

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Симвастатин Алкалоид, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Симвастатин Алкалоид, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Симвастатин Алкалоид, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: симвастатин.

Симвастатин Алкалоид, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10,00 мг симвастатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 64,63 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Симвастатин Алкалоид, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 20,00 мг симвастатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 129,26 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Симвастатин Алкалоид, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 40,00 мг симвастатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 258,52 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой серовато-розового цвета, с риской на одной стороне.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Пациенты с ишемической болезнью сердца или с высоким риском ИБС

У взрослых пациентов с высоким риском развития ИБС (ишемическая болезнь сердца) (при наличии гиперлипидемии или без нее), например, у пациентов с сахарным диабетом, у пациентов с инсультом или другими цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, у взрослых пациентов с заболеваниями периферических сосудов или у взрослых пациентов с ИБС, или предрасположенностью к ИБС препарат Симвастатин Алкалоид 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 взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия Па типа по классификации Фредриксона), или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемия Пб типа по классификации Фредриксона) недостаточно для:
 - **снижения** повышенной концентрации общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), апо-липопротеина В (апо В);
 - **повышения** концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (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 взрослых пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией для снижения повышенной концентрации ОХС, ХС ЛПНП и апо В.
- первичная дисбеталипопротеинемия (гиперлипидемия III типа по классификации Фредриксона).

Применение у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

Применение препарата Симвастатин Алкалоид 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Рекомендуемые дозы симвастатина - от 5 до 80 мг в сутки. Препарат следует принимать один раз в сутки вечером. При необходимости дозу 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 4.4.).

Пациенты с ишемической болезнью сердца или ~~высоким риском развития ИБС~~

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

Пациенты с гиперлипидемией, не имеющие вышеперечисленных факторов риска

Стандартная начальная доза симвастатина составляет 20 мг 1 раз в сутки вечером. Для пациентов, которым необходимо значительное (более 45 %) снижение концентрации ХС ЛПНП, начальная доза может составлять 40 мг 1 раз в сутки вечером. Пациентам с легкой или умеренной гиперхолестеринемией терапию симвастатином можно назначать в начальной дозе 10 мг 1 раз в сутки. В случае необходимости подбор доз следует проводить в соответствии с вышеуказанной схемой.

Пациенты с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией

Симвастатин 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. У таких пациентов препарат применяют в комбинации с другими методами гиполипидемического лечения (например, ЛПНП-аферез) или без подобного лечения, если оно недоступно.

Для пациентов, принимающих ломиталид одновременно с симвастатином, суточная доза симвастатина не должна превышать 40 мг (см. разделы 4.5. и 4.4.).

Сопутствующая терапия

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

У пациентов, принимающих симвастатин одновременно с фибратами, кроме гемфиброзила (см. раздел 4.3.) или фенофибратом, максимальная рекомендуемая доза симвастатина составляет 10 мг в сутки.

Для пациентов, принимающих амиодарон, верапамил, дилтиазем, препараты, содержащие элбасвир или grazoprevir, или амлодипин одновременно с препаратом Симвастатин Алкалоид, суточная доза препарата Симвастатин Алкалоид не должна превышать 20 мг (см. разделы 4.5., 4.4.).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку симвастатин выводится почками в небольшом количестве, нет необходимости в изменении доз у пациентов с умеренным нарушением функции почек. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (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 4.4., подраздел «С осторожностью»).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция режима дозирования не требуется.

Применение у детей 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 симвастатина составляет 40 мг в сутки. Подбор доз проводится индивидуально в соответствии с целями терапии. Коррекция режима дозирования должна проводиться с интервалом в 4 недели или более.

Способ применения

Внутрь, один раз в сутки, вечером.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к симвастатину или к другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- заболевания печени в активной фазе, стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясной этиологии;
- заболевания скелетной мускулатуры (миопатия);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазолом, вориконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, ингибиторами ВИЧ-протеазы (например, нелфинавир), боцепревиром, талапревиром, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном и препаратами, содержащими кобицистат) (см. разделы 4.4. и 4.5.);
- сопутствующее лечение гемфиброзилом, циклоспорином или даназолом (см. разделы 4.4. и 4.5.);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (см. раздел 4.4.);
- одновременный прием ломитапида и симвастатина в дозах > 40 мг у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (см. разделы 4.4. и 4.5.);
- возраст до 18 лет (за исключением детей и подростков 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией) (см. раздел 4.1.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); злоупотребление алкоголем до начала лечения; заболевания печени в анамнезе; тяжелые терапевтические и хирургические заболевания; наследственные мышечные заболевания, миопатия на фоне приема статинов в анамнезе, пониженный или повышенный тонус скелетных мышц неясной этиологии; одновременный прием с фибратами (кроме фенофибрата), ранолазином, дронедазоном, амиодароном, верапамилом, дилтиаземом, амлодипином, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), грейпфрутовым соком; сахарный диабет; применение у пациентов монголоидной расы; пожилой возраст (старше 65 лет, особенно женщины).

