МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Симвастатин

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Симвастатин

Международное непатентованное наименование: Симвастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

Активное вещество – симвастатин 10 мг, 20 мг, 40 мг или 80 мг;

Вспомогательные вещества – аскорбиновая кислота 2,000 мг, 4,000 мг, 8,000 мг, 16,000 мг, лактозы моногидрат 69,970 мг, 139,940 мг, 279,880 мг, 559,760 мг, целлюлоза микрокристаллическая 5,750 мг, 11,500 мг, 23,000 мг, 46,000 мг, крахмал прежелатинизированный 10,000 мг, 20,000 мг, 40,000 мг, 80,000 мг, лимонной кислоты моногидрат 1,250 мг, 2,500 мг, 5,000 мг, 10,000 мг, бутилгидроксианизол 0,030 мг, 0,060 мг, 0,120 мг, 0,240 мг, магния стеарат 1,000 мг, 2,000 мг, 4,000 мг, 8,000 мг;

Состав оболочки:

Опадрай розовый 20A54239 (гипролоза 1,200 мг, 2,400 мг, гипромеллоза-6cP 1,200 мг, 2,400 мг, титана диоксид 1,154 мг, 2,308 мг, тальк 0,440 мг, 0,880 мг, краситель железа оксид красный 0,00456 мг, 0,00912 мг, краситель железа оксид желтый 0,00144 мг, 0,00288 мг) – 4,000 мг, 8,000 мг (для таблеток 10 мг, 20 мг).

Опадрай розовый 20A54211 (гипролоза 4,800 мг, 9,600 мг, гипромеллоза-6cP 4,800 мг, 9,600 мг, титана диоксид 4,479 мг, 8,958 мг, тальк 1,760 мг, 3,520 мг, краситель железа оксид красный 0,01609 мг, 0,3219 мг) – 16,000 мг, 32,000 мг (для таблеток 40 мг, 80 мг).

Описание

Дозировка 10 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, с гравировкой «А» на одной стороне и гравировкой «01» на другой стороне. На поперечном разрезе видны два слоя: ядро почти белого цвета, окруженное оболочкой светло-розового цвета.

102055

Дозировка 20 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, с гравировкой «А» на одной стороне и гравировкой «02» на другой стороне. На поперечном разрезе видны два слоя: ядро почти белого цвета, окруженное оболочкой светло-розового цвета.

Дозировка 40 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «А» на одной стороне и гравировкой «03» на другой стороне. На поперечном разрезе видны два слоя: ядро почти белого цвета, окруженное оболочкой розового цвета.

Дозировка 80 мг: продолговатой формы, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «А» на одной стороне и гравировкой «04» на другой стороне. На поперечном разрезе видны два слоя: ядро почти белого цвета, окруженное оболочкой розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемическое средство – ГМК-КоА редуктазы ингибитор.

Код АТХ: C10AA01

Фармакологические свойства

Препарат 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. Препарат эффективен 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) 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

102055

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 Симвастатин 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 Симвастатин 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 вызывал 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 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 проведенном клиническом исследовании симвастатин снижал риск общей смертности на 30%, смертности от ИБС на 42%, частоту нефатальных подтвержденных инфарктов миокарда на 37%. Симвастатин также снижал риск необходимости проведения хирургических вмешательств по восстановлению коронарного кровотока (аортокоронарное шунтирование или чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика) на 37%. У пациентов с сахарным диабетом риск возникновения основных

102055

коронарных осложнений был снижен на 55%. Более того, симвастатин значительно (на 28%) снижал риск возникновения фатальных и нефатальных нарушений мозгового кровообращения (инсультов и преходящих нарушений мозгового кровообращения).

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 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.

102055

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.

После приема внутрь меченого симвастатина, около 60% принятой дозы 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 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.

102055

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. Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут повышать концентрацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и приводить к увеличению риска развития миопатии (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

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 Симвастатин показан для:

- Снижения риска общей смертности за счет снижения смертности в результате ИБС.
- Уменьшения риска серьезных сосудистых и коронарных осложнений:

нефатальный инфаркт миокарда,

102055

коронарная смерть,

инсульт,

процедуры реваскуляризации.

