МИНЗДРАВ РОССИИ
П N013557/01 200319
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Симвастатин Санофи

Регистрационный номер: П N013557/01.

Торговое наименование: Симвастатин Санофи.

Международное непатентованное наименование: симвастатин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка содержит:

действующее вещество: симвастатин – 10,00/20,00/40,00 мг;

вспомогательные вещества: ядро: лактоза безводная – 74,50/149,00/298,00 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный – 10,00/20,00/40,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 5,00/10,00/20,00 мг, тальк – 1,00/2,00/4,00 мг, магния стеарат – 0,50/1,00/2,00 мг, бутилгидроксианизол – 0,02/0,04/0,08 мг; *пленочная оболочка:* гипролоза – 0,76/1,65/3,06 мг, гипромеллоза – 0,76/1,65/3,06 мг, титана диоксид – 0,69/1,50/2,78 мг, тальк – 0,28/0,60/1,11 мг.

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг:

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки от белого до почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с риской с двух сторон и с гравировкой «SVT» и «10» на одной из сторон.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг:

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки от белого до почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с риской с двух сторон и с гравировкой «SVT» и «20» на одной из сторон.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг:

Продолговатые, двояковыпуклые таблетки от белого до почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с риской с двух сторон и с гравировкой «SVT» и «40» на одной из сторон.

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемическое средство – ГМГ-КоА редуктазы ингибитор

Код АТХ: C10AA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гиполипидемическое средство, получаемое синтетическим путем из продукта ферментации гриба *Aspergillus terreus*, являющийся неактивным лактоном, в организме подвергается гидролизу с образованием основного гидроксикислотного метаболита, обладающего высокой ингибирующей активностью в отношении 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), фермент, катализирующий начальную реакцию образования мевалоната из ГМГ-КоА.

Поскольку превращение ГМГ-КоА в мевалонат представляет собой ранний и наиболее значимый этап синтеза холестерина, то применение симвастатина не вызывает накопления в организме потенциально токсичных стеролов. ГМГ-КоА легко метаболизируется до ацетил-КоА, который участвует во многих процессах синтеза в организме.

Симвастатин вызывает понижение концентрации в плазме крови триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и общего холестерина (ОХС) (в случаях гетерозиготной семейной и несемейной форм гиперхолестеринемии, при смешанной гиперлипидемии, когда назначение гипохолестериновой диетотерапии и других немедикаментозных мероприятий (физическая нагрузка и снижение массы тела) бывает недостаточно для достижения терапевтического эффекта.

Симвастатин повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и уменьшает соотношение ХС ЛПНП/ХС ЛПВП и ОХС/ХС ЛПВП.

Заметный терапевтический эффект проявляется в течение 2 недель от начала приема, максимальный терапевтический эффект достигается через 4-6 недель после начала лечения. Действие сохраняется при продолжении лечения, при прекращении терапии концентрация холестерина постепенно возвращается к исходному уровню.

Фармакокинетика

Метаболизм

Симвастатин является неактивным лактоном, который быстро гидролизуется *in vivo* до β-гидроксикислоты симвастатина (L-654,969), мощный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Основными метаболитами симвастатина в плазме крови являются β-гидроксикислота симвастатина (L-654,969) и его 6'-гидрокси, 6'-гидроксиметил и 6'-экзометилен производные. Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы является критерием количественной оценки всех фармакокинетических исследований β-гидроксикислых метаболитов (активных ингибиторов), а также активных и латентных ингибиторов (всех ингибиторов), образующихся в результате гидролиза. Оба типа метаболитов определяются в плазме крови при приеме 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), скорость гидролиза в плазме крови человека достаточно низкая. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови метаболитов симвастатина достигается через 1,3-2,4 ч после приема однократной дозы. В исследовании с применением ^{14}C меченого симвастатина плазменная концентрация общей радиоактивности (^{14}C меченый симвастатин + ^{14}C меченые метаболиты симвастатина) достигала максимума через 4 часа и быстро снижалась до примерно 10 % от пикового значения в течение 12 часов после приема однократной дозы.

Фармакокинетические свойства препарата изучены у взрослых. Данные по фармакокинетике у детей и подростков отсутствуют.

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.

Симвастатин и его активный метаболит более чем на 95 % связываются с белками крови. 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 радиоактивного симвастатина 13 % препарата определялось в моче и 60 % – в каловых массах в течение 96 часов. Количество выведенного с калом препарата включает эквивалентные количества препарата как абсорбированного и выделенного с желчью, так и неабсорбированного. После внутривенного введения β-гидроксикислоты период полувыведения ($T_{½}$) этого метаболита составляет около 1,9 часов. В среднем только 0,3 % дозы, введенной внутривенно, выводится с мочой в активной форме. Симвастатин активно захватывается гепатоцитами посредством транспортного белка OATP1B1.

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

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 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 симвастатина не оказывает влияния на концентрацию в плазме крови лекарственных средств, метаболизирующихся под действием изофермента CYP3A4.