Особые указания

Миастения гравис/глазная миастения

Сообщалось, что в нескольких случаях ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) вызывали развитие *de novo* или усугубляли ранее существовавшую генерализованную миастению гравис или глазную миастению (см. раздел 4.8.). В случае возникновения или утяжеления симптомов миастении прием препарата Симвастатин Алкалоид следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Миопатия/рабдомиолиз

Симвастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в редких случаях вызывает миопатию, симптомами которой являются боль в мышцах, болезненность или слабость мышц в сочетании с повышением креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 10 раз от верхней границы нормы (ВГН). Миопатия иногда принимает форму рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью вследствие миоглобинурии или без таковой, в очень редких случаях с летальным исходом. Риск миопатии возрастает с повышением уровня ингибирующей активности ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови (в частности, с

повышением уровня симvastатина или гидроксикислоты симvastатина в плазме крови), что отчасти может быть обусловлено лекарственными препаратами, которые вступают в лекарственные взаимодействия, и как следствие влияют на метаболизм и/или транспортеры симvastатина (см. раздел 4.5.).

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

В клиническом исследовании, в котором пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе получали симvastатин в дозе 80 мг/сут (средняя продолжительность наблюдения 6,7 лет), частота развития миопатии составила приблизительно 1,0 % по сравнению с 0,02 % у пациентов, получавших препарат в дозе 20 мг/сут. Примерно в половине из этих случаев миопатия развилась в течение первого года лечения. Частота развития миопатии в течение каждого последующего года лечения составляла приблизительно 0,1 % (см. разделы 5.1. и 4.8.).

У пациентов, получающих симvastатин 80 мг, риск развития миопатии выше, чем при использовании другой терапии на основе статинов со сходной эффективностью в отношении снижения уровня ХС ЛПНП. Таким образом, в дозе 80 мг симvastатин должен использоваться только у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, у которых не удалось добиться целей лечения при применении более низких доз, и ожидаемая польза превышает потенциальные риски. У пациентов, которые получают симvastатин 80 мг и нуждаются в назначении другого лекарственного препарата, который может вступить в лекарственное взаимодействие, должна использоваться более низкая доза симvastатина или альтернативный режим терапии с применением другого статина с меньшим потенциалом вступать в лекарственное взаимодействие (см. пункт «Мероприятия по снижению риска миопатии, вызванной взаимодействием лекарственных препаратов» и разделы 4.2., 4.3., 4.5.).

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

Снижение функции транспортных белков

Снижение функции транспортных белков печени OATP может привести к повышению системной экспозиции гидроксикислоты симvastатина и увеличению риска миопатии и рабдомиолиза. Снижение функции может развиваться вследствие ингибирования под действием препаратов, вступающих в лекарственные взаимодействия (например, циклоспорина), или у пациентов, являющихся носителями полиморфизма с.521T>C гена SLC01B1.

У пациентов с аллельным вариантом с.521T>C гена SLC01B1 вырабатывается менее активный белок OATP1B1, и отмечается повышение системной экспозиции гидроксикислоты симvastатина и повышение риска миопатии. Риск развития миопатии, связанной с применением высоких доз симvastатина (80 мг), в целом составляет 1 % при отсутствии генетического тестирования. На основании результатов исследования SEARCH у носителей гомозиготной аллели С (СС), получавших 80 мг препарата, риск развития миопатии в течение года составлял 15 %, тогда как у носителей гетерозиготной аллели С (СТ) такой риск был равен 1,5 %. Соответствующий риск у пациентов с наиболее частым генотипом (ТТ) составлял 0,3 % (см. раздел 5.2.). При возможности генотипирование на предмет наличия аллели С должно рассматриваться как часть

оценки пользы и риска до назначения симvastатина в дозе 80 мг у конкретных пациентов, и у носителей генотипа СС следует избегать применения высоких доз. В то же время, отсутствие данного гена при генотипировании не исключает вероятности развития миопатии.

Оценка активности креатинфосфокиназы

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

До начала лечения

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

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

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

В таких ситуациях следует оценивать соотношение пользы и риска лечения, и рекомендуется клиническое наблюдение. Если у пациента ранее возникало поражение мышц на фоне терапии фибратами или статинами, можно назначить другой препарат данных классов только с осторожностью. При значительном исходном повышении активности КФК ($> 5 \times \text{ВГН}$) лечение начинать не следует.

Во время лечения

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

Имеются очень редкие сообщения об иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после лечения некоторыми статинами. Клинически ИОНМ характеризуется стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышенной активностью креатинфосфокиназы сыворотки крови, которая сохраняется, несмотря на прекращение терапии статинами (см. раздел 4.8.).

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

Более высокая частота развития миопатии наблюдалась у пациентов, у которых доза была увеличена до 80 мг (см. раздел 5.1.).

Рекомендуется проводить периодическую оценку активности КФК, поскольку это может быть полезным для выявления субклинических случаев миопатии. В то же время, нет уверенности в том, что такой контроль предотвратит развитие миопатии.

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

Мероприятия по снижению риска миопатии, вызванной взаимодействием лекарственных препаратов (см. раздел 4.5.)

Риск миопатии и рабдомиолиза значительно возрастает при одновременном применении симвастатина с мощными ингибиторами СYP3A4, такими как итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы протеазы ВИЧ (например, нелфинавир), боцепревир, талапревир, нефазодон, лекарственные препараты, содержащие кобицистат, а также гемфиброзил, циклоспорин и даназол. Применение этих лекарственных препаратов вместе с симвастатином противопоказано (см. раздел 4.3.).

