

## **Состав**

*действующее вещество:* симвастатин;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 40 мг симвастатина;

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

*пленочная оболочка:* гипромеллоза, тальк, пропиленгликоль, титана диоксид (Е 171).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* круглые, слегка двояковыпуклые, белого цвета таблетки, покрытые пленочной оболочкой, со скошенным краем и с насечкой с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гиполипидемические средства, монокомпонентные. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Код АТХ С10А А01.

## **Фармакодинамика**

После приема симвастатина из неактивного лактона гидролизуются в печени до соответствующей активной бета-гидроксикислотной формы, имеет мощную активность в торможении ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим А редуктазы). Этот фермент катализирует превращение ГМГ-КоА в мевалонат (начальная и лимитирующая стадии биосинтеза холестерина).

Подтверждено, что симвастатин снижает как нормальные, так и повышенные концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). ЛПНП образуются из липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и преимущественно катаболизируются високородственными рецепторами ЛПНП. Механизм ЛПНП-понижающего эффекта симвастатина может быть связан как со снижением концентрации холестерина ЛПОНП (Х-ЛПОНП), так и с индукцией рецепторов ЛПНП, что приводит к сокращению выработки и повышению катаболизма

холестерина ЛПНП (Х-ЛПНП). Также при применении симвастатина существенно снижается уровень аполипопротеина В. Кроме того, симвастатин умеренно повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (Х-ЛПВП) и снижает уровень триглицеридов в плазме крови. В результате этих изменений уменьшаются соотношение общего холестерина к Х-ЛПВП и Х-ЛПНП к Х-ЛПВП.

### Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

В исследовании HPS (Heart Protection Study) результат терапии симвастатином было оценено в 20536 пациентов (в возрасте от 40 до 80 лет) с гиперлипидемией или без нее, с ишемической болезнью сердца и другими окклюзионными артериальными заболеваниями или сахарным диабетом. В этом исследовании, которое длилось около 5 лет, 10 269 пациентов принимали симвастатин в дозе 40 мг в сутки, 10267 пациентов принимали плацебо. В начале исследования 6793 пациентов (33%) имели уровень ЛПНП ниже 116 мг/дл, 5063 пациента (25%) имели уровень от 116 мг/дл до 135 мг/дл, 8680 пациентов (42%) имели уровень более 135 мг/дл.

Лечение симвастатином в дозе 40 мг в сутки по сравнению с плацебо значительно уменьшает летальность по разным причинам у пациентов (1328, или 12,9%, против 1507, или 14,7%, соответственно;  $p = 0,0003$ ), в связи с уменьшением летальности от инфаркта миокарда на 18% (587, или 5,7%, против 707, или 6,9%;  $p = 0,0005$ , снижение абсолютного риска 1,2%). Снижение летальности от несосудистых заболеваний не достигло статистической значимости. Также симвастатин снижает риск больших коронарных приступов (составленный конечный показатель с нелетального инфаркта миокарда и летальности от ИБС) на 27% ( $p < 0,0001$ ). Симвастатин снижает потребность в прохождении процедуры реваскуляризации коронарных артерий (в том числе аортокоронарное шунтирование или транслюминальная коронарная ангиопластика) и процедуры реваскуляризации периферических и некоронарных сосудов на 30% ( $p < 0,0001$ ) и 16% ( $p = 0,006$ ) соответственно.

Симвастатин снижает риск возникновения инсульта на 25% ( $p < 0,0001$ ), ишемического инсульта - на 30% ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, в подгруппе пациентов с сахарным диабетом симвастатин снижает риск развития макроваскулярных осложнений, а следовательно, необходимость процедуры реваскуляризации периферических сосудов (хирургия или ангиопластика), ампутации нижних конечностей, а также снижает риск возникновения язв на ногах на 21% ( $p = 0,0293$ ). Пропорциональное снижение частоты событий было одинаковым в каждой подгруппе исследуемых пациентов без коронарных заболеваний, но с сердечно-сосудистыми заболеваниями или периферическими заболеваниями сосудов,

мужчин и женщин в возрасте до или после 70 лет, с наличием или отсутствием гипертензии в начале исследований, в частности с уровнем холестерина ЛПНП ниже 3,0 ммоль/л.

В исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) влияние на общую летальность был оценен на 4444 пациентах с ИБС и уровнем холестерина 212-309 мг/дл (5,5-8,0 ммоль/л). В этом многоцентровом рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании пациенты со стенокардией или перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) лечились с помощью диеты с обычным уходом, симвастатином в дозе 20-40 мг в сутки (n = 2221) или плацебо (n = 2223) со средней продолжительностью лечения 5,4 года. Было показано, что симвастатин снижает риск летального исхода на 30% (снижение абсолютного риска 3,3%). Риск летального исхода от ИБС был уменьшен на 42% (снижение абсолютного риска 3,5%). Симвастатин также уменьшает риск случаев больших коронарных приступов (летальный исход от ИБС и бессимптомно нелетального инфаркта миокарда) на 34%. Кроме того, симвастатин значительно снижает риск летальных и нелетальных случаев сердечно-сосудистых заболеваний (инсульт и транзиторная ишемическая атака) на 28%. Есть статически значимой различия между группами в случае летального исхода не от сердечно-сосудистых заболеваний.

#### Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная гиперлипидемия

В исследованиях, где сравниваются эффективность и безопасность симвастатина в дозе 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг в сутки у пациентов с гиперхолестеринемией, среднее снижение холестерина ЛПНП было 30%, 38%, 41% и 47% соответственно. В исследованиях пациентов с комбинированной (смешанной) формой гиперлипидемии, принимавших 40 мг и 80 мг симвастатина, среднее снижение триглицеридов было 28% и 33% соответственно (плацебо 2%), а средние увеличение холестерина ЛПВП составляли соответственно 13 и 16% (плацебо 3 %) в соответствии.

#### **Фармакокинетика**

Симвастатин - неактивный лактон, in vivo легко гидролизуется, образуя бета-гидроксикислотный мощный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Гидролиз происходит главным образом в печени; скорость гидролиза в плазме крови человека очень низкая.

Фармакокинетические свойства оценивали с участием взрослых.

Фармакокинетические данные в отношении детей и подростков отсутствуют.

#### *Абсорбция*

Симвастатин хорошо всасывается и подвергается экстенсивной экстракции в печени при первичном прохождении. Экстрагирования в печени зависит от печеночного кровотока. Печень является основным местом действия активной формы. После приема симвастатина наличие бета-гидроксикислоты в системном кругооборота 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 препарата.

Фармакокинетические исследования приема одной или нескольких доз симвастатина показали, что после многократного приема препарата не происходит накопления препарата.

### *Распределение*

Связывание симвастатина и его активных метаболитов с белками плазмы крови составляет  $\geq 95\%$ .

### *Вывод*

Симвастатин является субстратом CYP3A4. Основными метаболитами симвастатина в плазме крови человека является бета-гидроксикислоты и 4 дополнительные активные метаболиты. После приема симвастатина, меченного радиоактивным изотопом, 13% выводится с мочой и 60% с фекалиями в течение 96 часов. Вещество, найденное в фекалиях, представляет собой часть адсорбированного лекарственного средства, выводится с желчью, и часть препарата, не абсорбировалась. После введения метаболита бета-гидроксикислоты его период полураспада составляет 1,9 часа. В среднем только 0,3% дозы выводится с мочой в виде ингибиторов.

Симвастатин активно увлекается гепатоцитами с помощью носителя OATP1B1.

Симвастатин является субстратом ефлюксного носителя белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

### Пациенты особых групп

#### *Полиморфизм SLCO1B1*

У носителей аллеля c.521T> C гена SLCO1B1 наблюдается уменьшена активность белка OATP1B1. Средняя экспозиция (AUC) главного активного метаболита - симвастатиновой кислоты - составляет 120% в гетерозиготных носителей (СТ) аллеля С и 221% у гомозиготных (СС) носителей по сравнению с пациентами, которые имеют распространенный генотип (ТТ). Аллель С в

европейской популяции возникает с частотой 18%, при этом гомозиготный генотип CC обнаруживают с частотой 1,5%. 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) недостаточно.

Лечение гомозиготной семейной гиперхолестеринемии, как дополнение к диете и другому липидоснижающему лечению (например, афереза липидов низкой плотности), 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 нормальными или повышенными уровнями холестерина, как дополнительная терапия для коррекции других факторов риска и к другой Кардиопротекторной терапии (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к симвастатину или к любому другому компоненту препарата.
- Заболевания печени в острой стадии или стойкое повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови неизвестного генеза.
- Сопутствующий прием мощных ингибиторов CYP3A4 (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, 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»).

- Беременность или период кормления грудью (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Пациентам с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГоСГ), которые одновременно получают ломитапид и симвастатин в дозе более 40 мг (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**

Взаимодействия изучали только у взрослых.

### Фармакодинамические взаимодействия

*Взаимодействие с гиполипидемическими лекарственными средствами, которые при приеме отдельно могут вызвать миопатию*

Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, увеличивается при одновременном применении симвастатина с фибратами и ниацина (никотиновая кислота)  $\geq 1$  г / сут. Кроме того, существует фармакокинетическая взаимодействие с гемфиброзилом, что приводит к увеличению уровня симвастатина в плазме крови (см. Ниже «Фармакокинетические взаимодействия» и разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Нет ни одного доказательства, что при одновременном применении симвастатина и фенофибрата риск развития миопатии выше, чем при применении этих препаратов в отдельности. Что касается других фибратов - нет надлежащих данных с фармаконадзора и фармакокинетики. В редких случаях возникновения миопатии / рабдомиолиза ассоциируется с совместным применением симвастатина и липидоснижающей дозы  $\geq 1$  г / сут ниацина (см. Раздел «Особенности применения»).

### Фармакокинетические взаимодействия

Рекомендации к применению средств, вступающих во взаимодействие, приведены в таблице ниже (см. Также разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания», «Особенности применения»).