Риск развития миопатии увеличивается при повышении концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут повышать концентрацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и приводить к увеличению риска развития миопатии (см. раздел «Особые указания»).

Отдельные популяции

Носители аллеля c.521T >C гена SLCO1B1 имею более низкую активность OATP1B1. Средняя экспозиция (AUC) основного активного метаболита, симвастатиновой кислоты, составляет 120 % у гетерозиготных носителей (CT) аллеля C и 221 % у гомозиготных (CC) носителей по отношению к пациентам, которые являются носителями наиболее распространенного генотипа (TT). Аллель C встречается у 18 % европейцев. У пациентов с полиморфизмом SLCO1B1 имеется риск повышенного воздействия симвастатина на организм, что может привести к увеличению риска развития рабдомиолиза.

Показания к применению

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

У пациентов с высоким риском развития ИБС (при наличии гиперлипидемии или без нее), например, у пациентов с сахарным диабетом, у пациентов с инсультом или другими цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, у пациентов с заболеваниями периферических сосудов или у пациентов с ИБС или предрасположенностью к ИБС препарат 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 операций по восстановлению коронарного кровотока (таких как аортокоронарное шунтирование и чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика).
- Уменьшения риска необходимости проведения операций по восстановлению периферического кровотока и других видов некоронарной реваскуляризации.
- Снижения риска госпитализации в связи с приступами стенокардии.

2. 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 больных с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией для снижения повышенной концентрации ОХС, ХС ЛПНП и апо В;

- первичная дисбеталипопротеинемия (гиперлипидемия III типа по классификации Фредриксона).

3. Применение у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

Препарат показан 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 симвастатину или к другим компонентам препарата, а также к другим препаратам статинового ряда (ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы) в анамнезе.
- Заболевания печени в активной фазе, стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)).
- Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, вориконазол, кетоконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и препараты, содержащие кобицистат) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).
- Одновременное применение гемфиброзила, циклоспорина, фузидовой кислоты или даназола (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).
- Беременность или период грудного вскармливания.
- Одновременное применение симвастатина в дозе более 40 мг с ломитапидом у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолистеринемией.
- Возраст до 18 лет (за исключением детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией) (см. раздел «Показания к применению»).
- Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

С осторожностью назначают пациентам, злоупотребляющим алкоголем; пациентам после трансплантации органов, которым проводится терапия иммунодепрессантами (в связи с повышенным риском возникновения рабдомиолиза и почечной недостаточности); при состояниях, которые могут привести к развитию выраженной недостаточности функции

почек, таких как артериальная гипотензия, острые инфекционные заболевания тяжелого течения, выраженные метаболические и эндокринные нарушения, нарушения водно-электролитного баланса, хирургические вмешательства (в том числе стоматологические) или травмы; пациентам с пониженным или повышенным тонусом скелетных мышц неясной этиологии; при одновременном приеме с фибратами, исключая гемфиброзил (см. раздел «Противопоказания), никотиновой кислотой в липиднижающих дозах (более 1 г в сутки), колхицином, амиодароном, дронедароном, верапамилом, амлодипином, дилтиаземом, грейпфрутовым соком; при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин).

При тяжелой почечной недостаточности (КК <30 мл/мин) следует тщательно взвесить целесообразность назначения препарата в дозах более 10 мг в сутки и, в случае необходимости, следует назначать их с осторожность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Симвастатин Санофи противопоказан при беременности.

Безопасность применения симвастатина у беременных женщин не установлена. Препарат Симвастатин Санофи следует назначать женщинам детородного возраста только в тех случаях, когда вероятность наступления беременности очень мала. В случае диагностирования беременности в процессе терапии, прием препарата Симвастатин Санофи должен быть немедленно прекращен, а пациентки предупреждены о потенциальном риске для плода. Лечение препаратом необходимо приостановить на весь срок беременности или до тех пор, пока беременность не будет диагностирована. Хотя нет доказательств того, что количество врожденных пороков возрастает при применении симвастатина или других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, применение препарата Симвастатин Санофи 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.

Данные о выделении симвастатина и его метаболитов в грудное молоко отсутствуют. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания, учитывая риск возникновения серьезных нежелательных реакций у грудных детей, следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Перед назначением препарата Симвастатин Санофи пациенту необходимо рекомендовать стандартную гипохолестериновую диету, которую он должен соблюдать в течение всего периода терапии.

Препарат принимают внутрь 1 раз в сутки вечером, запивая достаточным количеством воды, независимо от приема пищи.

