МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вазилип®

Vasilip®

МИНЗДРАВ РОССИИ
Л NO11803/01-27 07 17
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Вазилип®

Международное непатентованное наименование: симвастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

<u>При производстве на АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения и ООО «КРКА-РУС», Россия:</u>

1 таблетка 10 мг/20 мг/40 мг содержит:

<u>Ядро</u>

Активное вещество: симвастатин 10,00 мг/20,00 мг/40,00 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный, бутилгидроксианизол, лимонная кислота, безводная, аскорбиновая кислота, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат

<u>Оболочка (пленочная)</u>

гипромеллоза, тальк, пропиленгликоль, титана диоксид

<u>При производстве на ООО «КРКА-РУС», Россия:</u>

1 таблетка 10 мг/20 мг/40 мг содержит:

<u>Ядро</u>

Активное вещество

Вазилип полуфабрикат-гранулы 89,50 мг/179,00 мг/358,00 мг, что соответствует симвастатину 10,00 мг/20,00 мг/40,00 мг

[*Активное вещество таблеточной массы-гранул*

симвастатин 10,00 мг/20,00 мг/40,00 мг

Вспомогательные вещества таблеточной массы-гранул

лактозы моногидрат, крахмал прежелатинизированный, бутилгидроксианизол, лимонная кислота, безводная, аскорбиновая кислота]

Вспомогательные вещества:

крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат

Оболочка (пленочная)

гипромеллоза, тальк, пропиленгликоль, титана диоксид

Описание

Таблетки 10 мг и 20 мг: Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с фаской.

Таблетки 40 мг: Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с фаской и риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство – ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор

Код АТХ: C10AA01

Фармакологические свойства

Препарат Вазилип® (симвастатин) представляет собой гиполипидемический препарат, получаемый синтетическим путем из продукта ферментации *Aspergillus terreus.*

Фармакодинамика

После приема внутрь симвастатин, являющийся неактивным лактоном, подвергается гидролизу в печени с образованием соответствующей формы β-гидроксикислоты симвастатина, являющейся основным метаболитом и обладающей высокой ингибирующей активностью в отношении ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А)-редуктазы, фермента, катализирующего начальную и наиболее значимую стадию биосинтеза холестерина. Доказана эффективность симвастатина в отношении снижения концентрации общего холестерина (ОХс) в плазме крови, холестерина липопротеинов низкой плотности (Хс ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (Хс ЛПОНП), а также повышения концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (Хс ЛПВП) в плазме крови у пациентов с гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией или смешанной гиперлипидемией в тех случаях, когда повышенная концентрация Хс в плазме крови является фактором риска и назначение одной диеты недостаточно. Заметный терапевтический эффект наблюдается в течение 2-х недель приема симвастатина,

максимальный терапевтический эффект – в течение 4-6 недель после начала лечения. Эффект сохраняется при продолжении терапии. При прекращении приема симвастатина концентрация Хс в плазме крови возвращается к исходному значению, наблюдавшемуся до начала лечения.

Активный метаболит симвастатина является специфическим ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, катализирующего реакцию образования мевалоната из ГМГ-КоА. Несмотря на это, прием препарата Вазилип® в терапевтических дозах не приводит к полному ингибированию ГМГ-КоА-редуктазы, что позволяет сохранить выработку биологически необходимого количества мевалоната. Поскольку ранним этапом биосинтеза Хс является конверсия ГМГ-КоА в мевалонат, считается, что применение препарата Вазилип® не должно вызывать накопления в организме потенциально токсичных стеролов. Кроме того, ГМГ-КоА быстро метаболизируется обратно до ацетил-КоА, который участвует во многих процессах биосинтеза в организме.

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

Симвастатин снижает как повышенную, так и нормальную концентрацию Хс ЛПНП в плазме крови. ЛПНП образуются из липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Катаболизм ЛПНП преимущественно осуществляется с помощью высокоаффинного ЛПНП-рецептора. Механизм снижения концентрации Хс ЛПНП в плазме крови после приема симвастатина может быть обусловлен как снижением концентрации Хс ЛПОНП в плазме крови, так и активацией ЛПНП-рецепторов, что приводит к уменьшению образования и усилению катаболизма Хс ЛПНП. При терапии симвастатином также существенно снижается концентрация аполипопротеина В (апо В) в плазме крови. Поскольку каждая частица ЛПНП содержит одну молекулу апо В, а в других липопротеинах обнаружены малые количества апо В, можно предположить, что симвастатин не только вызывает потерю Хс в частицах ЛПНП, но и снижает концентрацию циркулирующих частиц ЛПНП в плазме крови.