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

| Вещества, вступающие во взаимодействие                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Рекомендации                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Мощные ингибиторы CYP3A4:</p> <p>итраконазол</p> <p>кетоназол</p> <p>позаконазол</p> <p>вориконазол</p> <p>эритромицин</p> <p>klarитромицин</p> <p>телитромицин</p> <p>ингибиторы ВИЧ протеазы (нелфинавир)</p> <p>боцепревир</p> <p>телапревир</p> <p>нефазодон</p> <p>циклоспорин</p> <p>даназол</p> <p>гемфиброзил</p> | <p>противопоказано применение с симвастатином</p>                             |
| Другие фибраты (за исключением фенофибрата)                                                                                                                                                                                                                                                                                  | не превышать ежедневной дозы 10 мг симвастатина                               |
| Фузидиновая кислота                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Не рекомендуется с симвастатином                                              |
| Ниацин (никотиновая кислота) ( $\geq 1$ г/сут)                                                                                                                                                                                                                                                                               | Не рекомендуется назначать вместе с симвастатином пациентам монголоидной расы |

|                                                                             |                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| амиодарон<br>амлодипин<br>верапамил<br>дилтиазем<br>елбасвир<br>гразопревир | не превышать 20 мг симвастатина в сутки                                                                           |
| Ломитапид                                                                   | Пациентам с ГоСГ (гомозиготной семейной гиперхолестеринемией) симвастатин назначают в дозе не выше 40 мг в сутки. |
| Грейпфрутовый сок                                                           | рекомендуется избегать употребления                                                                               |

### Влияние других лекарственных средств на симвастатин

#### *Взаимодействия с участием CYP3A4*

Симвастатин является субстратом цитохрома P450 3A4. Мощные ингибиторы цитохрома P450 3A4 повышают риск возникновения миопатии и рабдомиолиза вследствие роста концентрации ГМГ-КоА-редуктазы в плазме во время терапии симвастатином. К таким ингибиторам принадлежат итраконазол, кетоконазол, Посаконазол, вориконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, нелфинавир), боцепревир, талапревир и нефазодон. Сопутствующий прием итраконазола приводит к росту экспозиции симвастатиновой кислоты (активного метаболита бета-гидроксикислоты) более чем в 10 раз, телитромицина - более чем в 11 раз.

Комбинация с итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, ингибиторами ВИЧ-протеазы (нелфинавир), боцепревир, талапревиром эритромицин, кларитромицин, телитромицином, нефазодоном, а также с гемфиброзилом, циклоспорином и даназолом противопоказана (см. Раздел «Противопоказания»). Если лечение мощными ингибиторами CYP3A4 (препаратами, увеличивают AUC в 5 раз или более) невозможно избежать, терапию симвастатином следует прекратить на время проведения курса лечения. Применение симвастатина с некоторыми другими менее мощными ингибиторами CYP3A4 (флуконазолом, верапамилем и дилтиаземом) следует проводить с осторожностью (см. Разделы «Особенности применения» и «Способ

применения и дозы»).

### *Флуконазол*

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

### *Циклоспорин*

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

### *Даназол*

Из-за риска развития миопатии и рабдомиолиза, что увеличивается при одновременном применении даназол с симвастатином, такое применение противопоказано (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### *Гемфиброзил*

Гемфиброзил увеличивает AUC симвастатиновой кислоты в 1,9 раза, возможно, из-за торможения каскада реакций глюкуронизации и/или белка OATP1B1 (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Одновременное применение с гемфиброзилом противопоказано.

### *Фузидиновая кислота*

Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может повышаться при сопутствующего приема системной фузидиновую кислоты и статинов. Сопутствующий прием этой комбинации может привести к повышению концентрации обоих препаратов в плазме крови. Механизм такого взаимодействия до сих пор неизвестен. При применении симвастатина сообщалось о единичных случаях развития рабдомиолиза (включая летальные случаи). Если считается необходимым применение фузидиновую кислоты, лечение симвастатином следует прекратить в настоящее время терапии (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Амиодарон*

Риск миопатии и рабдомиолиза повышается при сопутствующего приема симвастатина с амиодароном (см. Раздел «Особенности применения»). В процессе клинического исследования о миопатии сообщили 6% пациентов, принимавших симвастатин 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 возникновения миопатии и рабдомиолиза увеличивается при одновременном применении верапамила с симвастатином в дозе 40 или 80 мг (см. Раздел «Особенности применения»). Фармакокинетические исследования показали, что одновременное применение верапамила приводит к увеличению экспозиции симвастатиновой кислоты в 2,3 раза, в первую очередь из-за подавления CYP3A4. Таким образом, доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, принимающих этот препарат попутно с верапамилем.

- *Дилтиазем*

Риск возникновения миопатии и рабдомиолиза увеличивается при одновременном применении дилтиазема и симвастатина в дозе 80 мг (см. Раздел «Особенности применения»). В Фармакокинетические исследования сопутствующий прием дилтиазема вызывал рост экспозиции симвастатиновой кислоты в 2,7 раза, в первую очередь из-за подавления CYP3A4. Таким образом, для пациентов, получающих сопутствующее лечение дилтиаземом, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки.

- *Амлодипин*

Пациенты, принимающие амлодипин сопутствующее с симвастатином, имеют повышенный риск развития миопатии. В Фармакокинетические исследования одновременный прием амлодипина вызывал рост экспозиции симвастатиновой кислоты в 1,6 раза. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, принимающих этот препарат сопутствующее амлодипина.