Суточная доза препарата Симвастатин Санофи составляет от 5 до 80 мг 1 раз в сутки вечером. Максимальная суточная доза – 80 мг. Изменение (подбор) дозы следует проводить с интервалами не менее 4 недель. Дозу 80 мг в сутки рекомендуется назначать только пациентам с тяжелой гиперхолистеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, если лечение препаратом в более низких дозах не позволило достичь целевых показателей липидного профиля, а предполагаемая польза от лечения превышает возможный риск. Начальная доза препарата составляет 10-20 мг в сутки за один прием вечером. Для пациентов, которым требуется более значимое снижение ХС ЛПНП (более 45 %), начальная доза может составлять 20-40 мг в сутки за один прием вечером. При необходимости, корректировка дозы должна проводиться как указано выше. У большинства пациентов оптимальный эффект достигается при приеме препарата в дозах до 20 мг в сутки.

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

При лечении пациентов с ИБС или ее высоким риском развития эффективные дозы препарата Симвастатин Санофи составляют 20-40 мг 1 раз в сутки вечером. Поэтому рекомендуемая начальная доза у таких пациентов – 20 мг в сутки. Возможная корректировка дозы должна выполняться согласно рекомендациям выше. Медикаментозная терапия должна быть начата одновременно с диетотерапией и физическими упражнениями.

Пациенты с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией

Рекомендуемая суточная доза препарата Симвастатин Санофи составляет 40 мг 1 раз в сутки вечером. Дозу 80 мг в сутки рекомендуется назначать только в том случае, если предполагаемая польза терапии превышает возможный риск. Таким пациентам препарат Симвастатин Санофи назначается в комбинации с другими видами гиполипидемической терапии (например, ЛПНП-аферез) или без подобного лечения, если оно недоступно.

Для пациентов, принимающих ломитапид одновременно с препаратом Симвастатин Санофи, суточная доза симвастатина не должна превышать 40 мг.

Пациенты с гиперлипидемией, не имеющие вышеперечисленных рисков

Стандартная начальная доза составляет 20 мг 1 раз в сутки вечером. Пациенты, которым требуется значительное снижение концентрации ХС ЛПНП (свыше 45 %), могут начинать с 20-40 мг/сутки, принимаемых 1 раз в сутки вечером. Возможная корректировка дозы должна выполняться согласно рекомендациям выше.

Пациенты пожилого возраста

Корректировка дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести корректировка дозы препарата не требуется.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (КК менее 30 мл/мин) максимально рекомендуемая доза препарата Симвастатин Санофи не должна превышать 10 мг в сутки. Если дозировки, превышающие 10 мг в сутки считаются необходимыми, следует назначать их с осторожностью (см. раздел «С осторожностью»).

Сопутствующая терапия

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

Для пациентов, принимающих никотиновую кислоту в липидоснижающих дозах (более 1 г/сутки), фибраты кроме гемфиброзила, (см. раздел «Противопоказания») или фенофибрата одновременно с препаратом Симвастатин Санофи, максимальная суточная доза препарата не должна превышать 10 мг.

Для пациентов, принимающих амиодарон, верапамил, дилтиазем, амлодипин, препараты, содержащие элбасвир или гразопревир одновременно с препаратом Симвастатин Санофи, максимальная суточная доза не должна превышать 20 мг, если только ожидаемая польза не будет превышать степень риска развития миопатии и рабдомиолиза (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»).

Дети и подростки 10-17 лет с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией

Для детей и подростков (мальчики в стадии II и более по шкале Таннера и девушки, у которых месячные начались не менее 1 года назад, в возрасте 10-17 лет) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией рекомендуемая начальная доза обычно составляет 10 мг 1 раз в сутки вечером. Прежде чем начинать терапию симвастатином, дети и подростки должны перейти на стандартную диету, снижающую холестерин; эту диету следует продолжать и в течение курса приема симвастатина.

Рекомендуемая доза колеблется от 10 до 40 мг/сутки; максимальная рекомендуемая доза составляет 40 мг/сутки. Дозы должны подбираться индивидуально в соответствии с целью

терапии, назначаемой на основе рекомендаций специалиста. Корректировку дозы следует осуществлять с интервалом не менее 4 недель.

Побочное действие

При применении препарата Симвастатин Санофи возможно появление указанных ниже побочных эффектов, которые разделены по системно-органным классам в соответствии с классификацией Медицинского словаря по нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Для указания частоты встречаемости побочных эффектов была использована классификация ВОЗ: очень часто (≥10 %); часто (≥1 % и <10 %); нечасто (≥0,1 % и <1 %); редко (≥0,01 % и <0,1 %); очень редко (<0,01 %); частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту встречаемости побочного эффекта не представляется возможным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – ангионевротический отек, ревматическая полимиалгия, васкулит, крапивница, волчаночноподобный синдром; очень редко – анафилактическая реакция; частота неизвестна – иммунноопосредованная некротизирующая миопатия (аутоиммунная миопатия) *.

*Были получены 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. Улучшения наблюдаются при терапии иммунодепрессивными препаратами.

Нарушения со стороны нервной системы: редко – головная боль, головокружение, парестезия, периферическая нейропатия; очень редко – бессонница, нарушение памяти, спутанность сознания; частота неизвестна – депрессия.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – нечеткость зрительного восприятия.