Риск развития миопатии и рабдомиолиза также возрастает при одновременном применении амиодарона, амлодипина, верапамила или дилтиазема с определенными дозами симвастатина (см. разделы 4.2., 4.5.). Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может возрастать при одновременном применении фузидовой кислоты и статинов (см. раздел 4.5.). У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией такой риск может возрастать при одновременном применении ломитапида с симвастатином.

Следовательно, что касается ингибиторов СYP3A4, применение симвастатина вместе с итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, ингибиторами протеазы ВИЧ (например, нелфинавир), боцепревиrom, талапревиrom, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном и лекарственными препаратами, содержащими кобицистат, противопоказано (см. разделы 4.3., 4.5.). Если применения мощных ингибиторов СYP3A4 (препаратов, которые увеличивают AUC приблизительно в 5 раз и выше) избежать нельзя, терапия симвастатином должна быть временно прекращена (и рассмотрен вопрос назначении другого статина) на весь период лечения. Более того, необходимо соблюдать осторожность при комбинировании симвастатина с другими менее мощными ингибиторами СYP3A4: флуконазолом, верапамилom, дилтиаземom (см. разделы 4.2., 4.5.). Следует избегать одновременного приёма симвастатина и грейпфрутового сока.

Одновременное применение симвастатина и гемфиброзила противопоказано (см. раздел 4.3.). В связи с повышенным риском миопатии и рабдомиолиза у пациентов, получающих симвастатин вместе с другими фибратами, за исключением фенофибрата, доза симвастатина не должна превышать 10 мг в сутки (см. разделы 4.2., 4.5.). Следует соблюдать осторожность при назначении фенофибрата и симвастатина, поскольку каждый из этих препаратов сам по себе может вызывать развитие миопатии.

Симвастатин нельзя назначать одновременно с фузидовой кислотой в лекарственной форме для системного применения или применять в течение 7 дней после окончания лечения фузидовой кислотой. Если применение фузидовой кислоты необходимо, терапия статинами должна быть приостановлена на весь период лечения фузидовой кислотой. Существуют сообщения о случаях рабдомиолиза (включая случаи с летальным исходом) у пациентов, получающих сочетание фузидовой кислоты и статинов (см. раздел 4.5.). Пациенту следует рекомендовать немедленно обращаться к врачу в случае развития каких-либо симптомов в виде боли, болезненности или слабости в мышцах. Терапия статинами может быть возобновлена через семь дней после последнего приёма фузидовой кислоты. В исключительных ситуациях при необходимости длительной системной терапии фузидовой кислотой, например, при тяжёлых инфекциях, целесообразность одновременного применения симвастатина и фузидовой кислоты должна оцениваться в каждом конкретном случае и под тщательным медицинским наблюдением.

Следует избегать комбинированного применения симвастатина в дозах, превышающих 20 мг в сутки, вместе с амиодароном, амлодипином, верапамилom или дилтиаземom. У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией следует избегать комбини-

рованного применения симвастатина в дозах, ~~превышающих 40 мг в сутки, вместе с~~ ломитапидом (см. разделы 4.2., 4.3., 4.5.).

У пациентов, которые принимают другие лекарственные препараты, обладающие умеренным ингибирующим действием на СYP3A4, вместе с симвастатином, назначенным в высоких дозах, может повышаться риск развития миопатии. При одновременном применении симвастатина с умеренными ингибиторами СYP3A4 (препаратами, увеличивающими AUC приблизительно в 2-5 раз) может потребоваться коррекция дозы симвастатина. Для некоторых умеренных ингибиторов СYP3A4, например, дилтиазема, максимальная рекомендуемая доза симвастатина равна 20 мг (см. раздел 4.2.).

Симвастатин является субстратом эффлюксного транспортера белка устойчивости рака молочной железы (Breast Cancer Resistant Protein, BCRP). Одновременное применение препаратов, которые являются ингибиторами BCRP (таких как, элбасвир и grazoprevir), может привести к повышению концентрации симвастатина в плазме крови и к повышению риска миопатии. Следовательно, следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы симвастатина в зависимости от назначенной дозы. Одновременное применение элбасвира и grazoprevira с симвастатином не изучено; **у пациентов, которые одновременно получают препараты, содержащие элбасвир и grazoprevir, и симвастатин, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки** (см. раздел 4.5.).

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

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

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

Кроме того, в данном исследовании частота миопатии приблизительно составила 0,24 % у пациентов из Китая, получающих симвастатин 40 мг или эзетимиб/симвастатин 10/40 мг, в сравнении с 1,24 % у пациентов из Китая, которые принимали симвастатин 40 мг или эзетимиб/симвастатин 10/40 мг вместе с никотиновой кислотой/ларопипрантом модифицированного высвобождения 2000 мг/40 мг. Хотя единственной монголоидной популяцией, оцениваемой в этом клиническом исследовании, были китайцы, учитывая более высокую частоту миопатии у пациентов из Китая в сравнении с пациентами не китайского происхождения, одновременное применение симвастатина с ниацином (никотиновой кислотой) в липидснижающих дозах (≥ 1 г/сут) у пациентов монголоидной расы не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

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

Даптомицин. При одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы одновременно с даптомицином были получены сообщения о развитии миопатии и/или рабдомиолиза. Следует соблюдать осторожность при назначении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы одновременно с даптомицином, т.к. любой из этих агентов при применении по отдельности может вызывать миопатию и/или рабдомиолиз. Следует рас-

смотреть вопрос о временной приостановке применения симвастатина у пациентов, принимающих даптомицин (см. раздел 4.5.).