Кроме того, симвастатин повышает концентрацию Хс ЛПВП и снижает концентрацию ТГ в плазме крови. В результате этих изменений отношения ОХс/Хс ЛПВП и Хс ЛПНП/Хс ЛПВП снижаются.

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и исходной концентрацией ОХс 212-309 мг/дл (5,5-8,0 ммоль/л) симвастатин снижает риск общей смертности, смертности от ИБС, частоту нефатальных подтвержденных инфарктов миокарда. Симвастатин также

снижает риск необходимости проведения хирургических вмешательств по восстановлению коронарного кровотока (аортокоронарное шунтирование или чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика). У пациентов с сахарным диабетом снижается риск возникновения основных коронарных осложнений. Более того, симвастатин значительно снижает риск возникновения фатальных и нефатальных нарушений мозгового кровообращения (инсультов и преходящих нарушений мозгового кровообращения).

Доказана эффективность терапии симвастатином у пациентов с гиперлипидемией или без нее, находящихся в группе высокого риска развития ИБС в связи с сопутствующим сахарным диабетом, инсультом в анамнезе и другими сосудистыми заболеваниями. Симвастатин в дозе 40 мг в сутки снижает общую смертность, риск смерти, связанной с ИБС, риск возникновения основных коронарных осложнений (включая нефатальный инфаркт миокарда или смерть, связанную с ИБС), необходимость хирургических вмешательств по восстановлению коронарного кровотока (включая аортокоронарное шунтирование и чрескожную транслюминальную ангиопластику), а также периферического кровотока и других видов некоронарной реваскуляризации, риск развития инсульта. Снижается частота госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Риск развития основных коронарных и сосудистых осложнений снижается у пациентов с или без ИБС, включая пациентов с сахарным диабетом, заболеваниями периферических сосудов или цереброваскулярной патологией. У пациентов с сахарным диабетом симвастатин снижает риск развития серьезных сосудистых осложнений, в том числе необходимость проведения хирургических вмешательств по восстановлению периферического кровотока, ампутации нижних конечностей, а также возникновение трофических язв.

Симвастатин (по данным коронарной ангиографии) замедляет прогрессирование коронарного атеросклероза и появление как новых участков атеросклероза, так и новых тотальных окклюзий, тогда как у пациентов, получавших стандартную терапию, наблюдалось неуклонное прогрессирование атеросклеротических повреждений коронарных артерий.

Фармакокинетика

Метаболизм

Симвастатин является неактивным лактоном, который быстро гидролизуется, превращаясь в β-гидроксикислоту симвастатина (L-654.969), мощный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Основными метаболитами симвастатина в плазме крови являются β-гидроксикислота симвастатина (L-654.969) и его 6`-гидрокси, 6`-гидроксиметил и 6`-

экзометилен производные. Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы является критерием количественной оценки всех фармакокинетических исследований β-гидроксикислых метаболитов (активных ингибиторов), а также активных и латентных ингибиторов (всех ингибиторов), образующихся в результате гидролиза. Оба типа метаболитов определяются в плазме крови при приеме внутрь симвастатина.

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

Всасывание

Всасыванию подвергается около 85 % принятой внутрь дозы симвастатина.

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

Распределение

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

Концентрация активного метаболита симвастатина L-654.969 в системном кровотоке составляет менее 5 % от принятой внутрь дозы, 95 % от этого количества находится в связанном с белками плазмы крови состоянии.

Результатом активного метаболизма симвастатина в печени (более 60 % у мужчин) является его низкая концентрация в общем кровотоке.

Возможность проникновения симвастатина через гематоэнцефалический барьер и гематоплацентарный барьер не изучена.

Выведение

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

При приеме 100 мг симвастатина (5 капсул по 20 мг) ^{14}C меченый симвастатин накапливается в плазме крови, моче и каловых массах. Около 60 % принятой дозы

меченого симвастатина определялось в каловых массах и около 13 % – в моче. Меченый симвастатин в каловых массах был представлен продуктами метаболизма симвастатина, выделившимися с желчью, и неабсорбировавшимся меченым симвастатином. Менее 0,5 % принятой дозы меченого симвастатина было обнаружено в моче в виде активных метаболитов симвастатина. В плазме крови 14 % AUC было обусловлено активными ингибиторами и 28 % – всеми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Последнее указывает на то, что в основном продукты метаболизма симвастатина являются неактивными или слабыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Не наблюдается существенного отклонения линейности AUC в общем кровотоке с увеличением дозы в диапазоне доз от 5 до 120 мг. Фармакокинетические показатели при однократном и многократном приеме внутрь симвастатина показали, что симвастатин не накапливается в тканях при многократном приеме внутрь.