Нарушения со стороны сердца: редко – ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов: редко – «приливы» крови к коже лица.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко – одышка; частота неизвестна – интерстициальное заболевание легких.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: редко – нарушение вкусовых ощущений, запор, боль в животе, метеоризм, диспепсия, тошнота, рвота, диарея, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – желтуха, гепатит; очень редко – фатальная и нефатальная печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко – кожная сыпь, кожный зуд, алопеция, дерматомиозит, гиперемия кожи, фоточувствительность.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: редко – артрит, артралгия, миалгия, мышечные судороги, миопатия (включая миозит)*, рабдомиолиз; частота неизвестна - тендопатии, возможно с разрывом сухожилий.

* в основном при приеме дозы симвастатина 80 мг в сутки.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко – острая почечная недостаточность (вследствие рабдомиолиза).

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна – эректильная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: редко – слабость, лихорадка, астенический синдром.

Имеются редкие сообщения о возникновении синдрома гиперчувствительности, который может выражаться развитием отёка Квинке, волчаночноподобного синдрома, ревматической полимиалгии, дерматомиозита, васкулита, тромбоцитопении, эозинофилии, увеличением СОЭ, воспалением и болью в суставах, крапивницы, реакции фоточувствительности, лихорадкой, нарушением дыхания и общим недомоганием.

Лабораторные и инструментальные данные: редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), тромбоцитопения, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия.

Сообщалось о повышении концентрации глюкозы в крови и содержания гликированного гемоглобина (HBA1c).

Также были получены редкие пострегистрационные сообщения о когнитивных нарушениях (например, различные нарушения памяти – забывчивость, снижение памяти, амнезия, спутанность сознания), связанные с применением статинов, включая симвастатин. Данные реакции оценивались как несерьезные, с различной длительностью проявления симптомов (от 1 суток до нескольких лет) и временем их разрешения (медиана 3 недели). Симптомы были обратимыми и проходили после отмены препарата.

Следующие нежелательные явления были зарегистрированы при применении некоторых статинов:

- нарушение сна, включая кошмарные сновидения;
- сексуальная дисфункция;

- сахарный диабет: частота возникновения будет зависеть от присутствия или отсутствия факторов риска (содержание глюкозы в плазме крови натощак ≥ 5,6 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м^2, повышенная концентрация триглицеридов в плазме крови, артериальная гипертензия в анамнезе).

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 симвастатин, был сопоставим с профилем безопасности и переносимости лечения в группе, принимавшей плацебо. Однако, нет данных о долгосрочных эффектах на физическое и интеллектуальное развитие и на половое созревание после года применения симвастатина.

Передозировка

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

Лечение: промывание желудка, прием активированного угля. Симптоматическая и поддерживающая терапия. Следует контролировать функции печени и почек, активность КФК в сыворотке крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамические взаимодействия

Другие фибраты

У пациентов, принимающих фибраты, кроме гемфиброзила (см. раздел «Противопоказания») или фенофибрата, доза симвастатина не должна превышать 10 мг в сутки.

Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, увеличивается при одновременном применении симвастатина с другими фибратами, кроме фенофибрата (см. раздел «С осторожностью»).

При одновременном применении с гемфиброзилом наблюдалось повышение концентрации симвастатина в плазме крови.

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.

Фармакокинетические взаимодействия

Противопоказана сопутствующая терапия следующими лекарственными средствами.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4

Симвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4, но не ингибирует активность этого изофермента. Это предполагает, 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 (например, нелфинавир), боцепревира, телапревира, нефазодона, препаратов, содержащих кобицистат) и симвастатина противопоказано (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

Одновременное применение с *итраконазолом* приводило к повышению концентрации в плазме крови симвастатиновой кислоты (активный метаболит бета-гидроксикислота) более чем в 10 раз. Телитромицин вызывал повышение ее концентрации в крови в 11 раз. Если избежать терапии мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (повышают AUC в 5 раз и более) нельзя, необходимо прекратить применение симвастатина и предусмотреть применение другого статина. Следует соблюдать осторожность при применении других менее мощных ингибиторов изофермента CYP3A4: флуконазола, верапамила, дилтиазема.

Гемфиброзил, циклоспорин или даназол

Одновременное применение с симвастатином противопоказано.

При одновременном применении симвастатина с гемфиброзилом, циклоспорином или даназолом увеличивается риск развития миопатии/рабдомиолиза (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

Механизм взаимодействия с циклоспорином изучен не до конца, однако известно, что циклоспорин приводит к увеличению AUC ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы. Увеличение AUC для симвастатиновой кислоты предположительно происходит частично благодаря ингибированию CYP3A4.

Гемфиброзил увеличивает AUC симвастатиновой кислоты в 1,9 раза, возможно, это связано с ингибированием глюкуронизации.

Флуконазол

Сообщалось о редких случаях рабдомиолиза, связанных с одновременным применением симвастатина и флуконазола.