Влияние на печень

В клинических исследованиях у небольшого числа взрослых пациентов, получающих симвастатин, отмечалось стойкое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (до $> 3 \times$ ВГН). При отмене или временном прекращении терапии симвастатином у этих пациентов активность трансаминаз обычно медленно снижалась до уровня, наблюдавшегося до начала лечения.

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

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

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

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

Сахарный диабет

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины как класс повышают концентрацию глюкозы в крови, а у некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета статины могут приводить к развитию такого уровня гипергликемии, при котором формально должны быть назначены сахароснижающие препараты. В то же время, этот риск перевешивается снижением сосудистого риска при применении статинов и, следовательно, не должен быть причиной прекращения терапии. Пациенты с риском развития сахарного диабета (концентрация глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$, повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) должен контролироваться как клинически, так и биохимически в соответствии с национальными рекомендациями.

Интерстициальные заболевания легких

Описаны случаи развития интерстициальной болезни легких при применении некоторых статинов, включая симвастатин, особенно при длительной терапии (см. раздел 4.8.). Признаками интерстициальной болезни легких являются одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на развитие интерстициального заболевания легких терапия статинами должна быть отменена.

Применение у детей и подростков в возрасте 10-17 лет

Безопасность и эффективность симвастатина у подростков в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией оценивалась в контролируемом клиническом исследовании с участием мальчиков-подростков со стадией развития II и выше по классификации Таннера и девочек, у которых прошло не менее одного года после наступления менархе. У пациентов, получавших симвастатин, профиль нежелательных явлений в целом был сходным с таковым у пациентов, получавших плацебо.

Дозы свыше 40 мг в данной популяции пациентов исследованы не были. В этом ограниченном контролируемом исследовании не было выявлено подтверждения влияния препарата на рост или половое созревание девочек и мальчиков подросткового возраста, или влияния на продолжительность менструального цикла у девочек также не обнаружено (см. разделы 5.1., 4.2., 4.8.). Девушкам-подросткам следует объяснять необходимость применения соответствующих методов контрацепции во время терапии симвастатином (см. разделы 4.3., 4.6.). У пациентов в возрасте < 18 лет эффективность и безопасность препарата при продолжительности лечения > 48 недель неизвестна, долгосрочные эффекты в отношении физического, интеллектуального и полового созревания не изучены. Исследования по применению симвастатина у пациентов младше 10 лет, а также у детей препубертатного возраста и девочек в пременоархе не проводились.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозы моногидрат. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицитом лактазы или глюкозно-галактозной мальабсорбцией не должны принимать данный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Для всех применяющихся одновременно лекарственных средств необходимо обратиться к инструкции по медицинскому применению для получения дополнительной информации об их потенциальных взаимодействиях с симвастатином, и/или возможном влиянии на ферменты или транспортеры, для возможной коррекции доз или режима дозирования.

Исследования взаимодействия проводили только с участием взрослых пациентов.

Фармакодинамическое взаимодействие

Взаимодействия с гиплипидемическими препаратами, которые могут приводить к возникновению миопатии при их раздельном применении.

Риск возникновения миопатии, включая рабдомиолиз, повышается при одновременном применении с фибратами. Кроме того, существует фармакокинетическое взаимодействие с гемфиброзилом, которое приводит к повышению уровня симвастатина в плазме крови (см. подраздел «Фармакокинетические взаимодействия» и разделы 4.3. и 4.4.). При одновременном применении симвастатина и фенофибрата нет никаких доказательств того, что риск возникновения миопатии превышает сумму индивидуальных рисков при применении каждого препарата отдельно. Нет достаточных данных фармаконадзора и фармакокинетики относительно других фибратов. Иногда случаи миопатии/рабдомиолиза были ассоциированы с одновременным приемом симвастатина и ниацина в липид-модифицирующих дозах (≥ 1 г/сутки) (см. раздел 4.4.).

