МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015147/01-311016
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

СИМВАСТОЛ®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: .....

Торговое наименование: Симвастол® (Simvastol®)

Международное непатентованное наименование: симвастатин (simvastatin)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав на 1 таблетку:

Таблетки 10 мг

Действующее вещество: симвастатин (с бутилгидроксианизолом 0,01 %) – 10 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 70,73 мг, бутилгидроксианизол 0,02 мг, аскорбиновая кислота 2,50 мг, лимонной кислоты моногидрат 1,25 мг, целлюлоза микрокристаллическая PH 101 5,00 мг, крахмал прежелатинизированный 10,00 мг, магния стеарат 0,50 мг.

Состав оболочки: Опадрай II 33G24737 3,0000 мг (гипромеллоза 1,2000 мг, лактозы моногидрат 0,6600 мг, титана диоксид 0,6150 мг, макрогол-3000 0,2400 мг, триацетин 0,1800 мг, краситель железа оксид красный 0,1020 мг, алюминиевый лак на основе красителя индигокармин 0,0018 мг, краситель железа оксид черный 0,0012 мг).

Таблетки 20 мг

Действующее вещество: симвастатин (с бутилгидроксианизолом 0,01 %) – 20 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 141,46 мг, бутилгидроксианизол 0,04 мг, аскорбиновая кислота 5,00 мг, лимонной кислоты моногидрат 2,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая PH 101 10,00 мг, крахмал прежелатинизированный 20,00 мг, магния стеарат 1,00 мг.

Состав оболочки: Опадрай II 39G22514 6,0000 мг (гипромеллоза 2,4000 мг, титана диоксид 1,3710 мг, лактозы моногидрат 1,2600 мг, макрогол-3000 0,4800 мг, триацетин

0,3600 мг, краситель железа оксид желтый 0,1278 мг, краситель железа оксид красный 0,0006 мг, краситель железа оксид черный 0,0006 мг).

Описание

Таблетки 10 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На разрезе видны два слоя, ядро однородно белое, с тонким розовым покрытием на крае ядра.

Таблетки 20 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На разрезе видны два слоя, ядро однородно белое, с тонким желтым покрытием на крае ядра.

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

КОД АТХ: C10AA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

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. Снижает 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 повышает концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у пациентов с гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией или смешанной гиперлипидемией в тех случаях, когда повышенная концентрация холестерина является фактором риска и назначение одной диеты недостаточно. Заметный терапевтический эффект наблюдается в течение 2 недель приема препарата, максимальный терапевтический эффект – в течение 4-6 недель после начала лечения. Эффект сохраняется при продолжении терапии. При прекращении приема симвастатина концен-

трация 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 Симвастол® 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 Симвастол® не должно вызывать накопления в организме потенциально токсичных стеролов. Кроме того, ГМГ-КоА быстро метаболизируется обратно до ацетил-КоА, который участвует во многих процессах биосинтеза в организме. Хотя холестерин является предшественником всех стероидных гормонов, не наблюдалось клинического влияния симвастатина на стероидогенез. Поскольку симвастатин не вызвал повышения литогенности желчи, маловероятно его влияние на увеличение частоты заболеваемости желчнокаменной болезнью.

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

Кроме того, симвастатин 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.

Фармакокинетика

Всасывание

Всасыванию подвергается около 85% принятой внутрь дозы симвастатина. Прием пищи (в рамках стандартной гипо-холестериновой диеты) сразу после приема симвастатина не влияет на фармакокинетический профиль препарата.

Распределение и связывание с белками плазмы крови

После приема внутрь в печени определяются более высокие концентрации симвастатина, чем в других тканях. Концентрация активного метаболита симвастатина L-654.969 в системном кровотоке составляет менее 5% от принятой внутрь дозы; 95% от этого количества находится в связанном с белками состоянии. Результатом активного метаболизма симвастатина в печени (более 60% у мужчин) является его низкая концентрация в общем кровотоке.

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

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 14С меченного симвастатина плазменная концентрация общей радиоактивности (14С меченный симвастатин + 14С меченные метаболиты симвастатина) достигала максимума через 4 часа и быстро снижалась до примерно 10% от максимальною 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.