Фузидовая кислота

Одновременное применение фузидовой кислоты и симвастатина противопоказано, так как может повыситься риск развития миопатии/рабдомиолиза в связи с увеличением сывороточных концентраций обоих препаратов. Механизм данного взаимодействия не

известен. Одновременное применение данной комбинации препаратов может вызвать повышение их концентраций в плазме крови. Если применение фузидовой кислоты считается необходимым, следует отменить применение симвастатина в данный период.

Амиодарон

У пациентов, принимающих амиодарон, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки. 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. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов

Верапамил

У пациентов, принимающих верапамил, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки. Риск возникновения миопатии и рабдомиолиза повышается при одновременном применении верапамила с симвастатином в дозе 40 мг или 80 мг. В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении верапамила наблюдалось повышение экспозиции симвастатиновой кислоты в 2,3 раза, предположительно по причине ингибирования изофермента CYP3A4.

Дилтиазем

Риск возникновения миопатии и рабдомиолиза повышается при одновременном применении дилтиазема с симвастатином в дозе 80 мг. В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении дилтиазема наблюдалось повышение экспозиции симвастатиновой кислоты в 2,7 раза, предположительно по причине ингибирования изофермента CYP3A4. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 40 мг в сутки у пациентов, одновременно принимающих дилтиазем.

Амлодипин

Повышенный риск возникновения миопатии наблюдается у пациентов, принимающих одновременно амлодипин и симвастатин. В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении амлодипина наблюдалось повышение экспозиции симвастатиновой кислоты в 1,6 раза. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 40 мг в сутки у пациентов, одновременно принимающих амлодипин.

Ломитапид

Риск развития миопатии/рабдомиолиза может повышаться при одновременном применении ломитапида с симвастатином.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих ломитапид, прием симвастатина противопоказан.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, дронедорон).

При одновременном применении препаратов, обладающих умеренной ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4, и симвастатина, особенно в высоких дозах, может повыситься риск развития миопатии. При одновременном применении препарата Симвастатин Санофи и умеренных ингибиторов изоферментов CYP3A4 может потребоваться снижение дозы препарата Симвастатин Санофи.

Ниацин (никотиновая кислота)

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

В фармакокинетическом исследовании одновременного применения никотиновой кислоты с пролонгированным высвобождением в дозе 2 г с симвастатином в дозе 20 мг наблюдалось незначительное увеличение AUC симвастатина и симвастатиновой кислоты, а также увеличение $C_{max.}$

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. раздел «С осторожностью»).

Ингибиторы белка устойчивости рака молочной железы (BCRP)

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

Рифампицин

Поскольку рифампицин является мощным индуктором изофермента CYP3A4, у пациентов, длительно принимающих рифампицин (например, для лечения туберкулеза), эффективность терапии симвастатином может снижаться. В фармакокинетическом

исследовании с участием здоровых добровольцев показатель площади под кривой «концентрация-время» (AUC) для симвастатиновой кислоты был снижен на 93 % при одновременном применении рифампицина.

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.

Дигоксин

Симвастатин повышает концентрацию дигоксина в плазме крови.

Колестирамин и колестипол

Колестирамин и колестипол снижают биодоступность симвастатина (применение симвастатина возможно через 4 ч после приема указанных лекарственных средств, при этом отмечается аддитивный эффект).

Другие виды взаимодействий

Сок грейпфрута

Сок грейпфрута содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4 системы цитохрома P450 и могут повышать концентрацию в плазме крови

средств, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4. Увеличение активности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в 1,9 раза было зафиксировано после употребления 240 мл сока в день. Употребление большого объема сока (более 1 л в день) при приеме симвастатина увеличивает уровень ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови в 7 раз. В связи с этим необходимо избегать употребления сока грейпфрута в больших количествах на фоне терапии симвастатином.

Влияние симвастатина на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Симвастатин не является ингибитором цитохрома P450 3A4. Таким образом, симвастатин не влияет на плазменные концентрации веществ, метаболизируемых через цитохром P450 3A4.

Особые указания

До начала и во время лечения пациент должен находиться на гипохолестериновой диете.

Миопатия/Рабдомиолиз

Симвастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, иногда вызывает миопатию, выражающуюся в виде мышечной боли, чувствительности мышц или мышечной слабости, сопровождающимися повышением активности КФК (более чем в 10 раз выше ВГН). Миопатия может проявляться в форме рабдомиолиза, иногда сопровождающегося вторичной острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией, или без нее. В редких случаях сообщалось о летальных случаях. Риск развития миопатии повышается при высоких концентрациях ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы в плазме крови. Факторы риска развития 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. Согласно базе данных клинических исследований, в которых терапия симвастатином была назначена 41413 пациентам, при этом 24747 (приблизительно 60 %) из них участвовали в исследованиях с последующим наблюдением в течение минимум 4 лет, частота миопатии составила приблизительно 0,03 %, 0,08 % и 0,61 % при дозах 20, 40 и 80 мг в сутки, соответственно. В ходе этих исследований осуществлялся тщательный контроль состояния пациентов, при этом некоторые медицинские препараты, взаимодействующие с симвастатином, были исключены.