- Уменьшение 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.
- Снижение 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);
- 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 Симвастатин 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;
- Заболевания печени в активной фазе или стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясной этиологии;
- Беременность или период грудного вскармливания;

102055

- 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;
- Сопутствующее лечение сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, ингибиторами ВИЧ-протеазы, боцепревиром, телапревиром, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном и препаратами, содержащими кобицистат) (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).
- Сопутствующее лечение гемфиброзилом, циклоспорином или даназолом (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

С осторожностью

Пациенты, перенесшие рабдомиолиз во время терапии препаратом Симвастатин, 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) препарат следует отменить; при тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) следует тщательно взвесить целесообразность назначения симвастатина в дозах > 10 мг в сутки и, в случае необходимости, следует назначать их с осторожностью; при злоупотреблении алкоголем до начала лечения.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Симвастатин 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 Симвастатин следует назначать женщинам детородного возраста только в тех случаях, когда вероятность беременности очень мала. Применение препарата Симвастатин 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 Симвастатин не должен применяться у женщин, которые беременны, пытаются забеременеть или подозревают, что они беременны. Лечение препаратом Симвастатин

102055

должно быть приостановлено на весь срок беременности или пока беременность не диагностирована, а сама женщина предупреждена о возможной опасности для плода (см. Противопоказания).

Данные о выделении симвастатина и его метаболитов с грудным молоком отсутствуют. При необходимости назначения препарата Симвастатин 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.

Способ применения и дозы

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

Рекомендуемые дозы – 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*).

Пациенты с ишемической болезнью сердца или высоким риском развития ИБС

Стандартная начальная доза препарата Симвастатин 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 симвастатина 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. Для пациентов с легкой или умеренной гиперхолестеринемией начальная доза симвастатина составляет 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 Симвастатин рекомендован в дозе 40 мг в сутки, принимаемой однократно вечером. Дозу 80 мг рекомендуется назначать только в случае, если предполагаемая

102055

польза терапии превышает возможный риск (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*). У таких пациентов препарат Симвастатин 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 Симвастатин, суточная доза препарата Симвастатин не должна превышать 40 мг (см. Взаимодействия с другими лекарственными средствами; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Сопутствующая терапия

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

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

Для пациентов, принимающих амиодарон, верапамил, дилтиазем или амлодипин одновременно с симвастатином, суточная доза симвастатина не должна превышать 20 мг. (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*»).

При почечной недостаточности

Поскольку препарат Симвастатин 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 симвастатина 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

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

Побочное действие

Препарат Симвастатин в целом хорошо переносится, и большинство побочных эффектов являются слабо выраженными и преходящими.

102055

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):

Со стороны органов кроветворения

Редкие: анемия.

Со стороны кожных покровов

Редкие: кожная сыпь, зуд, алопеция.

Со стороны пищеварительной системы

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

Очень редкие: фатальная и нефатальная печеночная недостаточность.

Со стороны центральной нервной системы и органов чувств

Редкие: головокружение, периферическая нейропатия, парестезии.

Очень редкие: бессонница.

Частота не установлена: депрессия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

Редкие: миалгия, судороги мышц, рабдомиолиз.

Частота не установлена: тендинопатии, возможно с разрывом сухожилий.

Со стороны органов дыхания

Частота не установлена: интерстициальное заболевание легких.

Со стороны репродуктивной системы

Частота не установлена: эректильная дисфункция.

Аллергические и иммунопатологические реакции: 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, «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*).

102055

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.

Следующие нежелательные явления сообщались при применении некоторых статинов:

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

Лабораторные показатели

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 (HbAlc) и концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак при приеме статинов.

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, 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

Ни в одном из известных нескольких случаев передозировки (максимально принятая доза 3,6 г) специфических симптомов выявлено не было.

Лечение: следует вызвать рвоту, промыть желудок, принять активированный уголь. Симптоматическая терапия. Следует контролировать функции печени и почек, активность КФК в сыворотке крови.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Противопоказанные комбинации лекарственных средств

Противопоказана сопутствующая терапия следующими лекарственными средствами.

Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4: симвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4, но не ингибирует активность этого изофермента. Это позволяет

102055

предположить, что прием симвастатина не оказывает влияния на концентрацию в плазме крови лекарственных средств, метаболизирующихся под действием изофермента CYP3A4. Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 увеличивают риск развития миопатии за счет снижения скорости выведения симвастатина. Одновременное применение сильных 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, циклоспорин или даназол. (см. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз).*

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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, получавших 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*).

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 Симвастатин и

102055

умеренных ингибиторов изоферментов CYP3A4 может потребоваться снижение дозы симвастатина.

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

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*).

Никотиновая кислота (не менее 1 г/сутки): при одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут) описаны случаи развития миопатия/рабдомиолиза. (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

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.

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.

102055

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 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). 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. В клинических исследованиях (медиана длительности наблюдения составила 4 года) частота миопатии при применении доз 20, 40 и 80 мг в сутки составляла 0,03%, 0,08% и 0,61% соответственно. В этих исследованиях пациенты находились под тщательным наблюдением, а ряд препаратов, которые могут взаимодействовать с симвастатином, не применялся.