#### *Ломитапид*

Риск миопатии и рабдомиолиза повышается при одновременном применении ломитапиду и симвастатина (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Так что для пациентов с ГоСГ при одновременном назначении с ломитапидом доза симвастатина не должна превышать 40 мг в сутки.

## *Умеренные ингибиторы СУР3А4*

Пациенты, принимающие другие лекарственные средства, имеющие умеренный ингибирующий эффект на СУР3А4, попутно с симвастатином, особенно с высокими дозами симвастатина, имеют повышенный риск появления миопатии (см. Раздел «Особенности применения»).

## *Ингибиторы транспортного белка OATP1B1*

Симвастатиновой кислота является субстратом транспортного белка OATP1B1. Одновременное применение лекарственных средств, которые известны как ингибиторы транспортного белка OATP1B1, может приводить к увеличению концентрации симвастатиновой 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 елбасвир или grazoprevir) может привести к повышению концентрации симвастатина в плазме крови и повышению риска развития миопатии (см. Разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

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

## *Ниацин (никотиновая кислота)*

Редкие случаи миопатии/рабдомиолиза ассоциировались с сопутствующим приемом липидомодификующих доз ( $\geq 1$  г/сутки) ниацина (никотиновой кислоты). В процессе фармакокинетического исследования сопутствующий прием однократно дозы 2 г никотиновой кислоты пролонгированного действия с симвастатином 20 мг привел к умеренному повышению AUC симвастатина и симвастатиновой кислоты и показателя C<sub>max</sub> симвастатиновой кислоты в плазме крови.

## *Грейпфрутовый сок*

Сок грейпфрута подавляет активность цитохрома P4503A4. Употребление больших количеств (более 1 л в сутки) грейпфрутового сока в сочетании с приемом симвастатина может привести к повышению действия симвастатиновой кислоты в 7 раз. Употребление 240 мл грейпфрутового сока утром и применения симвастатина вечером также приводило к увеличению действия в 1,9 раза. Поэтому необходимо избегать употребления сока грейпфрута при применении симвастатина.

### *Колхицин*

При одновременном приеме колхицина и симвастатина у больных с почечной недостаточностью наблюдались случаи возникновения миопатии и рабдомиолиза. Пациенты, которые принимают такую комбинацию лекарственных средств, рекомендуется тщательно следить.

### *Рифампицин*

Поскольку рифампицин является мощным индуктором CYP3A4, у пациентов, долгое время его принимают (например, терапия туберкулеза), может возникнуть потеря эффективности симвастатина. В фармакокинетических исследованиях у здоровых добровольцев AUC симвастатиновой кислоты уменьшилась на 93% при одновременном приеме с рифампицином.

### *Влияние симвастатина на фармакокинетику других лекарственных средств*

Симвастатин не оказывает угнетающего действия на цитохром P450 3A4. Таким образом ожидается, что симвастатин не будет влиять на плазменные концентрации веществ, которые метаболизируются с помощью цитохрома P450 3A4.

### *Пероральные антикоагулянты*

В двух клинических исследованиях, в одном из которых участвовали здоровые добровольцы, а в другом - больные гиперхолестеринемией, было установлено, что симвастатин в дозе 2 -40 мг/сут умеренно усиливает действие антикоагулянтов кумаринового: протромбиновое время, выраженное в соответствии с международным нормализованным отношением (МНО), увеличился с базового значения 1,7 до 1,8 у здоровых добровольцев и с 2,6 до 3,4 у пациентов. Очень редко сообщалось о случаях повышения МНО. У пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового, до начала лечения симвастатином необходимо определить протромбиновое время, а затем исследовать его в течение начального периода лечения с целью выявления возможных существенных изменений протромбинового времени. После подтверждения стабильности ПВ

исследования проводят через интервалы, рекомендованные для пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового. Если дозу симвастатина изменено или его прием прекращен, необходимо вновь подтвердить стабильность ПВ. Лечение симвастатином не вязалось с возникновением кровотечений или с изменениями ПВ у пациентов, не принимавших антикоагулянтов.

## **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 сообщалось 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 с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, риск развития миопатии/рабдомиолиза зависит от дозы препарата. В базе данных клинических исследований, в которых 41 413 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 в сутки. Во время этих исследований пациентов тщательно наблюдали и были исключены некоторые лекарственные средства, вступали в потенциальном взаимодействии.

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

Риск появления миопатии больше у пациентов, принимающих 80 мг симвастатина, по сравнению с пациентами, которые получают терапию другими

статины с подобной эффективностью по снижению холестерина ЛПНП. Поэтому дозу 80 мг нужно применять только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, не достигших эффекта от лечения ниже дозами, когда ожидается, что польза будет преобладать потенциальные риски. Для пациентов, принимающих симвастатин 80 мг и которым требуется сопутствующая терапия, следует применять более низкую дозу симвастатина или другой статин с меньшим потенциалом взаимодействия с лекарственными средствами (см. Ниже «Меры по снижению риска развития миопатии/рабдомиолиза», см. Разделы «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 в сутки (медиана периода наблюдения составила 3,9 года), частота развития миопатии составляла примерно 0,05% среди пациентов не китайской национальности (n = 7367) по сравнению с 0,24% среди пациентов китайской национальности (n = 5468). Несмотря на то, что в этом клиническом исследовании популяция монголоидной расы была представлена только китайской национальности, следует с осторожностью применять симвастатин пациентам монголоидной расы и назначать им маленькую дозу.