В ходе клинических исследований, в течение которых пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе получали симвастатин 80 мг в сутки (средний срок последующего наблюдения 6,7 лет), частота развития миопатии составила примерно 1,0 % по сравнению с 0,02 % для пациентов, принимающих 20 мг в сутки. Приблизительно половина этих случаев

миопатии приходилась на первый год лечения препаратом. Частота проявления миопатии в каждый последующий год лечения составляла около 0,1 %.

У пациентов, принимающих симвастатин в дозе 80 мг в сутки, риск развития миопатии выше, чем при применении других статинов, вызывающих сопоставимое снижение концентрации ХС ЛПНП. Следовательно, препарат Симвастатин Санофи 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 симвастатин в дозе 80 мг, требуется лечение другим препаратом, который может взаимодействовать с симвастатином, то необходимо снизить дозу симвастатина или назначить другой статин, обладающий меньшим потенциалом к возможному лекарственному взаимодействию (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы»).

Измерение КФК

КФК нельзя измерять после интенсивной физической нагрузки или при наличии другой вероятной причины повышения активности КФК, так как это затрудняет интерпретацию ее значений. Если значение КФК значительно превышает базовый (более чем в 5 раз), их необходимо измерить повторно через 5-7 дней для подтверждения результатов.

Перед лечением

Перед началом приема или увеличением дозы препарата Симвастатин Санофи следует проинформировать пациента о возможности развития миопатии и рекомендовать незамедлительно обратиться к врачу в случае появления невыясненных мышечных болей, повышенной чувствительности мышц или мышечной слабости.

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с предрасполагающими факторами для развития рабдомиолиза. Для того чтобы установить референтные исходные значения, следует определять концентрацию КФК перед началом лечения в следующих ситуациях:

- пожилой возраст (возраст ≥ 65 лет);
- женщины;
- нарушение функции почек;
- неконтролируемый гипотиреоз;
- врожденная мышечная патология в личном или семейном анамнезе;
- в анамнезе – мышечная токсичность при применении статинов или фибратов;
- злоупотребление алкоголем.

В таких ситуациях риск при лечении следует сопоставить с потенциальным преимуществом, а также рекомендуется проводить клинический мониторинг. Если у пациента ранее наблюдались нарушения со стороны мышечной системы при лечении фибратами или статинами, лечение различными препаратами этого класса следует начинать с осторожностью. Если исходный показатель КФК значительно повышен (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН), лечение препаратом Симвастатин Санофи начинать не следует.

Во время лечения

Если при лечении препаратом Симвастатин Санофи у пациента возникает мышечная боль, слабость или спазмы мышц, пациенту необходимо измерить содержание КФК в плазме крови. Если при отсутствии физической нагрузки показатели КФК окажутся значительно повышенными (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН), лечение следует прекратить. Если мышечные симптомы значительно выражены и вызывают ежедневный дискомфорт, даже в том случае, когда показатели КФК превышают исходные значения менее чем в 5 раз по сравнению с ВГН, следует рассмотреть вопрос о прекращения лечения препаратом Симвастатин Санофи. Если миопатия может быть вызвана другими причинами, лечение следует прекратить.

Были получены 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. Улучшения наблюдаются при терапии иммунодепрессивными препаратами.

Если симптомы исчезли, и показатели КФК вернулись в норму, можно рассмотреть вопрос о повторном применении статина или применении альтернативного статина в меньшей дозе с тщательным мониторингом.

Повышенный риск развития миопатии наблюдается у пациентов, принимающих симвастатин в дозе 80 мг. Рекомендуется периодически проводить измерения активности КФК, так как это очень важно при распознавании субклинических случаев миопатии. Однако необходимо помнить, что не всегда контроль данного показателя поможет предотвратить развитие миопатии. Терапию препаратом Симвастатин Санофи следует временно прекратить за несколько дней до планового оперативного вмешательства и/или после обширных медицинских и хирургических вмешательств.

Меры по снижению риска миопатии/рабдомиолиза, вызванными взаимодействиями с другими медицинскими препаратами (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»)

- Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4

Риск развития миопатии и рабдомиолиза значительно возрастает при одновременном применении препарата Симвастатин Санофи с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (такими как итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы протеазы ВИЧ (например, нелфинавир), боцепревир, телапревир, нефазодон, гемфиброзил, циклоспорин и даназол, препараты, содержащие кобицистат) (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Применение данных препаратов с симвастатином противопоказано.

Если избежать кратковременного лечения мощными ингибиторами CYP3A4 (препараты, повышающие AUC в 5 раз и более) невозможно, терапию препаратом Симвастатин Санофи (и другими статинами) следует прервать на период их применения.