Выведение

При «первичном прохождении» через печень симвастатин метаболизируется с последующим выведением симвастатина и его метаболитов с желчью. В исследовании при приеме 100 мг препарата (5 капсул по 20 мг) ^{14}C меченный симвастатин накапливался в

крови, моче и каловых массах. Около 60% принятой дозы меченого симвастатина определялось в каловых массах и около 13% – в моче. Меченый симвастатин в каловых массах был представлен как продуктами метаболизма симвастатина, выделившихся с желчью, так и неабсорбировавшимся меченым симвастатином. Менее 0,5% принятой дозы меченого симвастатина было обнаружено в моче в виде активных метаболитов симвастатина. В плазме крови 14% AUC было обусловлено активными ингибиторами и 28% — всеми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Последнее указывает на то, что в основном продукты метаболизма симвастатина являются неактивными или слабыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. В исследовании по изучению пропорциональности доз симвастатина 5 мг, 10 мг, 20 мг, 60 мг, 90 мг 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. Известно, что циклоспорин увеличивает AUC ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, хотя механизм лекарственного взаимодействия полностью не изучен. Увеличение AUC симвастатина предположительно связано, в частности, с ингибированием изофермента CYP3A4 и/или транспортного белка OATP1B1 (см. раздел «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. раздел «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*).

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

Риск развития миопатии увеличивается при повышении концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут повышать концентрацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и приводить к увеличению риска развития миопатии (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Показания к применению

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) или с высоким риском развития 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 Симвастол® показан для:

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

- Снижения риска госпитализации в связи с приступами стенокардии.

Гиперлипидемия

- как дополнение к диете, когда применение только диеты и других немедикаментозных методов лечения у пациентов с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона), или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона) недостаточно для:
  - снижения повышенной концентрации ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, аполипопротеина В (апо В);
  - 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 Симвастол® одновременно с диетой показано для снижения повышенной концентрации ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, апо В у юношей 10-17 лет и у девушек 10-17 лет не менее чем через 1 год после менархе (первое менструальное кровотечение) с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.
- Заболевание печени в активной фазе или стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясной этиологии.
- Беременность или период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (за исключением детей и подростков 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией) (см. раздел «Показания к применению»).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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

С осторожностью

Пациенты, перенесшие рабдомиолиз во время терапии препаратом Симвастол®, 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

Беременность

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

что они беременны. Лечение препаратом Симвастол® должно быть приостановлено на весь срок беременности или пока беременность не диагностирована, а сама женщина предупреждена о возможной опасности для плода (см. раздел «Противопоказания»).

Период грудного вскармливания

Данные о проникновении симвастатина и его метаболитов в грудное молоко отсутствуют. При необходимости назначения препарата Симвастол® женщине в период грудного вскармливания следует учитывать, что многие лекарственные препараты проникают в грудное молоко, и имеется угроза развития серьезных неблагоприятных реакций. Поэтому при кормлении грудью прием препарата следует прекратить.

Способ применения и дозы

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

Рекомендуемые дозы препарата Симвастол® – 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. раздел «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Пациенты с ишемической болезнью сердца или высоким риском развития ИБС

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

Пациенты с гиперлипидемией, не имеющие вышеперечисленных факторов риска

Стандартная начальная доза препарата Симвастол® составляет 20 мг 1 раз в сутки вечером. Для пациентов, которым необходимо значительное (более 45%) снижение концентрации ХС ЛПНП, начальная доза может составлять 40 мг 1 раз в сутки вечером. Пациентам с легкой или умеренной гиперхолестеринемией терапию препаратом

Симвастол® можно назначать в начальной дозе 10 мг 1 раз в сутки. В случае необходимости подбор доз следует проводить в соответствии с вышеуказанной схемой (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией

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

Сопутствующая терапия

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

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

Для пациентов, принимающих амиодарон, верапамил, дилтиазем или амлодипин одновременно с препаратом Симвастол®, суточная доза препарата Симвастол® не должна превышать 20 мг (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*)

При почечной недостаточности

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

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

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

Побочное действие

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

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

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

Нежелательные побочные реакции представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и с частотой возникновения: редко (≥1/10 000 – <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота не установлена (невозможно оценить частоту на основании доступных данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: анемия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: кожная сыпь, зуд, алопеция.