#### Пониженная функция транспортных белков

При сниженной функции транспортных белков печени семейства OATP может увеличиваться AUC симвастатиновой кислоты и повышаться риск миопатии и рабдомиолиза. Снижена функция может возникнуть как результат ингибирования взаимодействующих средств (например, циклоспорина) или у пациентов, являющихся носителями SLCO1B1 (c.521T> C) генотипа.

У пациентов, которые несут аллель гена SLCO1B1 (c.521T> C), кодирующего менее активный белок OATP1B1, отмечается увеличена AUC 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 гомозиготные носители аллели C (CC), которые принимают симвастатин в дозе 80 мг, имеют 15% -й риск развития миопатии в течение года, тогда как риск у гетерозиготных носителей аллеля C (CT) составляет 1,5%.

Соответствующий показатель риска у пациентов с наиболее распространенным генотипом (TT) составляет 0,3% (см. Раздел «Фармакологические свойства»). Подобное специфическое генотипирование не распространенный в клинической практике. 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 креатинкиназы

Уровень КФК не следует измерять после энергичных физических упражнений или при наличии любой другой причине повышения КФК, поскольку это затрудняет толкование результатов. При значительном повышении уровней КФК в начале (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) уровне следует повторно измерить 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 неясного боли со стороны мышц или мышечной слабости .

Следует соблюдать осторожность при пациентов с факторами риска развития рабдомиолиза. Уровень КФК следует измерить до начала лечения в таких случаях:

- Пожилой возраст (возраст  $\geq 65$  лет) пациента;
- Женский пол;
- Нарушение функции почек;
- Неконтролируемый гипотиреоз;
- Наличие в личном или семейном анамнезе наследственных нарушений со стороны мышц;
- Наличие в анамнезе токсического поражения мышц, вызванного 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 начальном повышении уровня КФК (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) лечение не следует начинать.

## Во время лечения

При возникновении боли, слабости или спазмов во время приема пациентом статина следует измерить уровни КФК. Если обнаружено, что эти уровни, при отсутствии серьезных физических нагрузок, значительно повышены (более чем в 5 раз превышают ВГН), лечение следует прекратить. Если симптомы со стороны мышц являются тяжкими и вызывают ежедневный дискомфорт, даже если уровень КФК менее чем в 5 раз выше верхней границы нормы, то следует рассмотреть необходимость прекращения лечения. Если подозревается миопатия с любой другой причины, лечение следует прекратить.

Очень редко наблюдались случаи иммуноопосредованных некротической миопатии (ИОНМ) во время или после лечения статинами. ИОНМ клинически характеризуется устойчивой слабостью проксимальных мышц и повышением уровня КФК в сыворотке крови, которые не исчезают, несмотря на прекращение приема статинов (см. Раздел «Побочные реакции»).

Если симптомы исчезли и уровни КФК вернулись к норме, следует рассмотреть целесообразность повторного приема 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. Фармакологические»). Рекомендуется проводить периодическое определение уровня КФК, поскольку это поможет выявить субклинические случаи миопатии. Однако нет достоверных данных о том, что такой мониторинг способен предотвратить развитие миопатии.

Терапию симвастатином нужно временно прекратить у пациентов за несколько дней до выполнения выборных больших оперативных вмешательств, а также после медицинских или хирургических вмешательств.

Меры по снижению риска развития миопатии, вызванной взаимодействием с другими лекарственными средствами (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 CYP3A4, 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 фузидиновую кислоты со статинами (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). У пациентов с ГоСГ при одновременном применении ломитапиду и симвастатина этот риск возрастает.

Применение симвастатина с ингибиторами СYP3A4, итраконазол, кетоконазол, Посаконазол, вориконазолом, ингибиторами ВИЧ-протеазы (например, нелфинавиром), боцепревир, телапревиром, эритромицин, кларитромицин, телитромицином, нефазодоном и лекарственными средствами, содержащими кобицистат, противопоказано (см. Разделы «Противопоказания », «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Если терапию мощными ингибиторами СYP3A4 (препаратами, увеличивают AUC в 5 раз или более) невозможно отменить, следует прекратить терапию симвастатином на время приема этих препаратов (и рассмотреть вариант применения альтернативного статина). Кроме того, следует с осторожностью применять одновременно симвастатин с определенными менее мощными ингибиторами СYP3A4: флуконазолом, верапамилом, дилтиаземом (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Следует избегать употребления грейпфрутового сока вместе с симвастатином.

Применение симвастатина с гемфиброзилом противопоказано (см. «Противопоказания»). -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 фузидиновую кислоты. Если применение системной фузидиновую кислоты необходимо, лечение статинами следует прекратить на весь период приема

фузидиновую кислоты. Были сообщения о рабдомиолиз (включая несколько летальных случаев) у пациентов, принимавших комбинацию фузидиновую кислоты и статинов (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациенту следует немедленно обратиться к врачу в случае появления у него слабости или боли в мышцах, боли или болезненности. Терапию статинами можно восстановить через 7 дней после приема последней дозы фузидиновую кислоты. В исключительных случаях, когда необходимо длительное системное лечение фузидиновую кислотой, например для лечения тяжелых инфекций, необходимость сопутствующего приема симвастатина и фузидиновую кислоты нужно рассматривать только в каждом отдельном случае и под тщательным медицинским контролем.

