МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ЗОКОР®

Регистрационный номер: П N013094/01

Торговое наименование: Зокор®

Международное непатентованное наименование: симвастатин

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Дозировка 10 мг

Действующее вещество: симвастатин 10,00 мг.

Вспомогательные вещества: бутилгидроксианизол 0,02 мг, аскорбиновая кислота 2,50 мг, лактозы моногидрат 70,70 мг, лимонной кислоты моногидрат 1,25 мг, крахмал прежелатинизированный 10,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 5,00 мг, магния стеарат 0,50 мг; *оболочка таблетки:* гипромеллоза 0,764 мг, гипролоза 0,764 мг, титана диоксид 0,694 мг, тальк 0,278 мг, краситель железа оксид красный 0,0038 мг, краситель железа оксид желтый 0,0015 мг

или

Действующее вещество: симвастатина гранулы 99,50 мг (эквивалентно 10,00 мг симвастатина).

Вспомогательные вещества: бутилгидроксианизол* 0,02 мг, аскорбиновая кислота* 2,50 мг, лактозы моногидрат* 70,70 мг, лимонной кислоты моногидрат* 1,25 мг, крахмал прежелатинизированный* 10,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая* 5,00 мг, магния стеарат 0,50 мг; *оболочка таблетки:* гипромеллоза 0,764 мг, гипролоза 0,764 мг, титана диоксид 0,694 мг, тальк 0,278 мг, краситель железа оксид красный 0,0038 мг, краситель железа оксид желтый 0,0015 мг.

Дозировка 20 мг

Действующее вещество: симвастатин 20,00 мг.

Вспомогательные вещества: бутилгидроксианизол 0,04 мг, аскорбиновая кислота 5,00 мг, лактозы моногидрат 141,50 мг, лимонной кислоты моногидрат 2,50 мг, крахмал прежелатинизированный 20,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 10,00 мг, магния стеарат 1,00 мг; *оболочка таблетки:* гипромеллоза 1,65 мг, гипролоза 1,65 мг, титана

114279

диоксид 1,50 мг, тальк 0,60 мг, краситель железа оксид красный 0,023 мг, краситель железа оксид желтый 0,092 мг

или

Действующее вещество: симвастатина гранулы 199,00 мг (эквивалентно 20,00 мг симвастатина).

Вспомогательные вещества: бутилгидроксианизол* 0,04 мг, аскорбиновая кислота* 5,00 мг, лактозы моногидрат* 141,50 мг, лимонной кислоты моногидрат* 2,50 мг, крахмал прежелатинизированный* 20,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая* 10,00 мг, магния стеарат 1,00 мг; *оболочка таблетки:* гипромеллоза 1,65 мг, гипролоза 1,65 мг, титана диоксид 1,50 мг, тальк 0,60 мг, краситель железа оксид красный 0,023 мг, краситель железа оксид желтый 0,092 мг.

**вспомогательное вещество входит в состав симвастатина гранул*

Описание

Таблетки 10 мг

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой, светло-розового цвета, с гравировкой «MSD 735» на одной стороне и гладкие с другой стороны.

Таблетки 20 мг

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой, желто-коричневого цвета, с гравировкой «MSD 740» на одной стороне и гладкие с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемическое средство — ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор.

Код АТХ: C10AA01

Фармакологические свойства

Препарат Зокор® (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. Клинические исследования показали эффективность препарата Зокор® в отношении снижения концентрации общего холестерина (ОХС) в плазме крови, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и

114279

холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), а также повышения концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у пациентов с гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией или смешанной гиперлипидемией в тех случаях, когда повышенная концентрация холестерина является фактором риска и назначение одной диеты недостаточно. Заметный терапевтический эффект наблюдается в течение 2 недель приема препарата, максимальный терапевтический эффект — в течение 4–6 недель после начала лечения. Эффект сохраняется при продолжении терапии. При прекращении приема симвастатина концентрация холестерина 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 Зокор® в терапевтических дозах не приводит к полному ингибированию ГМГ-КоА-редуктазы, что позволяет сохранить выработку биологически необходимого количества мевалоната. Поскольку ранним этапом биосинтеза холестерина является конверсия ГМГ-КоА в мевалонат, считается, что применение препарата Зокор® 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 холестерин является предшественником всех стероидных гормонов, не наблюдалось клинического влияния симвастатина на стероидогенез. Поскольку симвастатин не вызвал повышения литогенности желчи, маловероятно его влияние на увеличение частоты заболеваемости желчнокаменной болезнью.

Симвастатин снижает как повышенную, так и нормальную концентрацию ХС ЛПНП. ЛПНП образуются из липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Катаболизм ЛПНП преимущественно осуществляется с помощью высокоаффинного ЛПНП-рецептора. Механизм снижения концентрации ХС ЛПНП после приема симвастатина может быть обусловлен как снижением концентрации ХС ЛПОНП, 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). 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 холестерина в частицах ЛПНП, но и снижает концентрацию циркулирующих частиц ЛПНП. Кроме того, симвастатин

114279

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.