Нарушения со стороны пищеварительной системы

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: гепатит/желтуха;

Очень редко: фатальная и нефатальная печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны нервной системы

Редко: головокружение, периферическая нейропатия, парестезия;

Очень редко: бессонница;

Частота не установлена: депрессия.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Редко: миалгия, судороги мышц, рабдомиолиз;

Частота не установлена: тендинопатии, возможно с разрывом сухожилий.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота не установлена: интерстициальное заболевание легких.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

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. раздел «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Также были получены редкие пострегистрационные сообщения о когнитивных нарушениях (например, различные нарушения памяти — забывчивость, снижение памяти, амнезия, спутанность сознания), связанные с применением статинов. Данные когнитивные нарушения были зарегистрированы при применении 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.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований

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. раздел «Особые указания»).

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

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 (см. раздел «Особые указания», Применение у детей и подростков в возрасте 10-17 лет).

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом лечащему врачу.

Передозировка

Сообщалось о нескольких случаях передозировки, максимальная принятая доза составляла 3,6 г. Ни у одного пациента последствий передозировки не выявлено. Для лечения передозировки применяются общие меры, включая поддерживающую и симптоматическую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказанные комбинации лекарственных средств

Противопоказана сопутствующая терапия следующими лекарственными средствами.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4. Симвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4, но не ингибирует активность этого изофермента. Это позволяет предположить, что прием симвастатина не оказывает влияния на концентрацию в плазме крови лекарственных средств, метаболизирующихся под действием изофермента CYP3A4.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 увеличивают риск развития миопатии за счет снижения скорости выведения симвастатина. Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, **итраконазола, кетоконазола, позаконазола, вориконазола, эритромицина, кларитромицина, телитромицина, ингибиторов ВИЧ-протеазы, боцепревира, телапревира, нефазодона, препаратов, содержащих кобицистат**) и симвастатина **противопоказано** (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Гемфиброзил, циклоспорин или даназол

См. разделы «Противопоказания» и «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Другие фибраты. Риск развития миопатии увеличивается при одновременном применении симвастатина с гемфиброзилом (см. раздел «Противопоказания») и другими фибратами (кроме фенофибрата). Данные гиполипидемические средства способны вызвать миопатию в монотерапии. При одновременном применении симвастатина с фенофибратом риск развития миопатии не превышал сумму рисков при монотерапии каждым препаратом (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*).

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

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

Ломитапид. Риск развития миопатии/рабдомиолиза может повышаться при одновременном применении ломитапида с симвастатином (см. разделы «Способ применения и дозы» и «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. раздел «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*). При одновременном применении препарата Симвастол® и

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. раздел «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 концентрации гидроксикислоты симвастатина в плазме крови и повышению риска развития миопатии (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания», *Миопатия/Рабдомиолиз*).

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

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

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. раздел «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 симвастатина (медиана длительности наблюдения составила 4 года) частота миопатии при применении доз 20 мг, 40 мг 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.

В клиническом исследовании, в котором пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе принимали симвастатин в дозе 80 мг в сутки (средняя длительность наблюдения 6,7 лет), частота миопатии составила примерно 1,0%, а у пациентов, принимавших симвастатин в дозе 20 мг в сутки – 0,02%. Примерно половина случаев развития миопатии была

зарегистрирована в течение первого года лечения. Частота развития миопатии в течение каждого следующего года лечения составляла примерно 0,1%.

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

Все пациенты, которые начинают терапию препаратом Симвастол®, 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 Симвастол® должна быть немедленно прекращена, если миопатия подозревается или диагностирована. Наличие вышеперечисленных симптомов и/или более чем 10-кратное по сравнению с ВГН повышение активности КФК указывают на наличие миопатии. В большинстве случаев после немедленного прекращения приема препарата Симвастол® симптомы миопатии разрешаются, а активность КФК снижается. У пациентов, начинающих принимать препарат Симвастол® 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 симвастатином, имели осложненный анамнез, в том числе нарушение функции почек, как правило, вследствие сахарного диабета. Такие пациенты требуют более тщательного наблюдения. Терапия препаратом Симвастол® 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 и 0,05% среди пациентов другой национальности. 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 Симвастол® со следующими лекарственными средствами.