У пациентов, принимающих препарат Симвастатин в дозе 80 мг в сутки, риск развития миопатии выше, чем при применении других статинов, вызывающих сопоставимое снижение концентрации ХС ЛПНП. Следовательно, препарат Симвастатин 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 Симвастатин в дозе 80 мг, требуется лечение другим препаратом, который может взаимодействовать с

102055

симвастатином, то необходимо снизить дозу препарата Симвастатин или назначить другой статин, обладающий меньшим потенциалом к возможному лекарственному взаимодействию (см. Противопоказания; Способ применения и дозы).

Все пациенты, которые начинают терапию препаратом Симвастатин, 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 Симвастатин должна быть немедленно прекращена, если миопатия подозревается иди диагностирована. Наличие вышеперечисленных симптомов и/или более чем 10-кратное по сравнению с ВГН повышение активности КФК указывают на наличие миопатии. В большинстве случаев после немедленного прекращения приема препарата Симвастатин симптомы миопатии разрешаются, а активность КФК снижается. У пациентов, начинающих принимать препарат Симвастатин или переходящих на повышенные дозы препарата, целесообразно периодическое определение активности КФК, однако нет гарантий, что такой мониторинг способен предотвратить развитие миопатии.

Многие пациенты, перенесшие рабдомиолиз во время терапии препаратом Симвастатин, имели осложненный анамнез, в том числе нарушение функции почек, как правило, вследствие сахарного диабета. Такие пациенты требуют более тщательного наблюдения. Терапия препаратом Симвастатин должна быть временно прекращена за несколько дней до выполнения больших хирургических вмешательств, а также в послеоперационном периоде.

В клиническом исследовании, в котором пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний принимали симвастатин в дозе 40 мг 1 раз в сутки (медиана длительности наблюдения 3,9 лет), частота развития миопатии была приблизительно 0,24% среди пациентов китайской национальности (n=5468) и 0,05% среди пациентов другой национальности (n=7367). Несмотря на то, что в данном клиническом исследовании единственными представителями монголоидной расы были пациенты 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 препарата Симвастатин со следующими лекарственными средствами.

Противопоказанные комбинации лекарственных средств

- Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4. Сопутствующая терапия сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 в терапевтических дозах (например, итраконазолом,

102055

кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, ингибиторами протеазы ВИЧ, боцепревиром, телапревиром, нефазодоном или препаратами, содержащими кобицистат) противопоказана. Если избежать кратковременного лечения сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 нельзя, терапию препаратом Симвастатин следует прервать на период их применения (см. Противопоказания; Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

- Гемфиброзил, циклоспорин или даназол. Одновременное применение этих препаратов с препаратом Симвастатин противопоказано (см. Противопоказания; Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

Другие лекарственные средства

- **Другие фибраты.** У пациентов, принимающих фибраты, кроме гемфиброзила (см. 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 в сочетании с симвастатином следует осторожно, так как оба препарата могут вызвать развитие миопатии. Присоединение терапии фибратами к терапии симвастатином обычно приводит к небольшому дополнительному снижению концентрации ХС ЛПНП, однако позволяет достичь более выраженного снижения концентрации ТГ и повышения концентрации ХС ЛПВП. В небольших коротких клинических исследованиях, в которых оба препарата применяли под тщательным наблюдением, комбинированная терапия фибратами с симвастатином не сопровождалась развитием миопатии (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

- **Амиодарон.** У пациентов, принимающих амиодарон, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

- **Блокаторы «медленных» канальциевых каналов.** У пациентов, принимающих верапамил, дилтиазем или амлодипин, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

- **Ломитапид.** У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих ломитапид, доза симвастатина не должна превышать 40 мг в сутки (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

- **Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4.** 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

102055

умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 может потребоваться коррекция дозы симвастатина.

- **Фузидовая кислота**. Одновременное применение фузидовой кислоты и симвастатина может повысить риск развития миопатии (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Не рекомендуется одновременное применение симвастатина и фузидовой кислоты. Если применение системных препаратов фузидовой кислоты считается необходимым, препарат Симвастатин 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 Симвастатин 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 Симвастатин и никотиновой кислоты в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут) описаны случаи развития миопатии/рабдомиолиза. В клиническом исследовании (медиана длительности наблюдения 3,9 лет) с участием 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 было показано отсутствие дополнительного положительного эффекта 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. Кроме того, в данном исследовании частота развития миопатии составила приблизительно 0,24% среди пациентов китайской национальности при приеме симвастатина в дозе 40 мг или симвастатина/эзетимиба в дозе 40/10 мг по сравнению с 1,24% среди пациентов китайской национальности при приеме симвастатина в дозе 40 мг или симвастатина/эзетимиба в дозе 40/10 мг одновременно с ларопипрантом/никотиновой кислотой замедленного высвобождения в дозе 40 мг/2 г. Несмотря на то, что в данном клиническом исследовании единственными представителями монголоидной расы были пациенты китайской национальности, 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