В скандинавском исследовании влияния симвастатина на выживаемость (4S) воздействие терапии препаратом Зокор® на общую смертность (медиана времени участия пациентов 5,4 года) оценивалось на 4444 пациентах с ишемической болезнью сердца (ИБС). Препарат Зокор® снижал риск общей смертности, смертности от ИБС и частоту нефатальных подтвержденных инфарктов миокарда. Препарат Зокор® также снижал риск необходимости проведения хирургических вмешательств по восстановлению коронарного кровотока (аортокоронарное шунтирование или чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика). У пациентов с сахарным диабетом риск возникновения основных коронарных осложнений был также снижен. Более того, препарат Зокор® значительно снижал риск возникновения фатальных и нефатальных нарушений мозгового кровообращения (инсультов и преходящих нарушений мозгового кровообращения).

В 5-летнем исследовании защиты сердца (HPS) эффективность терапии препаратом Зокор® была продемонстрирована у 20536 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.

В данном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании препарат Зокор® в дозе 40 мг в сутки в сравнении с плацебо снижал 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. Препарат Зокор® снижал риск развития инсульта, а также риск госпитализации по поводу стенокардии. Риск развития основных коронарных и сосудистых осложнений снижался у пациентов с или без ИБС, включая пациентов с сахарным диабетом, заболеваниями периферических сосудов или цереброваскулярной патологией. У пациентов с сахарным диабетом симвастатин снижал риск развития серьезных сосудистых осложнений, в том числе необходимость проведения хирургических вмешательств по восстановлению периферического кровотока, ампутации нижних конечностей, а также возникновение трофических язв.

В другом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании с участием 404 пациентов симвастатин (по данным коронарной ангиографии с использованием

114279

количественной оценки коронарного кровотока) замедлял 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.

Анализ подгрупп из двух исследований, в которые было включено 147 пациентов с гипертриглицеридемией (гиперлипидемия IV типа по классификации Фредриксона), показал, что симвастатин в дозе от 20 до 80 мг в сутки снижал концентрацию ТГ, ХС ЛПНП, холестерин не липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПВП, рассчитывается как разность между концентрацией ОХС и концентрацией ХС ЛПВП) и повышал ХС ЛПВП.

Анализ другой подгруппы из 7 пациентов с дисбеталипопротеинемией (гиперлипидемия III типа по классификации Фредриксона) симвастатин в дозе 80 мг в сутки снижал концентрацию ХС ЛПНП, включая липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), а также концентрацию ХС ЛПОНП и ЛППП.

Фармакокинетика

Метаболизм

Симвастатин является неактивным лактоном, который быстро гидролизуется, превращаясь в β-гидроксикислоту симвастатина (L-654,969), сильный 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 ч после приема внутрь однократной дозы. В исследовании с применением ^{14}C меченного симвастатина плазменная концентрация общей радиоактивности (^{14}C меченный симвастатин + ^{14}C меченные метаболиты симвастатина) достигала максимума через 4 часа и быстро снижалась до примерно 10% от максимального значения в течение 12 часов после приема внутрь однократной дозы. Несмотря на то, что диапазон рекомендованных терапевтических доз

114279

симвастатина составляет от 5 до 80 мг в сутки, линейный характер профиля AUC (площадь под кривой «концентрация – время») 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 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.

В исследовании при приеме 100 мг препарата (5 капсул по 20 мг) ^{14}C меченный симвастатин накапливался в 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 как продуктами метаболизма симвастатина, выделившихся с желчью, так 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.

В исследовании по изучению пропорциональности доз симвастатина 5, 10, 20, 60, 90 и 120 мг не наблюдалось существенного отклонения от линейности AUC в общем кровотоке с увеличением дозы. Фармакокинетические показатели при однократном и многократном

114279

приеме внутрь симвастатина показали, что симвастатин не накапливается в тканях при многократном приеме внутрь.

В исследовании 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) была приблизительно в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев.

В исследовании с участием здоровых добровольцев применение симвастатина в максимальной дозе 80 мг 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. Противопоказания).

В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении с дилтиаземом наблюдалось увеличение AUC β-гидроксикислоты симвастатина в 2,7 раза, предположительно за счет ингибирования изофермента CYP3A4 (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении с амлодипином наблюдалось увеличение AUC β-гидроксикислоты симвастатина в 1,6 раза (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении однократной дозы 2 г никотиновой кислоты замедленного высвобождения и симвастатина 20 мг наблюдалось незначительное увеличение AUC симвастатина и β-гидроксикислоты симвастатина и C_{max} β-гидроксикислоты симвастатина в плазме крови (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Конкретные пути метаболизма фузидовой кислоты в печени неизвестны, однако можно предположить о наличии взаимодействия между фузидовой кислотой и статинами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4 (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Риск развития миопатии увеличивается при повышении концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут

114279

повышать концентрацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и приводить к увеличению риска развития миопатии (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Особые группы пациентов

Полиморфизм гена SLCO1B1

Носители аллели c.521T>C гена SLCO1B1 имеют более низкую активность транспортного белка OATP1B1. AUC основного активного метаболита, гидроксикислоты симвастатина, составляет 120% у гетерозиготных носителей (CT) C аллели и 221% у гомозиготных носителей (CC), относительно пациентов с наиболее частым генотипом (TT). Частота встречаемости аллели C в европейской популяции равна 18%. У пациентов с полиморфизмом гена SLCO1B1 есть риск повышения экспозиции гидроксикислоты симвастатина, что может привести к увеличению риска рабдомиолиза (см. Особые указания).