Комбинированного применения симвастатина в дозах более 20 мг в сутки вместе с амиодароном, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом следует избегать (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Способ применения и дозы»). У пациентов с ГоСГ при одновременном применении ломитапиду и симвастатина риск миопатии возрастает (см. Разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Способ применения и дозы»).

Пациенты, принимающие другие лекарственные средства, имеющие умеренный ингибирующий эффект на CYP3A4, попутно с симвастатином, особенно с высокими дозами симвастатина, имеют повышенный риск развития миопатии. При одновременном приеме симвастатина с умеренным ингибитором CYP3A4 (препараты, которые увеличивают AUC в 2-5 раз) может потребоваться корректировка дозы симвастатина. Для применения совместно с отдельными умеренными ингибиторами CYP3A4, например дилтиаземом, рекомендуется максимальная доза 20 мг симвастатина (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Симвастатин является субстратом ефлюксного носителя белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Одновременное применение с ингибиторами BCRP (например, елбасвир и grazoprevir) может привести к повышению концентрации симвастатина в плазме крови и повышение риска развития миопатии, поэтому коррекция дозы симвастатина может быть необходимым. Одновременное применение елбасвиру и grazopreviru с симвастатином не изучались, однако суточная доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, получающих терапию препаратами, содержащими елбасвир или grazoprevir (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 в сутки) ниацина (никотиновой кислоты) каждый из этих препаратов может вызывать развитие 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 в сутки вместе с эзетимиба в дозе 10 мг или без него, дополнительная польза для сердечно-сосудистой системы при добавлении липидомодифицирующей доз ( $\geq 1$  г в сутки) ниацина (никотиновой кислоты) не отличалась.

Врачи, которые назначают комбинированную терапию симвастатином и липидомодифицирующей дозами ( $\geq 1$  г/сут) ниацина (никотиновой кислоты) или препаратами, содержащими ниацин, должны хорошо взвесить потенциальную пользу и риски и тщательно наблюдать за пациентами на предмет появления мышечных болей, болезненности или слабости в мышцах, 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 китайской национальности, принимавших симвастатин в дозе 40 мг или эзетимиб/симвастатин в дозе 10/40 мг, по сравнению с 0,24% пациентов китайской национальности, 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 китайской национальности выше, чем среди пациентов не китайской национальности, назначать пациентам монголоидной расы одновременный прием симвастатина и липидомодифицирующей доз ( $\geq 1$  г в сутки) ниацина (никотиновой кислоты) не рекомендуется.

Аципимокс по структуре похож на ниацин. Несмотря на то, что аципимокс не исследовалась, риск развития токсического воздействия препарата на мышцы не исключен (может быть похожим на таковой при приеме ниацина).

Риск миопатии и/или рабдомиолиза может повышаться при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с даптомицином (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды

взаимодействий»).

### Влияние на печень

В клинических исследованиях у некоторых взрослых пациентов, получавших симвастатин, отмечалось устойчивое повышение уровня печеночных ферментов (более чем в 3 раза выше верхней границы нормы). При отмене препарата активность трансаминаз обычно постепенно возвращается к исходному уровню. Перед началом лечения, а затем в соответствии с клиническими показаниями всем пациентам рекомендуется проводить функциональные печеночные пробы. У пациентов, для которых планируется повысить дозу симвастатина до 80 мг в сутки, 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) на протяжении всего первого года лечения. Особое внимание следует уделять пациентам, у которых повышен уровень сывороточных трансаминаз. Этим пациентам контроль функции печени следует проводить в начале лечения, а в дальнейшем - чаще, чем обычно. В случаях, когда уровень трансаминаз возрастает, особенно при устойчивом превышении в 3 раза от верхней границы нормы, препарат нужно отменить. Следует заметить, что аланинаминотрансфераза может исходить из мышечной ткани, поэтому повышение аланинаминотрансферазы с КФК может указывать на миопатии (см. Выше «Миопатия/рабдомиолиз»). 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 следует немедленно прервать терапию. Если не найдено альтернативной этиологии, не следует снова начинать прием препарата. Препарат следует применять с осторожностью пациентам, которые злоупотребляют алкоголем.

При лечении симвастатином, как и другими гиполипидемическими средствами, наблюдалось умеренное (менее чем в 3 раза выше верхней границы нормы) увеличение активности сывороточных трансаминаз. Эти изменения появлялись вскоре после начала лечения, часто имели преходящий характер, не сопровождались никакими симптомами и не требовали отмены терапии.

### *Сахарный диабет*

Некоторые данные указывают на то, 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 этим риском преобладает польза снижения статинами сосудистого риска, и поэтому он не

должен быть причиной для прекращения лечения статинами. Нужно проводить мониторинг состояния пациентов с риском (глюкоза натощак 5,6-6,9 ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup>, повышенные триглицериды, артериальная гипертензия), как клинический, так и биохимический, в соответствии с национальными установок.