Фармакокинетические взаимодействия

Рекомендации по взаимодействию препаратов приведены в таблице (более подробная информация представлена в тексте; см. также разделы 4.1., 4.3. и 4.4.).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами, которое ассоциировано с повышенным риском развития миопатии/рабдомиолиза	
Препараты взаимодействия	Соответствующие рекомендации
мощные ингибиторы изофермента CYP3A4: - итраконазол, - кетоконазол, - позаконазол, - вориконазол, - эритромицин, - кларитромицин, - телитромицин, - ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, нелфинавир), - боцепревир, - телапревир, - нефазодон, - кобицистат, - циклоспорин, - даназол, - гемфиброзил	противопоказаны при применении сим-вастатина
другие фибраты (за исключением фено-фибрата)	не следует превышать 10 мг симвастатина в сутки
фузидовая кислота	не рекомендовано применение с симвастатином
ниацин (никотиновая кислота) (> 1 г/сут)	не рекомендовано применение с симвастатином пациентам азиатского происхождения
амиодарон амлодипин верапамил дилтиазем элбасвир гразопревир	не следует превышать дозу 20 мг симвастатина в сутки
ломитапид	для пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией не следует превышать суточную дозу 40 мг
даптомицин	по возможности у пациентов, получающих терапию даптомицином, следует временно приостановить применение симвастатина, за исключением случаев, когда ожидаемая польза такой терапии превышает возможный риск (см. раздел 4.4.)
грейпфрутовый сок	при применении симвастатина следует избегать потребление грейпфрутового сока

Влияние других лекарственных средств на симвастатин:

Взаимодействие с ингибиторами СYP3A4

Симвастатин является субстратом цитохрома P450 3A4. Мощные ингибиторы цитохрома P450 3A4 повышают риск возникновения миопатии и рабдомиолиза посредством увеличения концентрации ингибирующей активности ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови во время лечения симвастатином. К таким ингибиторам относятся итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, нелфинавир), боцепревир, талапревир и нефазодон. Одновременное применение итраконазола приводит более чем к 10-кратному повышению экспозиции симвастатиновой кислоты (активный метаболит бета-гидроксикислоты). Телитромицин приводит к 11-кратному повышению экспозиции симвастатиновой кислоты.

Противопоказаны комбинации с итраконазолом, кетаконазолом, позаконазолом, вориконазолом, ингибиторами ВИЧ-протеазы (например, нелфинавиром), боцепревиrom, талапревиrom, эритромицином, кларитромицином, телитромицином и нефазодоном, а также с гемфиброзилом, циклоспорином и даназолом (см. раздел 4.3.). Если терапию мощными ингибиторами СYP3A4 (препаратами, которые увеличивают AUC приблизительно в 5 раз или больше) невозможно отменить, следует приостановить терапию симвастатином на время приема данных препаратов. С осторожностью следует назначать симвастатин в комбинации с другими менее мощными ингибиторами СYP3A4: флуконазолом, верапамилом или дилтиаземом (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Флуконазол

Редко сообщалось о развитии рабдомиолиза, связанного с одновременным применением симвастатина и флуконазола (см. раздел 4.4.).

Циклоспорин

Риск возникновения миопатии/рабдомиолиза повышается при одновременном применении циклоспорина с симвастатином, поэтому применение с циклоспорином противопоказано (см. разделы 4.3. и 4.4.). Несмотря на то, что данный механизм до конца не изучен, было продемонстрировано, что циклоспорин увеличивает AUC ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Увеличение AUC для симвастатина происходит, в первую очередь, частично по причине ингибирования СYP3A4.

Даназол

Риск развития миопатии и рабдомиолиза повышается при одновременном применении даназола с симвастатином, поэтому применение с даназолом противопоказано (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Гемфиброзил

Гемфиброзил увеличивает AUC симвастатиновой кислоты в 1,9 раза, возможно, за счет ингибирования глюкуронизации и/или OATP1B1 (см. разделы 4.3. и 4.4.). Одновременное применение с гемфиброзилом противопоказано.

Фузидовая кислота

Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может повышаться при одновременном применении системной фузидовой кислоты и статинов. Одновременный прием этой комбинации может привести к повышению концентрации обоих препаратов в плазме крови. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамика или фармакокинетика, или оба механизма) пока неизвестен. Сообщалось о рабдомиолизе (включая летальные случаи) у пациентов, которые принимали данную комбинацию. Если применение фузидовой кислоты является необходимым, лечение симвастатином следует прекратить на протяжении всего периода лечения фузидовой кислотой (см. раздел 4.4.).

Амиодарон

Риск развития миопатии и рабдомиолиза повышается при одновременном применении амиодарона с симвастатином (см. раздел 4.4.).

В клиническом исследовании миопатия наблюдалась у 6 % пациентов, получавших 80 мг симвастатина и амиодарона. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки для пациентов, которые принимают этот препарат одновременно с амиодароном.

Блокаторы кальциевых каналов

- Верапамил

Риск возникновения миопатии и рабдомиолиза повышается при одновременном применении верапамила и симвастатина в дозе 40 мг или 80 мг (см. раздел 4.4.). В фармакокинетическом исследовании одновременный прием верапамила привел к увеличению в 2,3 раза симвастатиновой кислоты, возможно, частично за счет ингибирования CYP3A4. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки для пациентов, одновременно принимающих верапамил.

- Дилтиазем

Риск возникновения миопатии и рабдомиолиза повышается при одновременном применении дилтиазема с симвастатином в дозе 80 мг (см. раздел 4.4.). В фармакокинетическом исследовании одновременное применение дилтиазема приводило к увеличению уровня симвастатиновой кислоты в 2,7 раза, возможно, за счет ингибирования CYP3A4. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки у пациентов, одновременно принимающих дилтиазем.