Показания к применению

Пациенты с ишемической болезнью сердца 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 Зокор® 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.

114279

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, апо В;
  - **повышения** концентрации ХС ЛПВП;
  - **снижения** соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП и ОХС/ХС ЛПВП.
- **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 Зокор® одновременно с диетой показано для снижения повышенной концентрации ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, апо В 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.
- Заболевание печени в активной фазе или стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясной этиологии.
- Беременность или период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (за исключением детей и подростков 10–17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией) (см. Показания к применению).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, ингибиторами ВИЧ-протеазы, боцепревиром, телапревиром, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном и препаратами, содержащими кобицистат)

114279

(см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

- Одновременное применение с гемфиброзилом, циклоспорином или даназолом (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).
- Одновременное применение симвастатина в дозе, превышающей 40 мг, с ломитапидом у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами, *Другие лекарственные взаимодействия*; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

С осторожностью

Нарушение функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин); злоупотребление алкоголем до начала лечения; заболевания печени в анамнезе; наследственные мышечные заболевания, миопатия на фоне приема статинов в анамнезе, пониженный или повышенный тонус скелетных мышц неясной этиологии; неконтролируемый гипотиреоз; планируемые хирургические вмешательства, тяжелые терапевтические и хирургические заболевания; одновременное применение с фибратами (кроме фенофибрата), никотиновой кислотой в липиднижающих дозах (более 1 г/сут), амиодароном, амлодипином, верапамилом, дилтиаземом, ранолазином, дронедароном, грейпфрутовым соком; сахарный диабет; применение у пациентов монголоидной расы, пожилой возраст (старше 65 лет, особенно женщины).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Зокор® 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. Зокор® следует назначать женщинам детородного возраста только в тех случаях, когда вероятность беременности очень мала. Применение препарата Зокор® 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 Зокор® не должен применяться у женщин, которые беременны, пытаются забеременеть или подозревают, что они беременны. Лечение препаратом Зокор® должно быть приостановлено на весь срок беременности или пока

114279

беременность не диагностирована, а сама женщина предупреждена о возможной опасности для плода (см. Противопоказания).

Грудное вскармливание

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

Фертильность

Данные о влиянии симвастатина на фертильность у женщин отсутствуют. Симвастатин не оказывает влияния на фертильность у крыс мужского и женского пола.

Способ применения и дозы

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

Рекомендуемые дозы препарата Зокор® — от 5 до 80 мг в сутки. Препарат следует принимать один 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. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Препарат Зокор® не доступен в дозировке 5 мг, поэтому таблетки препарата Зокор® не должны делиться с целью получения дозы 5 мг.

Пациенты с ишемической болезнью сердца или высоким риском развития ИБС

Стандартная начальная доза препарата Зокор® 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 Зокор® составляет 20 мг 1 раз в сутки вечером. Для пациентов, которым необходимо значительное (более 45%) снижение концентрации

114279

ХС ЛПНП, начальная доза может составлять 40 мг 1 раз в сутки вечером. Пациентам с легкой или умеренной гиперхолестеринемией терапию препаратом Зокор® можно назначать в начальной дозе 10 мг 1 раз в сутки. В случае необходимости подбор доз следует проводить в соответствии с вышеуказанной схемой (см. Способ применения и дозы).

Пациенты с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией

Препарат Зокор® рекомендован в дозе 40 мг в сутки, принимаемой однократно вечером. Дозу 80 мг рекомендуется назначать **только** в случае, если предполагаемая польза терапии превышает возможный риск (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*). У таких пациентов препарат Зокор® 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 Зокор®, суточная доза препарата Зокор® не должна превышать 40 мг (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Сопутствующая терапия

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

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

Для пациентов, принимающих амиодарон, верапамил, дилтиазем, препараты, содержащие элбасвир или гразопревир, или амлодипин одновременно с препаратом Зокор®, суточная доза препарата Зокор® не должна превышать 20 мг (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

При нарушении функции почек

Поскольку препарат Зокор® выводится почками в небольшом количестве, нет необходимости в изменении доз 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. С осторожностью).

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

114279

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг в сутки вечером. Рекомендуемый режим дозирования составляет 10–40 мг в сутки, максимальная рекомендуемая доза препарата Зокор® составляет 40 мг в сутки. Подбор доз проводится индивидуально в соответствии с целями терапии.

Побочное действие

Препарат Зокор® в целом хорошо переносится, и большинство побочных эффектов являются слабо выраженными и преходящими. Менее 2% пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях, прекратили лечение в связи с развитием нежелательных явлений, свойственных препарату Зокор®.

В предрегистрационных клинических исследованиях нежелательными явлениями, возникавшими с частотой не менее 1%, которые оценивались исследователями как возможно, вероятно или определенно связанные с приемом препарата, были боль в животе, запор и метеоризм. Другими нежелательными явлениями, возникавшими у 0,5–0,9% пациентов, были астения и головная боль.

