающих симвастатин одновременно с фибратами, кроме гемфиброзила (см. Раздел «Противопоказания»), либо с фенофибратом, доза симвастатина не должна превышать 10 мг/сут. Для пациентов, которые одновременно с симвастатином принимают амиодарон, амлодипин, верапамил или дилтиазем, суточная доза симвастатина не должна превышать 20 мг (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

#### Почечная недостаточность.

Пациентам с умеренной почечной недостаточностью нет необходимости изменения дозировки. Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) следует тщательно взвесить целесообразность назначения дозы 10 мг в сутки. Если такая дозировка считается необходимым, препарат следует назначать с осторожностью.

Применение у пациентов пожилого возраста. Нет нужды в корректировке дозы.

Применение детям и подросткам (10-17 лет).

Для детей и подростков (мальчики возрастной стадии II при Таннером и старше и девушки, у которых по крайней мере один год имеющийся менструальный цикл) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки вечером. До начала лечения симвастатином детям и подросткам следует назначить стандартную холестеринопонижающую диету, которой следует придерживаться при лечении симвастатином.

Рекомендуемые дозы - 10-40 мг в сутки максимальная рекомендуемая доза составляет 40 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально, в соответствии с целями лечения, по рекомендациям лечения в педиатрии (см. Разделы «Фармакологические», «Особенности применения»). 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**

Безопасность и эффективность применения симвастатина для пациентов в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперлипидемией оценивали в процессе контролируемого клинического исследования с участием ребят возрастной стадии II при Таннером и старших и девушек, у которых по крайней мере один год имеющийся 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 «Фармакологические» «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»). Девочек следует проконсультировать по имеющимся методам контрацепции при применении симвастатина (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности и кормления грудью»). Для пациентов в возрасте до 18 лет эффективность и безопасность применения препарата не исследовали в течение периодов лечения продолжительностью дольше 48 недель отдаленное влияние

на физическое, умственное и половое развитие неизвестен. 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. В случае передозировки следует проводить симптоматические и поддерживающие мероприятия.

## **Побочные реакции**

Частота нижеприведенных побочных реакций, о которых сообщили во время клинических исследований и/или в период постмаркетингового применения классифицируются по оценке их уровней в процессе больших долговременных плацебо-контролируемых клинических исследований, включая HPS и 4S с участием соответственно 20536 и 4444 пациентов. В HPS отмечались только серьезные побочные реакции, а также миалгия, повышение трансаминаз сыворотки и КФК. В 4S записывались все указанные ниже побочные реакции. Если в процессе этих исследований уровне при приеме симвастатина были ниже или подобные тем, что и при приеме плацебо, и были подобные спонтанные сообщения о явлениях, которые имели обоснованный причинная связь, эти побочные реакции 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 сопоставимы у пациентов, принимавших симвастатин 40 мг, и пациентов, принимавших плацебо в среднем в течение 5 лет исследования. Уровни прекращения участия через побочные реакции были сопоставимы (4,8% у пациентов, принимавших симвастатин 40 мг, и 5,1% у пациентов, принимавших плацебо). Частота миопатии составляла <0,1% у пациентов, принимавших симвастатин 40 мг. Повышение трансаминаз (> 3 раз выше верхней границы нормы, подтвержденное повторным анализом) состоялось в 0,21% (n = 21) пациентов, принимавших симвастатин 40 мг, по сравнению с 0,09% (n = 9) пациентов, принимавших плацебо.

Частота побочных реакций: 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), частота неизвестна (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. Частота неизвестна: депрессия.

Со стороны нервной системы. Редко: головная боль, парестезии, головокружение, периферическая невропатия. Очень редко: нарушение памяти.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения. Частота неизвестна: интерстициальная болезнь легких (см. Раздел «Особенности применения»).

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

Гепатобилиарной 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 или без острой почечной недостаточности (см. Раздел «Особенности применения»), миалгия, мышечные спазмы.

\* Во время клинических исследований миопатия чаще возникала у пациентов, принимавших симвастатин в дозе 80 мг в сутки, по сравнению с пациентами, которые принимали препарат в дозе 20 мг в сутки (0,1% против 0,02% соответственно).

*Частота неизвестна:* тендинопатия, иногда затруднена разрывом, ИОНМ \*\*.

\*\* Очень редко наблюдались случаи 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 (см. Раздел «Особенности применения. Миопатия/рабдомиолиз »).

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез. Частота неизвестна: эректильная дисфункция.

Общие нарушения и нарушения условий приема. Редко: астения. Изредка сообщали о синдроме повышенной чувствительности, который включал некоторые из таких проявлений: ангионевротический отек, волчаночноподобный синдром, ревматическая полимиалгия, дерматомиозит, васкулит,

тромбоцитопения, эозинофилия, повышенная СОЭ, артрит и артралгия, крапивница, светочувствительность, лихорадка, приливы, одышка и слабость.

По исследованиям. Редко: повышение уровня сывороточных трансаминаз (АлАТ, АсАТ и гамма-глутамилтранспептидазы) (см. Разделы «Особенности применения», «Влияние на печень»); повышение уровня щелочной фосфатазы; повышение уровня сывороточной КФК (см. раздел «Особенности применения»).

При приеме статинов, включая симвастатин, сообщали о повышении HbA1c и уровня глюкозы сыворотки в состоянии натощак.

В процессе 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 нетяжелыми и обратными после прекращения приема статина; время до начала появления симптомов (от 1 дня до лет) и исчезновения симптомов (в среднем 3 недели) был разным.

При приеме некоторых статинов сообщалось о таких дополнительных побочных реакциях: расстройства сна, включая ночные кошмары; половая дисфункция сахарным диабетом частота появления зависит от наличия или отсутствия фактов риска (уровень глюкозы крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, индекс массы тела  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

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

В процессе 48-недельного исследования с участием детей и подростков (мальчики возрастной стадии II по Таннером и выше и девушки, в которых один год имеющийся менструальный цикл) в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперлипидемией (n = 175) профиль безопасности и переносимости в 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 (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

#### **Срок годности**

3 года. Нельзя применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия хранения**

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

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистерах, по 3 блистера в упаковке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Общество с ограниченной ответственностью «Фармацевтическая компания «Здоровье».

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

Украина, 61013, Харьковская обл., город Харьков, улица Шевченко, дом 22.

### **Источник инструкции**

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