- Амлодипин

Повышенный риск возникновения миопатии наблюдается у пациентов, принимающих одновременно амлодипин и симвастатин. В фармакокинетическом исследовании одновременный прием амлодипина привел к увеличению симвастатиновой кислоты в 1,6 раза. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки у пациентов, одновременно принимающих амлодипин.

Ломитапид

Риск миопатии и рабдомиолиза может повышаться при одновременном применении ломитапида с симвастатином (см. разделы 4.3. и 4.4.). Следовательно, у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией доза симвастатина не должна превышать 40 мг симвастатина в сутки у пациентов, одновременно принимающих ломитапид.

Умеренные ингибиторы CYP3A4

У пациентов, принимающих другие лекарственные средства, которые оказывают умеренно ингибирующий эффект на CYP3A4, одновременно с симвастатином, особенно в высоких дозах, может быть повышенный риск развития миопатии (см. раздел 4.4.).

Ингибиторы белка-переносчика OATP1B1

Симвастатиновая кислота является субстратом белка-переносчика OATP1B1. Сопутствующее назначение лекарственных средств, которые известны как ингибиторы белка-переносчика OATP1B1, может приводить к увеличению концентрации симвастатиновой кислоты в плазме крови и к повышению риска развития миопатии (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Ингибиторы белка устойчивости рака молочной железы (Breast Cancer Resistant Protein – BCRP)

Одновременное применение симвастатина и ингибиторов BCRP, включая препараты, содержащие элбасвир или grazoprevir, может привести к увеличению плазменной концентрации симвастатина и повышению риска развития миопатии (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Ниацин (никотиновая кислота)

Редкие случаи миопатии/рабдомиолиза были связаны с одновременным применением симвастатина и ниацина (никотиновой кислоты) в липид-модифицирующих дозах (≥ 1 г/сутки). В фармакокинетическом исследовании одновременное применение разовой дозы 2 г никотиновой кислоты с пролонгированным высвобождением и 20 мг сим-

вастатина привело к умеренному увеличению AUC симвастатиновой кислоты и $C_{\max}$ симвастатиновой кислоты в плазме.

Грейпфрутовый сок

Грейпфрутовый сок ингибирует цитохром P450 3A4. Одновременное употребление большого количества (более 1 литра в день) грейпфрутового сока с симвастатином приводит к увеличению концентрации симвастатиновой кислоты в 7 раз. Прием 240 мл грейпфрутового сока утром и симвастатином вечером также увеличивает концентрацию симвастатиновой кислоты в 1,9 раза. В связи с этим необходимо избегать потребления сока грейпфрута при применении симвастатином.

Колхицин

Сообщалось о случаях миопатии и рабдомиолиза при одновременном применении колхицина и симвастатином пациентам с почечной недостаточностью. Рекомендуются часто проводить клинический мониторинг пациентов, которые принимают эту комбинацию.

Даптомицин

При одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, симвастатином) и даптомицина может повыситься риск развития миопатии и/или рабдомиолиза (см. раздел 4.4.).

Рифампицин

Поскольку рифампицин является мощным индуктором CYP3A4, у пациентов, которым проводится длительная терапия рифампицином (например, для лечения туберкулеза), возможна потеря активности симвастатином. В фармакокинетическом исследовании на здоровых добровольцах площадь под кривой (AUC) для симвастатиновой кислоты уменьшилась на 93 % при одновременном применении рифампицина.

Влияние симвастатином на фармакокинетику других препаратов

Симвастатин не оказывает ингибирующего действия на цитохром P450 3A4. Поэтому не ожидается, что симвастатин может влиять на концентрации в плазме крови веществ, метаболизирующихся посредством цитохрома P450 3A4.

Пероральные антикоагулянты

В двух клинических исследованиях, первое на здоровых добровольцах и второе на пациентах с повышенным уровнем холестерина, симвастатин в дозе от 20 до 40 мг в сутки умеренно усиливал действие кумариновых антикоагулянтов: протромбиновое время, выраженное как международное нормализованное отношение (МНО), увеличилось с исходного уровня 1,7 до 1,8 у здоровых добровольцев и от 2,6 до 3,4 пациентов с гиперхолестеринемией. Сообщалось об очень редких случаях МНО выше нормальных значений. Пациентам, принимающим кумариновые антикоагулянты, следует определить протромбиновое время до и в начале терапии симвастатином, чтобы определить отсутствие значительного изменения протромбинового времени. Если задокументирована стабильность протромбинового времени, ее можно измерять через интервалы, обычно рекомендуемые для пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты. При изменении дозы симвастатином или прекращении лечения ту же процедуру следует повторить. Терапия симвастатином не была связана с кровотечением или изменениями протромбинового времени у пациентов, не принимавших антикоагулянты.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Симвастатин противопоказан при беременности. 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. Симвастатин следует назначать женщинам детородного возраста только в тех случаях, когда вероятность беременности очень мала. Применение симвастатином 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 симвастатин не должен применяться у женщин, которые беременны, пытаются забеременеть или подозревают, что они беременны. Лечение симвастатином должно быть приостановлено на весь срок беременности или пока беременность не диагностирована, а сама женщина предупреждена о возможной опасности для плода (см. раздел 4.3.).

Лактация

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

Фертильность

Данные о влиянии симвастатина на фертильность у женщин отсутствуют.