Противопоказанные комбинации лекарственных средств

- **Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4.** Сопутствующая терапия мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 в терапевтических дозах (например, **итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, ингибиторами протеазы ВИЧ, боцепревиром, телапревиром, нефазодоном или препаратами, содержащими кобицистат)** противопоказана. Если невозможно избежать кратковременного лечения мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, терапию препаратом Симвастол® следует прервать на период их применения (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- **Гемфиброзил, циклоспорин или даназол.** Одновременное применение этих препаратов с препаратом Симвастол® противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Другие лекарственные средства

- **Другие фибраты. У пациентов, принимающих фибраты, кроме гемфиброзила** (см. раздел «Противопоказания») **или фенофибрата, доза симвастатина не должна превышать 10 мг в сутки.** При одновременном применении симвастатина и фенофибрата риск развития миопатии не превышает сумму рисков при лечении каждым препаратом по отдельности. Назначать фенофибрат 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 краткосрочных клинических исследованиях, в которых оба препарата применялись под тщательным наблюдением, комбинированная терапия фибратами с симвастатином не сопровождалась развитием миопатии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

- **Амиодарон. У пациентов, принимающих амиодарон, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки** (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- **Блокаторы «медленных» кальциевых каналов. У пациентов, принимающих верапамил, дилтиазем или амлодипин, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки** (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- **Ломитапид. У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих ломитапид, доза симвастатина не должна превышать 40 мг в сутки** (см. раздел «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 умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 может потребоваться коррекция дозы симвастатина.
- **Фузидовая кислота.** Одновременное применение фузидовой кислоты и симвастатина может повысить риск развития миопатии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Не рекомендуется одновременное применение симвастатина и фузидовой кислоты. Если применение системных препаратов фузидовой кислоты считается необходимым, препарат Симвастол® 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 Симвастол® 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 Симвастол® 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 эзетимибом 10 мг/сут или без него было показано отсутствие дополнительного положительного эффекта на исходы сердечно-сосудистых заболеваний при одновременном применении никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (не менее 1 г/сут). Таким образом, преимущество одновременного применения симвастатина с никотиновой кислотой в липидснижающих 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 применении симвастатина в дозе 40 мг или симвастатина/эзетимиба в дозе 40 мг/10 мг по сравнению с 1,24% среди пациентов китайской национальности при применении симвастатина в дозе 40 мг или симвастатина/эзетимиба в дозе 40 мг/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 липидснижающих дозах (не менее 1 г/сут) у пациентов монголоидной расы, поскольку частота развития миопатии выше у пациентов китайской национальности, чем у пациентов других национальностей** (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Влияние на печень

У некоторых взрослых пациентов, принимавших симвастатин, наблюдалось устойчивое повышение активности «печеночных» ферментов (более чем в 3 раза выше ВГН). При прекращении или прерывании терапии симвастатином 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 симвастатином 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 Симвастол® 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. раздел «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 Симвастол® 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 Симвастол® 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 являются противопоказаниями к назначению препарата Симвастол®.

В процессе лечения препаратом Симвастол®, 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 препарата Симвастол® в дозе более 40 мг в сутки не изучалось у пациентов детского и подросткового возраста.** В данном исследовании не наблюдалось заметного влияния 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 Симвастол® (см. разделы «Противопоказания» и «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 к управлению транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 и 20 мг.

По 14 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистер Al/ПВХ.

По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению 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, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Производитель

1) Гедеон Рихтер Румыния А.О.,
   540306, Тыргу-Муреш, ул. Куза Водэ 99–105, Румыния

2) АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»
   140342 Россия, Московская область, Егорьевский район, поселок Шувое, ул. Лесная, д. 40

Претензии потребителей направлять по адресу:

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8,

Тел.: (495) 363-39-50, Факс: (495) 363-39-49

Заместитель Директора Представительства
ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва Волович Н.В.