Имелись редкие сообщения о развитии миопатии (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

В клиническом исследовании (HPS), в котором 20536 пациентов принимали препарат Зокор® (n=10269 пациентов) в дозе 40 мг в сутки или плацебо (n=10267 пациентов) в течение в среднем 5 лет, характер нежелательных явлений был сходным в группах препарата Зокор® и плацебо. Частота прекращения терапии вследствие развития нежелательных явлений была также сопоставимой в двух группах (4,8% в группе препарата Зокор® и 5,1% в группе плацебо). Частота развития миопатии у пациентов, принимавших препарат Зокор®, была менее 0,1%. Повышение активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН), подтвержденное при повторном исследовании) наблюдалось у 0,21% пациентов группы препарата Зокор® и 0,09% пациентов группы плацебо.

Есть сообщения о возможности развития следующих нежелательных явлений (редкие: ≥0,01% и <0,1%, очень редкие: <0,01%, частота не установлена: невозможно оценить частоту на основании доступных данных):

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редкие: анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко развивался синдром гиперчувствительности, который проявлялся анафилаксией, ангионевротическим отеком, волчаночноподобным синдромом, ревматической

114279

полимиалгией, дерматомиозитом, васкулитом, тромбоцитопенией, эозинофилией, увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), артритом, артралгиями, крапивницей, фоточувствительностью, лихорадкой, «приливами» крови к коже лица, одышкой и общей слабостью.

Были получены очень редкие сообщения о развитии иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (аутоиммунной миопатии), обусловленной приемом статинов. Иммуноопосредованная 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. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

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.

Нарушения со стороны нервной системы

Редкие: головокружение, периферическая нейропатия, парестезия.

Очень редкие: бессонница.

Частота не установлена: депрессия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота не установлена: интерстициальное заболевание легких.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Редкие: диспепсия, тошнота, рвота, диарея, панкреатит, гепатит/желтуха.

Очень редкие: фатальная и нефатальная печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редкие: кожная сыпь, кожный зуд, алопеция.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Редкие: миалгия, судороги мышц, рабдомиолиз.

Частота не установлена: тендинопатии, возможно с разрывом сухожилий.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

114279

Частота не установлена: эректильная дисфункция.

Лабораторные и инструментальные данные

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

Сообщалось о повышении концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак при приеме статинов, включая препарат Зокор®.

Следующие нежелательные явления сообщались при применении некоторых статинов:

- нарушения сна, включая кошмарные сновидения;
- сексуальная дисфункция, гинекомастия.

Дети и подростки (10–17 лет)

В клиническом исследовании с участием пациентов в возрасте 10–17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией профиль безопасности и переносимости лечения в группе, принимавшей препарат Зокор®, был сопоставим с профилем безопасности и переносимости лечения в группе, принимавшей плацебо (см. Особые указания, *Применение у детей и подростков в возрасте 10–17 лет*).

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

Многочисленные механизмы могут способствовать потенциальному взаимодействию с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Лекарственные средства или продукты растительного происхождения, ингибирующие определенные ферменты метаболизма (например, CYP3A4) и/или транспортеры (например, OATP1B), могут увеличивать концентрацию симвастатина и гидроксикислоты симвастатина в плазме крови и приводить к повышению риска развития миопатии/рабдомиолиза.

Для всех применяющихся одновременно лекарственных средств необходимо обратиться к инструкции по медицинскому применению для получения дополнительной информации об их потенциальных взаимодействиях с

114279

симвастатином, и/или возможном влиянии на ферменты или транспортеры, для возможной коррекции доз или режима дозирования.

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. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Гемфиброзил или циклоспорин. См. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*.

Другие лекарственные взаимодействия

Другие фибраты. Риск развития миопатии увеличивается при одновременном применении симвастатина с гемфиброзилом (см. 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. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

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

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов. Риск развития миопатии/рабдомиолиза повышается при одновременном применении верапамила, дилтиазема или амлодипина с симвастатином (см. Способ применения и дозы; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

114279

Ломитапид. Риск развития миопатии/рабдомиолиза может повышаться при одновременном применении ломитапида с симвастатином (см. Способ применения и дозы; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

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. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*). При одновременном применении препарата Зокор® и умеренных ингибиторов изоферментов CYP3A4 может потребоваться снижение дозы препарата Зокор®.

Ранолазин (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4). При одновременном применении ранолазина и симвастатина может повыситься риск развития миопатии (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*). При одновременном применении препарата Зокор® и ранолазина может потребоваться снижение дозы препарата Зокор®.

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. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

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 Зокор® и ингибиторов BCRP может потребоваться коррекция дозы препарата Зокор® (см. Способ применения и дозы; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Никотиновая кислота (не менее 1 г/сут). При одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты (ниацина) в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут) описаны редкие случаи развития миопатии/рабдомиолиза. В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении однократно 2 г никотиновой кислоты замедленного высвобождения и симвастатина в дозе 20 мг наблюдалось незначительное увеличение AUC симвастатина и гидроксикислоты симвастатина, а также C_{max} гидроксикислоты симвастатина в плазме крови (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

114279

Фузидовая кислота. При одновременном применении фузидовой кислоты и симвастатина может повыситься риск развития миопатии (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

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.