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

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

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

При одновременном применении с дилтиаземом наблюдается увеличение AUC β-гидроксикислоты симвастатина в 2,7 раза, предположительно за счет ингибирования изофермента CYP3A4 (см. раздел «Особые указания»). При одновременном применении с амлодипином наблюдается увеличение AUC β-гидроксикислоты симвастатина в 1,6 раза (см. раздел «Особые указания»).

При одновременном применении однократной дозы 2 г никотиновой кислоты замедленного высвобождения и симвастатина 20 мг наблюдается незначительное увеличение AUC симвастатина и β-гидроксикислоты симвастатина и C_{max} β-гидроксикислоты симвастатина в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).

Конкретные пути метаболизма фузидовой кислоты в печени неизвестны, однако можно предположить о наличии взаимодействия между фузидовой кислотой и статинами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (см. раздел «Особые указания»).
Риск развития миопатии увеличивается при повышении концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут повышать концентрацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и приводить к увеличению риска развития миопатии (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).

Показания к применению

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) или с высоким риском ИБС

У пациентов с высоким риском развития ИБС (при наличии гиперлипидемии или без нее), например, у пациентов с сахарным диабетом, у пациентов с инсультом или другими цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, у пациентов с заболеваниями периферических сосудов или у пациентов с ИБС или предрасположенностью к ИБС препарат Вазилип® показан для:

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

Гиперлипидемия

- Как дополнение к диете, когда применение только диеты и других немедикаментозных методов лечения у пациентов с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона), или смешанной

гиперхолестеринемией (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона) недостаточно для:

- снижения повышенной концентрации ОХс, Хс ЛПНП, ТГ, аполипопротеина В (апо В) в плазме крови;
- повышения концентрации Хс ЛПВП в плазме крови;
- снижения соотношения Хс ЛПНП/Хс ЛПВП и ОХс/Хс ЛПВП в плазме крови.

- Гипертриглицеридемия (гиперлипидемия IV типа по классификации Фредриксона).
- Дополнение к диете и другим способам лечения пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией для снижения повышенной концентрации ОХс, Хс ЛПНП и апо В.
- Первичная дисбеталипопротеинемия (гиперлипидемия III типа по классификации Фредриксона).

Применение у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

- Применение препарата одновременно с диетой показано для снижения повышенной концентрации ОХс, Хс ЛПНП, ТГ, апо В в плазме крови у юношей 10-17 лет и у девушек 10-17 лет не менее чем через 1 год после менархе (первое менструальное кровотечение) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, к другим препаратам статинового ряда в анамнезе.
- Заболевание печени в активной фазе или стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясной этиологии.
- Беременность или период грудного вскармливания.
- Применение у женщин, планирующих беременность, и женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, не применяющих надежные методы контрацепции.
- Возраст до 18 лет (за исключением детей и подростков 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией) (см. раздел «Показания к применению»).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, ингибиторами ВИЧ-протеазы, боцепревиром, телапревиром, эритромицином, кларитромицином,

телитромицином, нефазодоном и препаратами, содержащими кобицистат) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

- Одновременное применение с гемфиброзилом, циклоспорином или даназолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

С осторожностью

Пациенты, перенесшие рабдомиолиз во время терапии препаратом Вазилип®, с осложненным анамнезом (нарушение функции почек, как правило, вследствие сахарного диабета) требуют более тщательного наблюдения, и терапия симвастатином должна быть временно прекращена у таких пациентов за несколько дней до выполнения больших хирургических вмешательств, а также в послеоперационном периоде; у пациентов с устойчивой повышенной активностью сывороточных трансаминаз (превышающей в 3 раза верхнюю границу нормы [ВГН]) препарат следует отменить; при тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) следует тщательно взвесить целесообразность назначения препарата в дозах > 10 мг в сутки и, в случае необходимости, следует назначать их с осторожностью; при злоупотреблении алкоголем до начала лечения; при одновременном применении с фибратами, кроме гемфиброзила (см. раздел «Противопоказания») или фенофибрата, амиодароном, блокаторами «медленных» кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем или амлодипин), ломитапидом, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, дронедарон, ранолазин), фузидовой кислотой, никотиновой кислотой (в липидснижающих дозах не менее 1 г/сут), ингибиторами транспортного белка OATP1B1, колхицином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») возрастает риск развития миопатии и рабдомиолиза, пациенты пожилого возраста (старше 65 лет) (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Вазилип® противопоказан беременным. Так как безопасность для беременных не доказана и нет данных, что лечение препаратом во время беременности приносит очевидную пользу, прием препарата следует немедленно прекратить при наступлении беременности. Препарат Вазилип® следует назначать женщинам детородного возраста только в тех случаях, когда вероятность беременности очень мала. Применение препарата Вазилип® во время беременности может снизить концентрацию мевалоната (предшественник в биосинтезе холестерина) у плода. Атеросклероз является хроническим заболеванием и обычно прекращение приема гиполипидемических препаратов во время