- 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 умеренными ингибиторами изофемента CYP3A4 (препараты, повышающие AUC в 2-5 раз) может потребоваться коррекция дозы симвастатина. С некоторыми умеренными ингибиторами CY3A4, например, дилтиаземом, симвастатин рекомендуется применять в максимальной дозе 20 мг.

- Ингбиторы белка устойчивости рака молочной железы (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 Симвастатин Санофи и ингибиторов BCRP может потребоваться коррекция дозы препарата Симвастатин Санофи (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Несмотря на то, что одновременное применение с элбасвиром и гразопревиром не изучалось, для пациентов, получающих симвастатин одновременно с препаратами, содержащими элбасвир или гразопревир, доза препарата Симвастатин Санофи не должна превышать 20 мг в сутки.

- Амиодарон, амлодипин, верапамил, дилтиазем

Риск миопатии и рабдомиолиза также повышается при одновременном приеме фибратов, амиодарона, амлодипина, верапамила или дилтиазема с высокими дозами симвастатина. Одновременное применение симвастатина в дозе более 20 мг в сутки с вышеуказанными препаратами противопоказано.

- Фузидовая кислота

Риск развития миопатии, включая развитие рабдомиолиза, может возрасти при одновременном назначении препаратов фузидовой кислоты и препарата Симвастатин Санофи (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Применение симвастатина одновременно с системными препаратами фузидовой кислоты, а также в течение 7 дней после окончания приема фузидовой кислоты, противопоказано. В случае, если применение фузидовой кислоты является неизбежным, следует прекратить прием симвастатина на время приема фузидовой кислоты. При возникновении симптомов мышечной слабости и боли, следует немедленно обратиться к врачу. Возобновить прием симвастатина можно по истечении 7 дней после приема последней доза фузидовой кислоты. В исключительных случаях, когда необходима длительная терапия системными препаратами фузидовой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций, возможность одновременного применения препарата Симвастатин Санофи и фузидовой кислоты должна рассматриваться индивидуально в каждом отдельном случае, и комбинированная терапия должна проводиться под тщательным медицинским наблюдением.

- Ломитапид

Одновременное применение симвастатина с ломитапидом у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолистеринемией может привести к повышенному риску развития миопатии (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Применение симвастатина в дозировке более чем 40 мг/сутки одновременно с ломитапидом у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолистеринемией противопоказано

- Фенофибрат

Следует соблюдать осторожность при назначении фенофибрата с препаратом Симвастатин Санофи, так как каждый из препаратов, принимаемый отдельно, может вызвать миопатию.

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

При одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут) описаны случаи рабдомиолиза.

В клиническом исследовании (медиана наблюдения 3,9 года) с участием пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и с хорошо контролируемой концентрацией холестерина ЛПНП, при приеме симвастатина 40 мг/сут в комбинации с эзетимибом 10 мг или без него, было показано отсутствие дополнительного положительного эффекта на исходы сердечно-сосудистых заболеваний при одновременном применении никотиновой кислоты в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут). Врачи, рассматривающие возможность применения комбинированной терапии препаратом Симвастатин Санофи и ниацином (никотиновой кислотой) в липиднижающих дозах (не менее 1 г в сутки) или продуктами, содержащими ниацин, должны тщательно оценить потенциальную пользу и риск, а также вести тщательный мониторинг пациентов на предмет появления признаков и симптомов миопатии, особенно в течение первых месяцев курса терапии и при увеличении дозы одного из принимаемых медицинских препаратов.

Кроме того, в данном исследовании была отмечена более высокая частота развития миопатии среди пациентов китайской национальности при приеме симвастатина в суточной дозе 40 мг или симвастатина в дозе 40 мг в сутки одновременно с ларопипрантом/никотиновой кислотой замедленного высвобождения в дозе 40 мг/2000 мг в сутки.

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 в сутки) у пациентов монголоидной расы, поскольку частота развития миопатии выше у пациентов китайской национальности, чем у пациентов других национальностей (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Ацципимокс, имеющий сходную химическую структуру с ниацином, потенциально может вызывать схожие с ним токсические эффекты на мышцы. Однако данный факт не был изучен.

Следует избегать одновременного приема грейпфрутового сока и препарата Симвастатин Санофи.

Сахарный диабет

Имеются данные о повышении содержания глюкозы в плазме крови при приеме статинов, а у некоторых пациентов, предрасположенных к развитию диабета, они могут вызвать гипергликемию. Однако этот риск не превышает пользу от терапевтического эффекта статинов, снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому не

является причиной прекращения приема статинов. Пациенты, предрасположенные к развитию диабета (концентрация глюкозы в крови натощак 5,6–6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м^2, повышенная концентрация триглицеридов в плазме крови, наличие артериальной гипертензии) должны регулярно контролировать биохимические показатели крови и проходить клиническое обследование.