Дигоксин. Одновременное применение дигоксина и препарата Зокор® у здоровых добровольцев приводило к небольшому повышению (менее 0,3 нг/мл) концентрации дигоксина в плазме крови, измененной методом радиоиммунного анализа, по сравнению с одновременным применением дигоксина и плацебо.

Секвестранты желчных кислот. При одновременном применении секвестрантов желчных кислот и симвастатина, прием симвастатина должен осуществляться или за 2 часа до или через 4 часа после приема секвестрантов желчных кислот (см. Способ применения и дозы).

Рифампицин. В связи с тем, что рифампицин является мощным индуктором изофермента CYP3A4, у пациентов, получающих долгосрочную терапию рифампицином (например, лечение туберкулеза), может наблюдаться снижение эффективности симвастатина. В фармакокинетическом исследовании у здоровых добровольцев значение AUC гидроксикислоты симвастатина при одновременном применении с рифампицином было снижено на 93%.

Даназол. При одновременном применении даназола и симвастатина возрастает риск развития миопатии и рабдомиолиза, таким образом, одновременное применение симвастатина и даназола противопоказано (см. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

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

114279

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 день) 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. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Особые указания

Миопатия/Рабдомиолиз

Симвастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в редких случаях вызывает миопатию, симптомами которой являются боль в мышцах, болезненность или слабость мышц в сочетании с повышением активности креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 10 раз от верхней границы нормы (ВГН). Миопатия иногда принимает форму рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью вследствие миоглобинурии или без таковой, в очень редких случаях с летальным исходом. Риск миопатии возрастает с повышением уровня ингибирующей активности ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови (в частности, с повышением уровня симвастатина или гидроксикислоты симвастатина в плазме крови), что отчасти может быть обусловлено лекарственными препаратами, которые вступают в лекарственные взаимодействия, и как следствие влияют на метаболизм и/или транспортеры симвастатина (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, риск миопатии/рабдомиолиза зависит от дозы. В базе данных клинических исследований, где 41 413 пациентов получали препарат Зокор®, частота развития миопатии составила примерно 0,03%, 0,08% и 0,61% при применении симвастатина в дозах 20, 40 и 80 мг/сут соответственно.

В клиническом исследовании, в котором пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе получали препарат Зокор® в дозе 80 мг/сут (средняя продолжительность наблюдения 6,7 лет), частота развития миопатии составила приблизительно 1,0% по сравнению с 0,02%

114279

у пациентов, получавших препарат в дозе 20 мг/сут. Примерно в половине из этих случаев миопатия развилась в течение первого года лечения. Частота развития миопатии в течение каждого последующего года лечения составляла приблизительно 0,1% (см. Фармакодинамика и Побочное действие).

У пациентов, получающих симвастатин 80 мг, риск развития миопатии выше, чем при использовании другой терапии на основе статинов со сходной эффективностью в отношении снижения уровня ХС-ЛПНП. Таким образом, в дозе 80 мг препарат Зокор® должен использоваться только у пациентов с тяжёлой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, у которых не удалось добиться целей лечения при применении более низких доз, и ожидаемая польза превышает потенциальные риски. У пациентов, которые получают симвастатин 80 мг и нуждаются в назначении другого лекарственного препарата, который может вступать в лекарственное взаимодействие, должна использоваться более низкая доза симвастатина или альтернативный режим терапии с применением другого статина с меньшим потенциалом вступать в лекарственные взаимодействия (см. подраздел *Мероприятия по снижению риска миопатии, вызванной взаимодействием лекарственных препаратов* и разделы Способ применения и дозы; Противопоказания; Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

В клиническом исследовании, в котором пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний получали симвастатин 40 мг/сут, частота развития миопатии составляла примерно 0,05% у пациентов некитайского происхождения (n = 7367) по сравнению с 0,24% у пациентов из Китая (n = 5468). Хотя единственной монголоидной популяцией, оцениваемой в этом клиническом исследовании, были китайцы, следует соблюдать осторожность при назначении симвастатина пациентам монголоидной расы и использовать наименьшую необходимую дозу.

Снижение функции транспортных белков

Снижение функции транспортных белков печени OATP может привести к повышению системной экспозиции гидроксикислоты симвастатина и увеличению риска миопатии и рабдомиолиза. Снижение функции может развиться вследствие ингибирования под действием препаратов, вступающих в лекарственные взаимодействия (например, циклоспорина), или у пациентов, являющихся носителями полиморфизма c.521T>C гена SLCO1B1.

У пациентов с аллельным вариантом c.521T>C гена SLCO1B1 вырабатывается менее активный белок OATP1B1, и отмечается повышение системной экспозиции гидроксикислоты симвастатина и повышение риска миопатии. Риск развития миопатии,

114279

связанной с применением высоких доз симвастатина (80 мг), в целом составляет 1% при отсутствии генетического тестирования. На основании результатов исследования SEARCH у носителей гомозиготной аллели С (СС), получавших 80 мг препарата, риск развития миопатии в течение года составлял 15%, тогда как у носителей гетерозиготной аллели С (СТ) такой риск был равен 1,5%. Соответствующий риск у пациентов с наиболее частым генотипом (ТТ) составлял 0,3% (см. Фармакокинетика). При возможности генотипирование на предмет наличия аллели С должно рассматриваться как часть оценки пользы и риска до назначения симвастатина в дозе 80 мг у конкретных пациентов, и у носителей генотипа СС следует избегать применения высоких доз. В то же время, отсутствие данного гена при генотипировании не исключает вероятности развития миопатии.