Симвастатин не оказывает влияния на фертильность у крыс мужского и женского рода.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Симвастатин 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Симвастатин 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 4.4., подраздел «Особые указания», пункт «Миопатия/рабдомиолиз»). В клиническом исследовании (HPS), в котором 20356 пациентов принимали симвастатин (n=10269 пациентов) в дозе 40 мг в сутки или плацебо (n=10267) пациентов в течение, в среднем, 5 лет, характер нежелательных явлений был сходным в группах симвастатина и плацебо. Частота прекращения терапии вследствие развития нежелательных явлений была также сопоставимой в двух группах (4,8 % в группе симвастатина и 5,1 % в группе плацебо). Частота развития миопатии у пациентов, принимавших симвастатин, была менее 0,1 %. Повышение активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН), подтвержденное при повторном исследовании) наблюдалось у 0,21 % пациентов группы симвастатина и 0,09 % пациентов группы плацебо.

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций (НР), указанных ниже, приведена в соответствии со следующей классификацией: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$); редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$); очень редко ($< 0,01\%$); частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту не предоставляется возможным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: анемия.

Частота неизвестна: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: синдром повышенной чувствительности, который проявляется, 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.

Очень редко: анафилаксия.

Частота неизвестна: развитие аутоиммунной миопатии.

Были получены очень редкие сообщения о развитии иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (аутоиммунной миопатии), обусловленной приемом статинов. Иммуноопосредованная миопатия характеризуется слабостью проксимальных мышц и повышенной активностью 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.

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

Психические нарушения

Очень редко: бессонница.

Частота неизвестна: депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

Редко: головная боль, головокружение, периферическая нейропатия, парестезия.

Очень редко: ухудшение памяти.

Частота неизвестна: миастения гравис.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: помутнение в поле зрения, нарушение зрения.

Частота неизвестна: глазная миастения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

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

Желудочно-кишечные нарушения

Редко: запор, боль в животе, метеоризм, диспепсия, тошнота, рвота, диарея, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: гепатит / желтуха.

Очень редко: фатальная и нефатальная печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: кожная сыпь, кожный зуд, алопеция.

Очень редко: лихеноидная лекарственная сыпь.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Редко: миалгия, судороги мышц, миопатия (включая миозиты), рабдомиолиз.

Очень редко: разрыв мышцы.

Частота неизвестна: тендинопатии, возможно с разрывом сухожилий, иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Очень редко: гинекомастия.

Частота неизвестна: эректильная дисфункция.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Редко: астения.

Лабораторные и инструментальные данные

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Следующие нежелательные явления сообщались при применении некоторых статинов:

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

Дети

В клиническом исследовании с участием пациентов в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией профиль безопасности и переносимости лечения в группе, принимавшей симvastатин, был сопоставим с профилем безопасности и переносимости лечения в группе, принимавшей плацебо.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

сайт www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.
Код АТХ: C10AA01.

Механизм действия

Препарат Симвастатин Алкалоид представляет собой гиполипидемический препарат, получаемый синтетическим путем из продукта ферментации *Aspergillus terreus*.

После приема внутрь, симвастатин, который является неактивным лактоном, подвергается гидролизу в печени с образованием соответствующей формы β -гидроксикислоты симвастатина, являющейся основным метаболитом и обладающей высокой ингибирующей активностью в отношении ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А) редуктазы, фермента, катализирующего начальную и наиболее значимую стадию биосинтеза холестерина. Клинические исследования показали эффективность симвастатина в отношении снижения концентрации общего холестерина (ОХС) в плазме крови, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), а также повышения концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у пациентов с гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемией, а также смешанной гиперлипидемией в тех случаях, когда повышенная концентрация холестерина является фактором риска и назначение одной диеты недостаточно. Заметный терапевтический эффект наблюдается в течение 2 недель приема препарата, максимальный терапевтический эффект - в течение 4-6 недель после начала лечения. Эффект сохраняется при продолжении терапии. При прекращении приема симвастатина концентрация холестерина возвращается к исходной концентрации, наблюдавшейся до начала лечения.

Активный метаболит симвастатина является специфическим ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, катализирующего реакцию образования мевалоната из ГМГ-КоА. Несмотря на это, прием симвастатина 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 симвастатина 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.

Фармакодинамические эффекты

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 ча-

стицах 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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

В 5-летнем исследовании защиты сердца (HPS) эффективность терапии симвастатином была продемонстрирована у 20536 пациентов с гиперлипидемией или без нее, находящихся в группе высокого риска развития ИБС в связи с сопутствующим сахарным диабетом, инсультом в анамнезе и другими сосудистыми заболеваниями.

В данном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании симвастатин в дозе 40 мг в сутки в сравнении с плацебо снижал общую смертность, риск смерти, связанной с ИБС, риск возникновения основных коронарных осложнений (включая нефатальный инфаркт миокарда или смерть, связанную с ИБС), необходимость хирургических вмешательств по восстановлению коронарного кровотока (включая аортокоронарное шунтирование и чрескожную транслюминальную ангиопластику), а также периферического кровотока и других видов некоронарной реваскуляризации. Симвастатин снижал риск развития инсульта, а также риск госпитализации по поводу стенокардии. Риск развития основных коронарных и сосудистых осложнений снижался у пациентов с или без ИБС, включая пациентов с сахарным диабетом, заболеваниями периферических сосудов или цереброваскулярной патологией. У пациентов с сахарным диабетом симвастатин снижал риск развития серьезных сосудистых осложнений, в том числе необходимость проведения хирургических вмешательств по восстановлению периферического кровотока, ампутации нижних конечностей, а также возникновение трофических язв.