беременности оказывает незначительное влияние на долгосрочные риски, связанные с первичной гиперхолестеринемией. В связи с этим препарат Вазилип® не должен применяться у женщин, которые беременны, пытаются забеременеть или подозревают, что они беременны. Лечение препаратом Вазилип® должно быть приостановлено на весь срок беременности или пока беременность не диагностирована, а сама женщина предупреждена о возможной опасности для плода (см. раздел «Противопоказания»).

Данные о выделении симвастатина и его метаболитов с грудным молоком отсутствуют. При необходимости назначения препарата Вазилип® женщине в период грудного вскармливания следует учитывать, что многие лекарственные препараты выделяются с грудным молоком, и имеется угроза развития серьезных неблагоприятных реакций. Вследствие этого при кормлении грудью прием препарата Вазилип® следует прекратить.

Способ применения и дозы

До начала лечения препаратом Вазилип® пациенту следует назначить стандартную гипохолестериновую диету, которая должна соблюдаться в течение всего курса лечения.

Рекомендуемые дозы препарата Вазилип® – от 5 до 80 мг в сутки. Препарат следует принимать 1 раз в сутки вечером. При необходимости дозу препарата увеличивают с интервалами не менее чем в 4 недели максимум до 80 мг 1 раз в сутки вечером. Дозу 80 мг в сутки рекомендуется назначать только пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, если лечение препаратом в более низких дозах не позволило достичь целевых уровней липидов, а предполагаемая польза терапии превышает возможный риск (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с ИБС или высоким риском развития ИБС

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

Пациенты с гиперлипидемией, не имеющие вышеперечисленных факторов риска

Стандартная начальная доза препарата Вазилип® составляет 20 мг 1 раз в сутки вечером. Для пациентов, которым необходимо значительное (более 45 %) снижение концентрации Хс ЛПНП, начальная доза может составлять 40 мг 1 раз в сутки вечером. Пациентам с легкой или умеренной гиперхолестеринемией терапию препаратом Вазилип® можно назначать в начальной дозе 10 мг 1 раз в сутки. В случае необходимости подбор доз

следует проводить в соответствии с вышеуказанной схемой (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией

Препарат Вазилип® рекомендован в дозе 40 мг в сутки, принимаемой однократно вечером. Дозу 80 мг в сутки рекомендуется назначать только в случае, если предполагаемая польза терапии превышает возможный риск (см. раздел «Особые указания»). У таких пациентов препарат Вазилип® применяют в комбинации с другими методами гиполипидемического лечения (например, ЛПНП-аферез) или без подобного лечения, если оно недоступно.

Для пациентов, принимающих ломитапид одновременно с препаратом Вазилип®, суточная доза препарата Вазилип® не должна превышать 40 мг (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Сопутствующая терапия

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

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

Для пациентов, принимающих амиодарон, верапамил, дилтиазем, амлодипин или препараты, содержащие элбасвир и гразопревир, одновременно с препаратом Вазилип®, суточная доза препарата Вазилип® не должна превышать 20 мг (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

У пациентов, принимающих препарат Вазилип® одновременно с дронедароном, суточная доза препарата Вазилип® не должна превышать 10 мг.

Нарушение функции почек

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

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

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг в сутки вечером. Рекомендуемый режим дозирования составляет 10-40 мг в сутки, максимальная рекомендуемая доза препарата

Вазилип® составляет 40 мг в сутки. Подбор доз проводится индивидуально в соответствии с целями терапии.

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов, рекомендуемая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ):

очень часто	≥ 1/10
часто	от ≥ 1/100 до < 1/10
нечасто	от ≥ 1/1000 до < 1/100
редко	от ≥ 1/10000 до < 1/1000
очень редко	< 1/10000
частота неизвестна	не может быть оценена на основе имеющихся данных.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко: анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы:

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

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

Нарушения со стороны психики:

частота неизвестна: депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы:

редко: головокружение, периферическая нейропатия, парестезия;

очень редко: бессонница;

частота неизвестна: нарушения сна, включая «кошмарные» сновидения.