Оценка активности креатинфосфокиназы

Оценка активности креатинфосфокиназы (КФК) не должна проводиться после интенсивных физических нагрузок или при наличии какой-либо правдоподобной альтернативной причины увеличения активности КФК, поскольку это затрудняет интерпретацию значений. Если активность КФК на исходном уровне была значительно повышена (> 5 х ВГН), она должна быть оценена через 5–7 дней для подтверждения результатов.

До начала лечения

При начале терапии симвастатином или увеличении его дозы всех пациентов следует предупреждать о риске миопатии и о необходимости быстро сообщать о любой боли неясной этиологии, болезненности или слабости в мышцах.

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с предрасполагающими факторами к развитию рабдомиолиза. В следующих ситуациях активность КФК необходимо оценивать до начала терапии с целью определения референсных исходных значений:

- пожилой возраст (≥ 65 лет);
- женский пол;
- нарушение функции почек;
- неконтролируемый гипотиреоз;
- наличие в анамнезе пациента или в его семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- токсическое действие статинов или фибратов на мышцы в анамнезе;
- злоупотребление алкоголем.

В таких ситуациях следует оценивать соотношение пользы и риска лечения, и

114279

рекомендуется клиническое наблюдение. Если у пациента ранее возникало поражение мышц на фоне терапии фибратами или статинами, можно назначить другой препарат данных классов только с осторожностью. При значительном исходном повышении активности КФК (> 5 х ВГН) лечение начинать не следует.

Во время лечения

При появлении боли, слабости в мышцах или судорог на фоне терапии статинами следует оценить активность КФК. При выявлении значительного повышения активности КФК (> 5 х ВГН) в отсутствие интенсивных физических нагрузок лечение следует прекратить. При тяжёлых и вызывающих ежедневный дискомфорт мышечных симптомах можно рассмотреть вопрос о прекращении лечения даже при отсутствии повышения активности КФК < 5 х ВГН. При подозрении на миопатию по любой другой причине лечение следует прекратить.

Имеются очень редкие сообщения об иммуно-опосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после лечения некоторыми статинами. Клинически ИОНМ характеризуется стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышенной активностью креатинфосфокиназы сыворотки крови, которая сохраняется, несмотря на прекращение терапии статинами (см. Побочное действие).

При разрешении симптомов и возвращении активности КФК к нормальным значениям можно рассмотреть вопрос о возобновлении терапии статинами или о назначении другого статина в минимальной дозе под тщательным наблюдением.

Более высокая частота развития миопатии наблюдалась у пациентов, у которых доза была увеличена до 80 мг (см. Фармакодинамика). Рекомендуется проводить периодическую оценку активности КФК, поскольку это может быть полезным для выявления субклинических случаев миопатии. В то же время, нет уверенности в том, что такой контроль предотвратит развитие миопатии.

Терапия симвастатином должна быть временно отменена за несколько дней до больших плановых хирургических операций и при развитии тяжелых состояний, требующих терапевтического или хирургического вмешательства.

Мероприятия по снижению риска миопатии, вызванной взаимодействием лекарственных препаратов (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами)

Риск миопатии и рабдомиолиза значительно возрастает при одновременном применении симвастатина с мощными ингибиторами CYP3A4, такими как итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы

114279

протеазы ВИЧ (например, нелфинавир), боцепревир, телапревир, нефазодон, лекарственные препараты, содержащие кобицистат, а также гемфиброзил, циклоспорин и даназол. Применение этих лекарственных препаратов вместе с симвастатином противопоказано (см. Противопоказания).

Риск развития миопатии и рабдомиолиза также возрастает при одновременном применении амиодарона, амлодипина, верапамила или дилтиазема с определенными дозами симвастатина (см. Способ применения и дозы; Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может возрастать при одновременном применении фузидовой кислоты и статинов (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией такой риск может возрастать при одновременном применении ломитапида с симвастатином.

Следовательно, что касается ингибиторов CYP3A4, применение симвастатина вместе с итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, ингибиторами протеазы ВИЧ (например, нелфинавир), боцепревиром, телапревиром, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном и лекарственными препаратами, содержащие кобицистат, противопоказано (см. Противопоказания; Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Если применения мощных ингибиторов CYP3A4 (препаратов, которые увеличивают AUC приблизительно в 5 раз и выше) избежать нельзя, терапия симвастатином должна быть временно прекращена (и рассмотрен вопрос назначении другого статина) на весь период лечения. Более того, необходимо соблюдать осторожность при комбинировании симвастатина с другими менее мощными ингибиторами CYP3A4: флуконазолом, верапамилом, дилтиаземом (см. Способ применения и дозы; Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Следует избегать одновременного приёма симвастатина и грейпфрутового сока.