В другом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании с участием 404 пациентов симвастатин (по данным коронарной ангиографии с использованием количественной оценки коронарного кровотока) замедлял прогрессирование коронарного атеросклероза и появление, как новых участков атеросклероза, так и новых тотальных окклюзий, тогда как у пациентов, получавших стандартную терапию, наблюдалось неуклонное прогрессирование атеросклеротических повреждений коронарных артерий. Анализ подгрупп из двух исследований, в которые было включено 147 пациентов с гипертриглицеридемией (гиперлипидемия IV типа по классификации Фредриксона), показал, что симвастатин в дозе от 20 до 80 мг в сутки снижал концентрацию ТГ, ХС ЛПНП, холестерин не липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПВП, рассчитывается как разность между концентрацией ОХС и концентрацией ХС ЛПВП) и повышал ХС ЛПВП.

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

5.2. Фармакокинетика

Абсорбция

Всасыванию подвергается около 85 % принятой внутрь дозы симвастатина.

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

Распределение

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

Концентрация активного метаболита симвастатина L-654,969 в системном кровотоке составляет менее 5 % от принятой внутрь дозы; 95 % от этого количества находится в связанном с белками состоянии.

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

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

Биотрансформация

Симвастатин является неактивным лактоном, который быстро гидролизует, превращаясь в 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'-экзометил 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). 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. 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.

Элиминация

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

В исследовании при приеме 100 мг препарата меченый симвастатин ^{14}C 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, выделившимися с желчью, так и неабсорбированным 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 основная часть продуктов метаболизма симвастатина является неактивными или слабыми

ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. В исследовании по изучению пропорциональности доз симвастатина 5, 10, 20, 60, 90 и 120 мг не наблюдалось существенного отклонения от линейности AUC в общем кровотоке с увеличением дозы. Фармакокинетические показатели при однократном и многократном приеме 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 (статины) 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.

Известно, что циклоспорин увеличивает AUC ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, хотя механизм лекарственного взаимодействия не изучен полностью. Увеличение AUC симвастатина предположительно связано, в частности, с ингибированием изофермента CYP3A4 и/или транспортного белка OATP1B1 (см. раздел 4.3.).

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 4.4.).

В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении с амлодипином наблюдалось увеличение AUC β -гидроксикислоты симвастатина в 1,6 раза (см. раздел 4.4.).

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 4.4.).

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 4.4.).

Риск развития миопатии увеличивается при повышении концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут повышать концентрацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и приводить к увеличению риска развития миопатии (см. разделы 4.5., 4.4.).

Особые группы пациентов

Полиморфизм гена SLCO1B1

Носители аллели с.521T>C гена SLCO1B1 имеют более низкую активность транспортного белка OATP1B1. AUC основного активного метаболита, гидроксикислоты симвастатина, составляет 120 % у гетерозиготных носителей C аллели (CT) и 221 % у гомозиготных носителей (CC), относительно пациентов с наиболее частым генотипом (TT). Частота встречаемости аллели C в европейской популяции равна 18 %. У пациентов с полиморфизмом гена SLCO1B1 есть риск повышения экспозиции симвастатиновой кислоты, что может привести к увеличению риска рабдомиолиза (см. раздел 4.4.).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

кислота аскорбиновая,
лимонной кислоты моногидрат,
бутилгидрокситолуол,
целлюлоза микрокристаллическая,
лактозы моногидрат,
крахмал прежелатинизированный,
повидон К 25,
магния стеарат.

Оболочка (опадрай II розовый):

поливиниловый спирт, частично гидролизированный;
титана диоксид;
макрогол-3000;
тальк;
краситель железа оксид красный [пигмент 30];
краситель железа оксид желтый [пигмент 10]].

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (блистер в пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки 10 мг:

Первичная упаковка: по 7 таблеток в блистер из алюминиевой фольги и пленки прозрачной трехслойной (PVC/TE/PVDC).

Вторичная упаковка: 4 блистера (28 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Таблетки 20 мг и 40 мг:

Первичная упаковка: по 14 таблеток в блистер из алюминиевой фольги и пленки прозрачной трехслойной (PVC/TE/PVDC).

Вторичная упаковка: 2 блистера (28 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Северная Македония

АЛКАЛОИД АД Скопье

Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье, Республика Северная Македония/

ALKALOID AD Skopje

Blvd. Aleksandar Makedonski 12, 1000 Skopje, Republic of North Macedonia

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АЛКАЛОИД-РУС»

115114, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Замоскворечье, ул. Летниковская, д. 2, стр. 1, этаж 10, помещ./ком. I/1a

Тел.: (495) 502-92-97

E-mail: infoAlk@alkaloid.com.mk

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Симвастатин Алкалоид доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>