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

частота неизвестна: интерстициальное заболевание легких (особенно при длительном применении).

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

редко: диспепсия, тошнота, рвота, диарея, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

редко: гепатит/желтуха;

очень редко: фатальная и нефатальная печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

редко: кожная сыпь, кожный зуд, алопеция.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

редко: миалгия, судороги мышц, рабдомиолиз;

частота неизвестна: тендинопатии, возможно с разрывом сухожилий.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

частота неизвестна: сексуальная дисфункция, гинекомастия.

Лабораторные и инструментальные данные:

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

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

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

Дети и подростки (10-17 лет)

Согласно исследованию продолжительностью 1 год у детей и подростков (мальчики в стадии Теннера II и выше и девочки, по меньшей мере, через год после первой

менструации) в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (n=175), профиль безопасности и переносимости лечения в группе, принимавшей симвастатин, был аналогичен профилю группы, применяющей плацебо. Долговременное воздействие на физическое, интеллектуальное и половое развитие неизвестно. В настоящее время нет достаточных данных по безопасности.

Передозировка

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказанные комбинации лекарственных средств

Противопоказана сопутствующая терапия следующими лекарственными средствами.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4

Симвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4, но не ингибирует активность этого изофермента. Это позволяет предположить, что прием симвастатина не оказывает влияния на концентрацию в плазме крови лекарственных средств, метаболизирующихся под действием изофермента CYP3A4. Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 увеличивают риск развития миопатии за счет снижения скорости выведения симвастатина. Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, итраконазола, кетоконазола, позаконазола, вориконазола, эритромицина, кларитромицина, телитромицина, ингибиторов ВИЧ-протеазы, боцепревира, телапревира, нефазодона, препаратов, содержащих кобицистат) и симвастатина противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Гемфиброзил, циклоспорин или даназол (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»)

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Другие фибраты

Риск развития миопатии увеличивается при одновременном применении симвастатина с гемфиброзилом (см. раздел «Противопоказания») и другими фибратами (кроме фенофибрата). Данные гиполипидемические средства способны вызвать миопатию в монотерапии. При одновременном применении симвастатина с фенофибратом риск

развития миопатии не превышал сумму рисков при монотерапии каждым препаратом (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Амиодарон

Риск развития миопатии/рабдомиолиза повышается при одновременном применении амиодарона с симвастатином. В исследовании частота развития миопатии у пациентов, принимавших одновременно симвастатин в дозе 80 мг и амиодарон, составила 6 % (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов

Риск развития миопатии/рабдомиолиза повышается при одновременном применении верапамила, дилтиазема или амлодипина с симвастатином (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Ломитапид

Риск развития миопатии/рабдомиолиза может повышаться при одновременном применении ломитапида с симвастатином (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, дронедарон)

При одновременном применении препаратов, обладающих умеренной ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4, и симвастатина, особенно в более высоких дозах, может повыситься риск развития миопатии (см. раздел «Особые указания»). При одновременном применении препарата Вазилип® и умеренных ингибиторов изоферментов CYP3A4 может потребоваться снижение дозы препарата Вазилип®.

Ранолазин (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4)

При одновременном применении ранолазина и симвастатина может повыситься риск развития миопатии (см. раздел «Особые указания»). При одновременном применении препарата Вазилип® и ранолазина может потребоваться снижение дозы препарата Вазилип®.

Ингибиторы транспортного белка OATP1B1

Гидроксикислота симвастатина является субстратом транспортного белка OATP1B1. Одновременное применение ингибиторов транспортного белка OATP1B1 и симвастатина может привести к увеличению плазменной концентрации гидроксикислоты симвастатина и повышению риска развития миопатии (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Ингибиторы белка устойчивости рака молочной железы (BCRP)

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

Фузидовая кислота

При одновременном применении фузидовой кислоты и симвастатина может повыситься риск развития миопатии (см. раздел «Особые указания»).

Никотиновая кислота (не менее 1 г/сут)

При одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут) описаны случаи развития миопатии/рабдомиолиза (см. раздел «Особые указания»).