Одновременное применение симвастатина и гемфиброзила противопоказано (см. Противопоказания). В связи с повышенным риском миопатии и рабдомиолиза у пациентов, получающих симвастатин вместе с другими фибратами, за исключением фенофибрата, доза симвастатина не должна превышать 10 мг в сутки (см. Способ применения и дозы; Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Следует соблюдать осторожность при назначении фенофибрата и симвастатина, поскольку каждый из этих препаратов сам по себе может вызывать развитие миопатии.

Симвастатин нельзя назначать одновременно с фузидовой кислотой в лекарственной форме

114279

для системного применения или применять в течение 7 дней после окончания лечения фузидовой кислотой. Если применение фузидовой кислоты необходимо, терапия статинами должна быть приостановлена на весь период лечения фузидовой кислотой. Существуют сообщения о случаях рабдомиолиза (включая случаи с летальным исходом) у пациентов, получающих сочетание фузидовой кислоты и статинов (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Пациенту следует рекомендовать немедленно обращаться к врачу в случае развития каких-либо симптомов в виде боли, болезненности или слабости в мышцах. Терапия статинами может быть возобновлена через семь дней после последнего приёма фузидовой кислоты. В исключительных ситуациях при необходимости длительной системной терапии фузидовой кислотой, например, при тяжёлых инфекциях, целесообразность одновременного применения симвастатина и фузидовой кислоты должна оцениваться в каждом конкретном случае и под тщательным медицинским наблюдением.

Следует избегать комбинированного применения симвастатина в дозах, превышающих 20 мг в сутки, вместе с амиодароном, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом. У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией следует избегать комбинированного применения симвастатина в дозах, превышающих 40 мг в сутки, вместе с ломитапидом (см. Способ применения и дозы; Противопоказания; Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

У пациентов, которые принимают другие лекарственные препараты, обладающие умеренным ингибирующим действием на CYP3A4, вместе с симвастатином, назначенным в высоких дозах, может повышаться риск развития миопатии. При одновременном применении симвастатина с умеренными ингибиторами CYP3A4 (препаратами, увеличивающими AUC приблизительно в 2–5 раз) может потребоваться коррекция дозы симвастатина. Для некоторых умеренных ингибиторов CYP3A4, например, дилтиазема, максимальная рекомендуемая доза симвастатина равна 20 мг (см. Способ применения и дозы).

Симвастатин является субстратом эффлюксного транспортера белка устойчивости рака молочной железы (Breast Cancer Resistant Protein, BCRP). Одновременное применение препаратов, которые являются ингибиторами BCRP (таких как, элбасвир и гразопревир), может привести к повышению концентрации симвастатина в плазме крови и к повышению риска миопатии. Следовательно, следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы симвастатина в зависимости от назначенной дозы. Одновременное применение элбасвира и гразопревира с симвастатином не изучено; **у пациентов, которые одновременно**

114279

получают препараты, содержащие элбасвир и гразопревир, и симвастатин, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

Редкие случаи миопатии/рабдомиолиза были ассоциированы с одновременным применением ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и липидснижающими дозами (≥ 1 г/сут) ниацина (никотиновой кислоты), каждый из препаратов сам по себе может вызывать миопатию.

В клиническом исследовании (медиана периода наблюдения 3,9 года) с участием пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний с хорошим контролем уровня ХС-ЛПНП на фоне терапии симвастатином 40 мг/сут в комбинации с эзетимибом 10 мг или без такового не было выявлено дополнительной пользы в отношении сердечно-сосудистых исходов при добавлении ниацина (никотиновой кислоты) в липидснижающих дозах (≥ 1 г/сут).

Следовательно, врачи, рассматривающие вопрос о назначении комбинированной терапии симвастатином с липидснижающими дозами (≥ 1 г/сут) ниацина (никотиновой кислоты) или препаратами, содержащими ниацин, должны тщательно взвешивать потенциальную пользу и риски и проводить тщательное наблюдение за пациентами на предмет любых признаков и симптомов в виде боли, болезненности или слабости в мышцах, особенно в первые месяцы терапии и при увеличении дозы любого из препаратов.

Кроме того, в данном исследовании частота миопатии приблизительно составила 0,24 % у пациентов из Китая, получающих симвастатин 40 мг или эзетимиб/симвастатин 10/40 мг, в сравнении с 1,24% у пациентов из Китая, которые принимали симвастатин 40 мг или эзетимиб/симвастатин 10/40 мг вместе с никотиновой кислотой /ларопипрантом модифицированного высвобождения 2000 мг/40 мг. Хотя единственной монголоидной популяцией, оцениваемой в этом клиническом исследовании, были китайцы, учитывая более высокую частоту миопатии у пациентов из Китая в сравнении с пациентами не китайского происхождения, одновременное применение симвастатина с ниацином (никотиновой кислотой) в липидснижающих дозах (≥ 1 г/сут) у пациентов монголоидной расы не рекомендуется (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

Аципимокс структурно связан с ниацином. Хотя аципимокс не изучался, риск токсических эффектов в отношении мышц может быть аналогичен таковому при применении ниацина.

Влияние на печень

В клинических исследованиях у небольшого числа взрослых пациентов, получающих

114279

симвастатин, отмечалось стойкое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (до > 3 х ВГН). При отмене или временном прекращении терапии симвастатином у этих пациентов активность трансаминаз обычно медленно снижалась до уровня, наблюдавшегося до начала лечения.