### *Интерстициальное заболевание легких*

Исключительные случаи интерстициального заболевания легких наблюдались после приема некоторых статинов, особенно при длительном приеме. Характерными признаками интерстициального заболевания легких могут быть одышка, непродуктивный кашель, ухудшение здоровья в целом (усталость, потеря массы тела и лихорадка). В случае подозрения на развитие у пациента интерстициального заболевания легких лечение статинами следует прекратить.

### Офтальмологическое обследование

В случае отсутствия какого-либо медикаментозного лечения увеличение площади помутнения хрусталика считается следствием процесса старения. Имеющиеся клинические исследования не указывают на существование вредного влияния симвастатина на хрусталик глаза человека.

### Применение у лиц пожилого возраста

Эффективность применения симвастатина для больных в возрасте от 65 лет во время контролируемых клинических исследований оценивалась по снижению уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП и оказалась такой же, как и в общей популяции. Увеличение частоты побочных эффектов не отмечено.

### *Особые предостережения относительно вспомогательных веществ*

Препарат содержит лактозу, поэтому пациентам с лактазной недостаточностью, галактоземией или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует его применять.

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

Симвастатин не имеет никакого или имеет незначительное влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами. Однако при управлении автомобилем или работе с другими механизмами следует учесть редкие сообщения о головокружении.

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

Применение симвастатина беременным женщинам противопоказано.

Никаких контролируемых клинических исследований при участии беременных женщин не проводили, безопасность применения пока не установлена. Есть редкие сообщения о врожденные аномалии после внутриутробного воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Были получены редкие сообщения о врожденных аномалиях после внутриматочной экспозиции к ингибиторам ГМК-КоА-редуктазы. Однако анализ примерно 200 беременных, за которыми наблюдали проспективное и в которых в течение первого триместра была экспозиция к симвастатина или иного подобного ингибитора ГМК-КоА-редуктазы, частота врожденных аномалий была сопоставимой с таковой в общей популяции. Такого количества случаев беременности было статистически достаточно для исключения увеличения количества врожденных аномалий в 2,5 раза и выше по сравнению с частотой в общей популяции.

Хотя нет никаких доказательств, что частота случаев врожденных аномалий у потомков пациентов, принимающих симвастатин или другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, отличается от той, что наблюдается в общей популяции, лечение матери симвастатином может уменьшить уровень мевалоната, что является прекурсором в синтезе холестерина у плода.

Атеросклероз - это хронический процесс. Отказ от гиполипидемических лекарственных средств во время беременности не должна оказывать значительное влияние на результаты длительного лечения первичной гиперхолестеринемии. Поэтому симвастатин не следует применять беременным женщинам и женщинам, которые пытаются забеременеть или подозревают, что они беременны.

Прием симвастатина следует приостановить на весь срок беременности или до тех пор, пока не будет подтверждения, что женщина не беременна. Применение симвастатина следует приостановить на весь срок беременности или пока не будет подтверждения, что женщина не беременна (см. Раздел «Противопоказания»).

### Период кормления грудью

Неизвестно, проникает симвастатин или его метаболиты в грудное молоко. Поскольку многие лекарственные средства проникает в грудное молоко и есть возможность возникновения серьезных побочных реакций, женщинам, принимающим симвастатин, следует прекратить кормление грудью. (См. Раздел «Противопоказания»).

### Фертильность

Клинических исследований влияния симвастатина на фертильность человека не проводили. Симвастатин не влияет на фертильность самцов и самок крыс.

## **Способ применения и дозы**

Суточные дозы Вазилип® - от 10 мг до 80 мг (применять лекарственную форму с соответствующим дозированием) перорально 1 раз в сутки вечером. Подбор дозы Вазилип® следует осуществлять с интервалами не менее 4 недели до максимальной суточной дозы 80 мг, принимаемый 1 раз в сутки вечером. Доза 80 мг рекомендуется только для пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, которые не достигли цели лечения с помощью низких доз, и когда ожидается, что польза будет преобладать потенциальный риск (см. Разделы «Фармакологические» и «Особенности применения»).

### Гиперхолестеринемия

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

Обычно начальная доза составляет 10-20 мг в сутки, принимать 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. Подбор доз, в случае необходимости, нужно осуществлять, как указано выше.

### Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Рекомендованная начальная доза Вазилип® - 40 мг в сутки однократно вечером. Препарат следует применять как дополнение к другому липидоснижающей лечения (например, афереза ЛПНП) или если такое лечение недоступно.

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

### Сердечно-сосудистая профилактика

Обычная доза Вазилип® для пациентов с высоким риском развития ишемической болезни сердца (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. Подбор доз, в случае необходимости, нужно осуществлять, как указано выше.

### Сопутствующая терапия

Вазилип эффективен в виде монотерапии, а также в сочетании с секвестрантом желчных кислот. Дозу следует принимать или не менее чем за 2 часа до, либо не менее чем через 4 часа после приема секвестранта желчных кислот.

Для пациентов, принимающих Вазилип одновременно с фибратами, кроме гемфиброзила (см. Раздел «Противопоказания»), либо с фенофибратом, доза не должна превышать 10 мг в сутки. Для пациентов, которые одновременно с препаратом принимают амиодарон, амлодипин, верапамил или дилтиазем, суточная доза Вазилип® не должна превышать 20 мг (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

### Почечная недостаточность

Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью нет необходимости изменения дозировки.

Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) следует тщательно взвесить целесообразность назначения препарата в дозе 10 мг в сутки и, если такая дозировка считается необходимым, препарат следует назначать с осторожностью.

### Применение у пациентов пожилого возраста

Нет нужды в корректировке дозы.

### Применение детям и подросткам (10-17 лет)

Для детей и подростков (мальчики возрастной стадии Таннера ИИ и старше и девушки, у которых по крайней мере один год имеющийся менструальный цикл) в возрасте 10-17 лет 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 холестериноразнижувальную 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» и «Особенности применения»). Подбор дозы следует проводить с интервалами в 4 недели или больше. Опыт применения препарата у детей 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 симвастатина для пациентов в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперлипидемией оценивали в контролируемом клиническом исследовании с участием мальчиков возрастной стадии Таннера II и подростков девушек, у которых не менее 1 года назад начались менструации. Профиль побочных эффектов у пациентов, принимавших симвастатин, был подобен таковому у пациентов, принимавших плацебо. Дозы более 40 мг не исследовали в этой группе пациентов. В исследовании не было зафиксировано влияние симвастатина на рост и половое развитие подростков, а также на продолжительность менструального цикла у девушек (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Побочные эффекты»).

Девушки должны быть проинформированы о необходимости контрацепции при применении симвастатина (см. Разделы «Противопоказания», «Применение в период беременности и кормления грудью»).

Применение симвастатина не исследовалась у пациентов в возрасте до 10 лет, а также у девушек, у которых еще не начались менструации.

Влияние длительного применения на физическое, интеллектуальное и половое развитие неизвестно.

## **Передозировка**

На данное время известно о нескольких случаях передозировки, максимальная принятая доза составляла 3,6 г при этом у одного из пациентов не выявлено специфических симптомов. Все пациенты выздоровели без осложнений. В случае передозировки необходимо проводить симптоматические и поддерживающие меры, поскольку специфического лечения нет.

## **Побочные реакции**

Частота нижеприведенных побочных явлений, 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 (см. «Фармакологические»). В

HPS отмечались только серьезные побочные явления, а также миалгия, повышение трансаминаз сыворотки и КФК. В 4S записывались все указанные ниже побочные явления. 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 явления классифицировались как редкие.

В процессе исследования HPS (см. Раздел «Фармакологические») с участием 20 536 пациентов, принимавших 40 мг/сут симвастатина (n = 10269) или плацебо (n = 10267), профили безопасности были сопоставимы у пациентов, принимавших симвастатин, и пациентов, принимавших плацебо в среднем в течение 5 лет исследования. Уровни прекращения участия за побочных эффектов были сопоставимыми (4,8% у пациентов, принимавших симвастатин 40 мг, и 5,1% у пациентов, принимавших плацебо). Частота миопатии составляла <0,1% у пациентов, принимавших симвастатин. Повышение трансаминаз (> 3 раз 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.

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

Со стороны крови и лимфатической системы. Редко анемия.

Со стороны иммунной системы. Очень редко анафилаксия.

Со стороны психики. Очень редко бессонница. Неизвестно: депрессия.

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

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

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

Со стороны печени и желчевыводящих путей. Редко гепатит/желтуха. Очень редко летальная и нелетальная печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожных тканей. Редко: сыпь, зуд, алопеция. Очень редко лихеноидный лекарственный сыпь.

Со стороны костно-мышечного аппарата и соединительной ткани. Редко миопатия \* (включая миозит), рабдомиолиз с почечной недостаточностью или без нее, миалгия, мышечные спазмы, судороги, миозиты, полимиозит. Очень редко: разрыв мышц.

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

Неизвестно: тендинопатия, иногда затруднена разрывами, (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 крови, 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 »).

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез. Очень редко гинекомастия. Неизвестно: эректильная дисфункция.

Со стороны зрения. Редко затуманенное зрение, нарушение зрения.

Общие расстройства и нарушения в месте введения. Редко астения. Изредка сообщали о случаях выраженного синдрома гиперчувствительности, включавший некоторые из таких проявлений: ангионевротический отек, волчаночноподобный синдром, ревматическая полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, эозинофилия, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), артрит и артралгия, крапивница, фотосенсибилизация, лихорадка, приливы, одышка и слабость.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований.

Редко: повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови (АлАТ, АсАТ, γ-глутамилтранспептидазы) (см. Раздел «Особенности применения. Влияние на печень»), повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение уровня сывороточной КФК (см. Раздел «Особенности применения»).

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

Были сообщения о нарушении когнитивной функции (например, потеря памяти, забывчивость, нарушение памяти, спутанность сознания), связанные с

применением статинов, включая симвастатин. В целом случаи были несерьезными и обратными после прекращения приема статина; время до начала появления симптомов (от одного дня до нескольких лет) и исчезновения симптомов (в среднем 3 недели) был разным.

Дополнительные побочные эффекты, которые наблюдались после приема некоторых статинов:

- нарушение сна, в том числе бессонница и ночные кошмары;
- половая дисфункция;
- сахарный диабет: частота зависит от наличия/отсутствия факторов риска (уровень глюкозы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 7 таблеток в блистере, по 4 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

КРКА, д.д., Ново место, Словения/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

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

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

### **Источник инструкции**

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