Колхицин

При одновременном применении колхицина и симвастатина у пациентов с почечной недостаточностью описаны случаи развития миопатии и рабдомиолиза. При комбинированной терапии данными препаратами такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Непрямые антикоагулянты (производные кумарина)

Симвастатин в дозе 20-40 мг в сутки потенцирует эффект кумариновых антикоагулянтов: протромбиновое время, определенное как международное нормализованное отношение (МНО), возрастает от исходного уровня 1,7 до 1,8 у здоровых добровольцев и от 2,6 до 3,4 у пациентов с гиперхолестеринемией. У пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты, протромбиновое время должно определяться до начала терапии симвастатином, а также достаточно часто в начальный период лечения для исключения значительных изменений этого показателя. Как только достигается стабильный показатель МНО, его дальнейшее определение следует проводить с интервалами, рекомендуемыми для контроля пациентов, получающих терапию антикоагулянтами. При изменении дозы симвастатина или после его отмены также рекомендуется регулярное измерение протромбинового времени. У пациентов, не принимавших антикоагулянты, терапия симвастатином не была связана с возникновением кровотечений или изменениями протромбинового времени.

Другие виды взаимодействия

Сок грейпфрута содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4 и могут повысить концентрацию в плазме крови препаратов,

метаболизирующихся изоферментом CYP3A4. При употреблении сока в обычном количестве (1 стакан 250 мл в сутки) этот эффект минимальный (наблюдается увеличение активности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на 13 % при оценке по значению AUC) и не имеет клинического значения. Однако употребление сока грейпфрута в больших объемах значительно повышает активность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. В связи с этим необходимо избегать употребления сока грейпфрута при терапии симвастатином (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

Миопатия/Рабдомиолиз

Симвастатин, как и другие статины, может вызывать миопатию, которая проявляется в виде мышечной боли, болезненности или слабости и сопровождается повышением активности КФК (более чем в 10 раз выше ВГН) в плазме крови. Миопатия может проявляться в форме рабдомиолиза, иногда сопровождающегося вторичной острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией. В редких случаях наблюдался летальный исход. Риск развития миопатии увеличивается при повышении концентрации в плазме крови веществ, обладающих ингибирующим действием в отношении ГМГ-КоА-редуктазы. Факторы риска развития миопатии включают пожилой возраст (65 лет и старше), женский пол, неконтролируемый гипотиреоз и нарушение функции почек.

Как и при лечении другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, риск развития миопатии/рабдомиолиза зависит от дозы. У пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе при приеме симвастатина в дозе 80 мг в сутки частота развития миопатии составляет примерно 1,0 %, а у пациентов, принимавших симвастатин в дозе 20 мг в сутки – 0,02 %. Примерно половина случаев развития миопатии регистрируется в течение первого года лечения. Частота развития миопатии в течение каждого следующего года лечения составляет примерно 0,1 %.

У пациентов, принимающих симвастатин в дозе 80 мг в сутки, риск развития миопатии выше, чем при применении других статинов, вызывающих сопоставимое снижение концентрации Хс ЛПНП. Следовательно, препарат Вазилип® в дозе 80 мг в сутки следует назначать только пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, у которых терапия препаратом в более низких дозах не позволила достичь желаемого терапевтического эффекта, а предполагаемая польза лечения превосходит возможный риск. Если пациенту, принимающему препарат Вазилип® в дозе 80 мг, требуется лечение другим препаратом, который может взаимодействовать с симвастатином, то необходимо

снизить дозу препарата Вазилип® или назначить другой статин, обладающий меньшим потенциалом к возможному лекарственному взаимодействию (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы»).

Все пациенты, которые начинают терапию препаратом Вазилип®, а также пациенты, которым необходимо увеличить дозу, должны быть предупреждены о возможности возникновения миопатии и проинформированы о необходимости незамедлительного обращения к врачу в случае возникновения любых необъяснимых мышечных болей, болезненности в мышцах или мышечной слабости. Терапия препаратом Вазилип® должна быть немедленно прекращена, если миопатия подозревается или диагностирована. Наличие вышеперечисленных симптомов и/или более чем 10-кратное по сравнению с ВГН повышение активности КФК в плазме крови указывают на наличие миопатии. В большинстве случаев после немедленного прекращения приема симвастатина симптомы миопатии разрешаются, а активность КФК в плазме крови снижается. У пациентов, начинающих принимать препарат Вазилип® или переходящих на повышенные дозы препарата, целесообразно периодическое определение активности КФК в плазме крови, однако нет гарантий, что такой мониторинг способен предотвратить развитие миопатии.

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

Терапия препаратом Вазилип® должна быть временно прекращена за несколько дней до выполнения больших хирургических вмешательств, а также в послеоперационном периоде.

У пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний при применении симвастатина в дозе 40 мг 1 раз в сутки частота развития миопатии была несколько выше среди пациентов китайской национальности. Необходимо соблюдать осторожность при назначении симвастатина пациентам монголоидной расы, в частности назначать его в низких дозах.

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

Противопоказанные комбинации лекарственных средств

- *Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4*

  Сопутствующая терапия мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 в терапевтических дозах (например, итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, ингибиторами протеазы ВИЧ, боцепревиром, телапревиром, нефазодоном или препаратами,

содержащими кобицистат) противопоказана. Если избежать кратковременного применения мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 нельзя, терапию препаратом Вазилип® следует прервать на период их применения (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

- *Гемфиброзил, циклоспорин или даназол*

  Одновременное применение этих препаратов с препаратом Вазилип® противопоказано (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

Другие лекарственные средства

- *Другие фибраты*

  У пациентов, принимающих фибраты, кроме гемфиброзила (см. раздел «Противопоказания») или фенофибрата, доза симвастатина не должна превышать 10 мг в сутки. При одновременном применении симвастатина и фенофибрата риск развития миопатии не превышает сумму рисков при лечении каждым препаратом по отдельности. Назначать фенофибрат одновременно с симвастатином следует осторожно, так как оба препарата могут вызывать развитие миопатии. Присоединение терапии фибратами к терапии симвастатином обычно приводит к небольшому дополнительному снижению концентрации Хс ЛПНП в плазме крови, однако позволяет достичь более выраженного снижения концентрации ТГ и повышения концентрации Хс ЛПВП в плазме крови. Комбинированная терапия фибратами с симвастатином не сопровождается развитием миопатии (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

- *Амиодарон*

  У пациентов, принимающих амиодарон, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

- *Блокаторы «медленных» кальциевых каналов*

  У пациентов, принимающих верапамил, дилтиазем или амлодипин, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

- *Ломитапид*

  У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих ломитапид, доза симвастатина не должна превышать 40 мг в сутки (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

- *Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, дронедарон)*

При одновременном применении препаратов, обладающих умеренной ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4, и симвастатина, особенно в более высоких дозах, может повыситься риск развития миопатии. При одновременном применении симвастатина с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 может потребоваться коррекция дозы симвастатина.

- *Фузидовая кислота*

  Одновременное применение фузидовой кислоты и симвастатина может повысить риск развития миопатии (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»). Не рекомендуется одновременное применение симвастатина и фузидовой кислоты. Если применение системных препаратов фузидовой кислоты считается необходимым, препарат Вазилип® должен быть отменен на период проведения данной терапии. В исключительных случаях, когда необходима длительная терапия системными препаратами фузидовой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций, возможность одновременного применения препарата Вазилип® и фузидовой кислоты должна рассматриваться индивидуально в каждом отдельном случае, и комбинированная терапия должна проводиться под тщательным медицинским наблюдением.

- *Никотиновая кислота (в липиднижающих дозах не менее 1 г/сут)*

  При одновременном применении препарата Вазилип® и никотиновой кислоты в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут) описаны случаи развития миопатии/рабдомиолиза. У пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и хорошо контролируемой концентрацией Хс ЛПНП с применением симвастатина в дозе 40 мг/сут с или без эзетимиба 10 мг/сут отсутствует дополнительный положительный эффект на исходы сердечно-сосудистых заболеваний при одновременном применении никотиновой кислоты в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут). Таким образом, преимущество одновременного применения симвастатина с никотиновой кислотой в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут) должно быть тщательно взвешено относительно потенциальных рисков комбинированной терапии. Частота развития миопатии среди пациентов китайской национальности при приеме симвастатина в дозе 40 мг или симвастатина/эзетимиба в дозе 40 мг/10 мг несколько выше при одновременном применении с ларопипрантом/никотиновой кислотой замедленного высвобождения в дозе 40 мг/2 г. Не рекомендуется одновременное применение симвастатина с никотиновой кислотой в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут) у пациентов монголоидной расы, поскольку частота развития миопатии выше у

пациентов китайской национальности, чем у пациентов других национальностей (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

Влияние на печень

У некоторых взрослых пациентов, принимаюших симвастатин, наблюдается устойчивое повышение активности «печеночных» ферментов (более чем в 3 раза выше ВГН) в плазме крови. При прекращении или прерывании терапии симвастатином активность «печеночных» трансаминаз в плазме крови обычно постепенно возвращается к исходному уровню. Повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови не связано с желтухой или другой клинической симптоматикой. Реакций повышенной чувствительности не выявлено. Некоторые из указанных выше пациентов могли иметь отклонения в результатах функциональных печеночных проб до начала лечения препаратом Вазилип® и/или злоупотреблять алкоголем.