Рекомендуется проводить оценку функции печени до начала лечения, а затем при наличии клинических показаний. У пациентов, у которых доза была увеличена до 80 мг, функцию печени необходимо дополнительно оценивать перед повышением дозы, через 3 месяца после него и периодически в дальнейшем (например, 1 раз в полгода) в течение первого года лечения. Особое внимание следует уделять пациентам, у которых возникает повышение активности трансаминаз в сыворотке крови. У таких пациентов оценку функции печени следует быстро повторить и в дальнейшем выполнять чаще. Если активность трансаминаз свидетельствуют о прогрессировании состояния, особенно если она повышается до 3 х ВГН и стойко сохраняются, симвастатин следует отменить. Обратите внимание, что активность АЛТ может быть обусловлена поражением мышечной ткани, поэтому рост активности АЛТ в сочетании с повышением активности КФК может указывать на миопатию (см. подраздел *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Существуют немногочисленные пострегистрационные сообщения о фатальной и нефатальной печеночной недостаточности у пациентов, принимавших статины, в том числе симвастатин. Если при лечении препаратом Зокор® развивается серьёзное поражение печени, сопровождающееся клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией или желтухой, необходимо сразу же прекратить терапию. Если не установлена другая причина поражения печени, терапия препаратом Зокор® не должна возобновляться.

У пациентов, которые потребляют значительное количество алкоголя, препарат следует использовать с осторожностью.

Как и при применении других липиднижающих препаратов, при терапии симвастатином описаны случаи умеренного (<3 х ВГН) повышения активности трансаминаз в сыворотке крови. Эти изменения возникали вскоре после начала терапии симвастатином, часто были преходящими, не сопровождались никакими симптомами и не требовали прерывания лечения.

Сахарный диабет

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины как класс повышают концентрацию глюкозы в крови, а у некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета статины могут приводить к развитию такого уровня гипергликемии, при котором формально должны быть назначены сахароснижающие препараты. В то же время, этот риск

114279

перевешивается снижением сосудистого риска при применении статинов и, следовательно, не должен быть причиной прекращения терапии. Пациенты с риском развития сахарного диабета (концентрация глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м^2, повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) должен контролироваться как клинически, так и биохимически в соответствии с национальными рекомендациями.

Интерстициальные заболевания легких

Описаны случаи развития интерстициальной болезни легких при применении некоторых статинов, включая симвастатин, особенно при длительной терапии (см. Побочное действие). Признаками интерстициальной болезни легких являются одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на развитие интерстициального заболевания легких терапия статинами должна быть отменена.

Применение у детей и подростков в возрасте 10-17 лет

Безопасность и эффективность симвастатина у подростков в возрасте 10–17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией оценивалась в контролируемом клиническом исследовании с участием мальчиков-подростков со стадией развития II и выше по классификации Таннера и девочек, у которых прошло не менее одного года после наступления менархе. У пациентов, получавших симвастатин, профиль нежелательных явлений в целом был сходным с таковым у пациентов, получавших плацебо. **Дозы свыше 40 мг в данной популяции пациентов исследованы не были**. В этом ограниченном контролируемом исследовании не было выявлено подтверждения влияния препарата на рост или половое созревание девочек и мальчиков подросткового возраста, или влияния на продолжительность менструального цикла у девочек также не обнаружено (см. Фармакодинамика; Способ применения и дозы; Побочное действие). Девушкам-подросткам следует объяснять необходимость применения соответствующих методов контрацепции во время терапии симвастатином (см. Противопоказания; Применение при беременности и в период грудного вскармливания). У пациентов в возрасте < 18 лет эффективность и безопасность препарата при продолжительности лечения > 48 недель неизвестна, долгосрочные эффекты в отношении физического, интеллектуального и полового созревания не изучены. Исследования по применению симвастатина у пациентов младше 10 лет, а также у детей препубертатного возраста и девочек в пременархе не проводились.

114279

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Зокор® 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 в пострегистрационном периоде сообщалось о редких случаях развития головокружения.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг. По 14 таблеток в блистере из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1 или 2 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат по истечении срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Производитель

Произведено:

Мерк Шарп и Доум Лтд., Великобритания

Merck Sharp & Dohme Ltd., United Kingdom

Shotton Lane, Cramlington, Northumberland NE23 3JU, United Kingdom

или

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия

142450, Московская обл., Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Упаковано/Выпускающий контроль качества:

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Merck Sharp & Dohme B.V., The Netherlands

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands

или

114279

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия

142450, Московская обл., Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Претензии потребителей направлять по адресу

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Павловская, д. 7, стр. 1

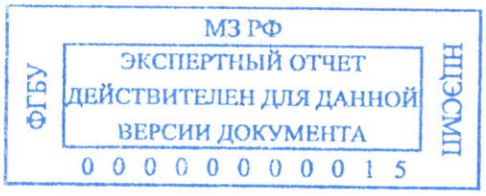
г. Москва, Россия, 115093

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

Специалист отдела по работе
с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» А.В. Колесникова





114279