102055

китайской национальности, чем у пациентов других национальностей (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

Влияние на печень

У некоторых взрослых пациентов, принимавших препарат Симвастатин, наблюдалось устойчивое повышение активности «печеночных» ферментов (более чем в 3 раза выше ВГН). При прекращении или прерывании терапии препаратом Симвастатин активность «печеночных» трансаминаз обычно постепенно возвращалась к исходному уровню. Повышение активности «печеночных» трансаминаз не было связано с желтухой или другой клинической симптоматикой. Реакций повышенной чувствительности выявлено не было. Некоторые из указанных выше пациентов имели отклонения в результатах функциональных печеночных проб до начала лечения препаратом Симвастатин и/или злоупотребляли 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 Симвастатин 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. Этим пациентам необходимо повторить исследования функции печени в ближайшее время и в последующем проводить регулярно до нормализации активности «печеночных» трансаминаз. В тех случаях, когда активность «печеночных» трансаминаз нарастает, особенно при устойчивом превышении ВГН в 3 раза, препарат следует отменить. Причиной повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) может быть повреждение мышц, поэтому рост активности АЛТ и КФК может указывать на развитие миопатии (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Были получены редкие пострегистрационные сообщения о фатальных и нефатальных случаях развития печеночной недостаточности у пациентов, принимающих статины, в том числе симвастатин. Если при лечении препаратом Симвастатин 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 препарата Симвастатин противопоказано.

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

102055

печени или необъяснимое повышение активности «печеночных» трансаминаз являются противопоказаниями к назначению препарата Симвастатин.

В процессе лечения препаратом Симвастатин, как и при лечении другими гиполипидемическими препаратами, наблюдалось умеренное (превышающее ВГН менее чем в 3 раза) увеличение активности «печеночных» трансаминаз. 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 детей и подростков в возрасте 10-17 лет

Безопасность и эффективность применения симвастатина у детей и подростков в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией были оценены в контролируемых клинических исследованиях с участием юношей 10-17 лет и девушек 10-17 лет не менее чем через 1 год после менархе. У пациентов детского возраста, принимавших симвастатин, профиль нежелательных явлений был сопоставим с таковым у пациентов, принимавших плацебо. Применение симвастатина в дозе более 40 мг в сутки не изучалось у пациентов детского и подросткового возраста. В данном исследовании не наблюдалось заметного влияния приема симвастатина на рост и половое созревание юношей и девушек или какого-либо влияния на продолжительность менструального цикла у девушек. Девушки должны быть проконсультированы о надлежащих методах контрацепции во время лечения препаратом Симвастатин (см. Противопоказания; Применение при беременности и в период грудного вскармливания). Применение симвастатина не изучалось у детей младше 10 лет и у девушек 10-17 лет до менархе.

Применение у пациентов пожилого возраста

У пациентов в возрасте старше 65 лет эффективность симвастатина, оцененная по уровню снижения концентрации ОХС и ХС ЛПНП, 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 симвастатина в дозе 80 мг в сутки у пациентов старше 65 лет наблюдался повышенный риск развития миопатии по сравнению с пациентами младше 65 лет.

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами

Следует учитывать опасность развития головокружения на фоне приема препарата Симвастатин при управлении транспортными средствами и при выполнении видов

102055

деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстрой двигательной реакции.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг, 40 мг, 80 мг

10 таблеток в блистере из трехслойной ПВХ/ПЭ/ПВДХ/пленки и алюминиевой фольги.

1, 3, 5 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Ауробиндо Фарма Лтд., Индия

Юридический адрес предприятия-производителя: Участок № 2, Маитри Вихар, Амирпет, Хайдерабад – 500038, Андхра- Прадеш, Индия

Фактический адрес предприятия-производителя: Юнит III, Сюрвей № 313, Бачупали Виладж, Кватхубулапур Мандал, Ранга Редди Дистрикт, 500 072, Телангана, Индия

Наименование, адрес организации, принимающей претензии от потребителей:

125438, г. Москва, ул. Михалковская, дом 63Б, строение 1, подъезд 1, 2-ой этаж.

Тел./факс: (495) 601-91-23

Представитель компании А.Шривастава

AUROBINDO PHARMA LTD. * HYDERABAD * INDIA

МЗ РФ ФГБУ НЦЭСМП ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 2

102055