Перед началом лечения, а затем в соответствии с клиническими показаниями всем пациентам рекомендуется проводить исследование функции печени. Пациентам, у которых планируется повысить дозу препарата Вазилип® до 80 мг в сутки, следует проводить дополнительные исследования функции печени прежде, чем перейти к приему указанной дозировки, затем через 3 месяца после начала ее применения и далее регулярно повторять (например, 1 раз в полгода) на протяжении первого года лечения. Особое внимание следует уделять пациентам с повышенной активностью «печеночных» трансаминаз в плазме крови. Этим пациентам необходимо повторить исследования функции печени в ближайшее время и в последующем проводить регулярно до нормализации активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови. В тех случаях, когда активность «печеночных» трансаминаз в плазме крови нарастает, особенно при устойчивом превышении ВГН в 3 раза, препарат следует отменить. Причиной повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме крови может быть повреждение мышц, поэтому рост активности АЛТ и КФК в плазме крови может указывать на развитие миопатии (см. раздел «Особые указания»).

Были получены редкие пострегистрационные сообщения о фатальных и нефатальных случаях развития печеночной недостаточности у пациентов, принимающих статины, в том числе симвастатин. Если при лечении симвастатином развивается тяжелое поражение печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией или желтухой, необходимо незамедлительно прекратить терапию. Если другой причины развития данной патологии не было выявлено, повторное назначение симвастатина противопоказано.

У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, и/или пациентов с нарушением функции печени препарат следует применять с особой осторожностью. Активное заболевание

печени или необъяснимое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови являются противопоказаниями к назначению препарата Вазилип®.

В процессе лечения симвастатином как и при лечении другими гиполипидемическими препаратами, наблюдалось умеренное (превышающее ВГН менее чем в 3 раза) увеличение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови. Эти изменения появлялись вскоре после начала лечения, часто имели преходящий характер, не сопровождались какими-либо симптомами и не требовали прерывания лечения.

Офтальмологическое обследование

Данные современных длительных клинических исследований не содержат информации относительно неблагоприятного воздействия симвастатина на хрусталик глаза человека.

Применение у пациентов пожилого возраста

У пациентов в возрасте старше 65 лет эффективность препарата Вазилип®, оцененная по уровню снижения концентрации ОХс и Хс ЛПНП в плазме крови, была сходной с эффективностью, наблюдавшейся в популяции в целом. Достоверного увеличения частоты нежелательных явлений или изменения лабораторных показателей не наблюдалось. Однако в клиническом исследовании применения препарата Вазилип® в дозе 80 мг в сутки у пациентов старше 65 лет наблюдался повышенный риск развития миопатии по сравнению с пациентами младше 65 лет.

Ингибиторы BCRP

Одновременное применение лекарственных препаратов, которые являются ингибиторами BCRP (например, элбасвира и гразопревира), может привести к повышению концентрации симвастатина в плазме крови и повышению риска развития миопатии; поэтому может потребоваться коррекция дозы симвастатина. Доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки у пациентов, получающих лекарственный препарат Вазилип® одновременно с лекарственными препаратами, содержащими ингибиторы BCRP (например, элбасвир или гразопревир) (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг.

По 7 таблеток в блистер (контурную ячейковую упаковку) из комбинированного материала фольги алюминиевой – ПВХ/ПЭ/ПВДХ (Al/PVC/PE/PVDC) или ПВХ/ПЭ/ПВДХ/ПЭ/ПВХ (Al/PVC/PE/PVDC/PE/PVC).

По 2 или 4 блистера (контурные ячейковые упаковки) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Производство готовой лекарственной формы

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: (495) 994-70-70

Факс: (495) 994-70-78

Первичная упаковка

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: (495) 994-70-70

Факс: (495) 994-70-78

Вторичная/потребительская упаковка

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Тел.: (495) 994-70-70
Факс: (495) 994-70-78

ЗАО «Вектор-Медика», 630559, Россия, Новосибирская обл., Новосибирский район, р. п. Кольцово, корп. 13, корп. 15, корп. 38
Тел./факс: (383) 363-32-96

Производитель (Выпускающий контроль качества)

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Тел.: (495) 994-70-70
Факс: (495) 994-70-78

ЗАО «Вектор-Медика», 630559, Россия, Новосибирская обл., Новосибирский район, р. п. Кольцово, корп. 13, корп. 15, корп. 38
Тел./факс: (383) 363-32-96

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1
Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы И. К. Моногова

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto 9452