Воздействие на печень

У некоторых пациентов, принимающих симвастатин, наблюдалось устойчивое повышение активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза выше ВГН). При прерывании или прекращении приема симвастатина этими пациентами показатели «печеночных» трансаминаз обычно постепенно снижались до исходных значений.

В начале терапии препаратом Симвастатин Санофи возможно преходящее повышение активности «печеночных» трансаминаз. Повышение данных показателей 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 и/или злоупотребляли алкоголем.

Перед началом лечения, а затем по клиническим показаниям всем пациентам рекомендуется проводить исследование функции печени. Пациентам, у которых планируется повышение дозы препарата Симвастатин Санофи 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 исследование функции печени в ближайшее время и в последующем проводить регулярно до нормализации активности «печеночных» трансаминаз. В случае дальнейшего повышения активности «печеночных» трансаминаз, особенно при устойчивом превышении ВГН в 3 раза, прием препарата следует прекратить. Причиной повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) может быть повреждение мышц, поэтому рост активности АЛТ и КФК может указывать на развитие миопатии.

Были получены редкие пострегистрационные сообщения о случаях развития печеночной недостаточности (включая случаи с летальным исходом) у пациентов, принимающих статины, в том числе симвастатин. Если при лечении препаратом Симвастатин Санофи 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 Санофи противопоказано.

У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, и/или пациентов с нарушением функции печени препарат следует применять с особой осторожностью. Активное заболевание печени или необъяснимое повышение активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) являются противопоказаниями к назначению препарата Симвастатин Санофи.

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

Снижение активности транспортных белков ОАТР

Снижение функции транспортного полипептида органических анионов (ОАТР) может увеличить степень системного воздействия симвастатина и увеличить риск развития миопатии и рабдомиолиза. Снижение функции может произойти в результате ингибирования взаимодействующими лекарственными препаратами (например, циклоспорином) или у пациентов, являющихся носителями генотипа SLCO1B1 c.521T>C.

Пациенты, являющиеся носителями аллели гена SLCO1B1 (c.521T> C), кодирующего менее активный белок ОАТР1В1, более подвержены системному воздействию симвастатина на организм, и у них выше риск развития миопатии. Однако отсутствие данного гена при генотипировании не исключает риск развития миопатии.

Офтальмологические обследования

Данные о неблагоприятном воздействии симвастатина на хрусталик глаза отсутствуют.

Интерстициальное заболевание легких

При применении статинов, в том числе симвастатина, сообщалось о случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии (см. раздел «Побочное действие»). При появлении у пациентов симптомов поражения легких (одышка, непродуктивный кашель) на фоне общей симптоматики (повышенная утомляемость, снижение массы тела, лихорадка) необходимо прекратить прием препарата и обратиться к специалисту.

Применение у детей и подростков (в возрасте 10-17 лет)

Безопасность и эффективность применения симвастатина у детей в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией оценивались в контролируемом клиническом исследовании с участием мальчиков подросткового возраста (II стадия и

выше по шкале Таннера) и девушек, у которых менструальный цикл наступил минимум 1 год назад. У пациентов, принимавших симвастатин, профиль нежелательных реакций был, в целом, сопоставим с таковым у пациентов, принимавших плацебо. Применение дозы более 40 мг в сутки не изучалось у пациентов детского и подросткового возраста. В этом ограниченном контролируемом исследовании не выявлено влияния на рост или половое созревание юношей и девушек подросткового возраста, а также какого-либо влияния на продолжительность менструального цикла у девушек. Девушек подросткового возраста следует проконсультировать относительно применения эффективных методов контрацепции во время лечения симвастатином (см. раздел «Противопоказания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). У пациентов в возрасте младше 18 лет эффективность и безопасность препарата при курсе лечения более 48 дней не изучались, и отсроченные последствия относительно физического, интеллектуального и полового развития неизвестны.

Применение симвастатина не изучалось у пациентов в возрасте младше 10 лет, а также у детей препубертатного периода и девочек до наступления менархе.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте старше 65 лет эффективность приема симвасатина, 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 при приеме симвастатина в дозе 80 мг в сутки у пациентов старше 65 лет наблюдался повышенный риск развития миопатии по сравнению с пациентами младше 65 лет.

Пациенты с редкими наследственными заболеваниями

Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или глюкозно-галактозная мальабсорбция, прием данного препарата противопоказан.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат Симвастатин Санофи не оказывает значимого неблагоприятного влияния на управление транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Тем не менее, следует принимать во внимание, что в пострегистрационном периоде сообщалось о редких случаях развития головокружения.

Форма выпуска

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

По 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПЕ/ПВДХ/Al. По 2 или 6 блистеров помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Санофи Россия», Россия, 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Производитель

Зентива к.с., Чешская Республика

У кабеловны 130, 102 37, Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика

Претензии по качеству препарата направлять по адресу:

АО «Санофи Россия».

125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

тел: (495) 721-14-00; факс: (495) 721-14-11.

Старший менеджер по регистрации Айриян И.К.