

Состав

действующее вещество: simvastatin:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 симвастатина;

вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, бутилгидроксанизол (Е 320), кислота лимонная, моногидрат, магния стеарат, гипромеллоза, вязкость 6 сП, гипромеллоза, вязкость 15 сП, тальк, титана диоксид (Е 171), железа оксид желтый (Е 172)*, железа оксид красный (Е 172), этанол 96 %**, вода*;

* - содержится только в таблетках с дозировкой 20 мг.

** - компоненты испаряются в процессе производства.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки по 20 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, оранжевого цвета, с риской с обеих сторон и тиснением 20 с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемические средства, монокомпонентные. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Код АТХ С10А А01.

Фармакодинамика

Механизм действия

Симвастатин - гипогликемическая вещество, которое получают из продукта ферментации *Aspergillus terreus*. После приема внутрь симвастатин, который является неактивным лактонов, гидролизует в печени и образованием соответствующего бета-гидроксикислотного производного, обладающего высокой ингибирующей активностью в отношении ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы) - фермента, катализирующего превращение ГМГ-КоА в мевалонат, начальную и наиболее значимую стадию биосинтеза холестерина. Симвастатин снижает нормальные и повышенные уровни холестерина} липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). ЛПВП образуется из липопротеина очень низкой плотности (ЛПДНП) и катаболизируется

главным образом рецепторами с высоким сродством к ЛПНП. Механизм ЛПНП-понижающего эффекта симвастатина может состоять как из снижения концентрации ХС ЛПОНП, так и из стимуляции рецепторов ЛПНП, приводя к уменьшенному продуцированию и к увеличенному катаболизму холестерина ЛПНП. Уровни аполипопротеина в также значительно падают во время лечения симвастатином. Кроме того, симвастатин заметно увеличивает ХС ЛПВП и снижает уровень триглицеридов в плазме. В результате этих изменений снижается соотношение общего ХС к ХС ЛПВП и ХС ЛПНП к ХС ЛПВП.

Фармакокинетика

Симвастатин является неактивным лактоном, который легко гидролизуется, превращаясь *in vivo* в бета-гидроксикислоту, мощный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Гидролиз происходит главным образом в печени; скорость гидролиза в плазме человека очень мала. Фармакокинетические свойства оценивались с участием взрослых. Фармакокинетические данные о детях и подростках отсутствуют.

Абсорбция. У человека симвастатин хорошо всасывается и проходит экстенсивный первичный печеночный метаболизм. Выделение в печень зависит от кровотока в печени. Печень является первичным центром действия активной формы. Было выявлено, что доступность бета-гидроксикислоты в системном кровообращении после пероральной дозы симвастатина составляет менее 5 % дозы. Максимальная концентрация активных ингибиторов в плазме достигается примерно через 1-2 часа после приема симвастатина. Сопутствующий прием пищи не влияет на абсорбцию.

Фармакокинетика однократной и многократных доз симвастатина продемонстрировала, что не происходит никакого накопления лекарственного препарата после многократного приготовления.

Распределение. Связывание симвастатина и его активной метаболита с белками плазмы составляет > 95 %.

Выведение. Симвастатин является субстратом CYP3A4 (см. раздел «противопоказания». "Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Крупнейшими метаболитами симвастатина, представленными в плазме человека, являются бета-гидроксикислота и четыре дополнительных активных метаболита. После введения человеку пероральной дозы радиоактивного симвастатина за 96 часов 60% меченого препарата было выделено в испражнениях и 13% в моче. Обнаруженное в испражнениях количество представляет эквивалентный абсорбированный лекарственный

препарат, выделяемый с желчью, а также неабсорбированный лекарственный препарат. После внутривенной инъекции метаболита бета-гидроксикислоты его период полувыведения составляет в среднем 1,9 часа. В форме ингибиторов с мочой выводится в среднем только 0,3 дозы.

Симвастатиновая кислота активно захватывается гепатоцитами с помощью переносчика OATP1B1.

Симвастатин является субстратом ефлюксного переносчика белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Полиморфизм SLCO1B1.

У носителей аллели С. 521T>C гена SLCO1B1 эпосберегается уменьшенная активность белка OATP1B1. Средняя экспозиция (AUC) главного активного метаболита - симвагациновой кислот составляет 120% у гетерозиготных носителей (СТ) аллели С и 221% у гомозиготных (СС) носителей, по сравнению с пациентами, которые имеют самый распространенный генотип (ТТ). Аллель С в европейской популяции встречается с частотой 18 %, при этом гомозиготный генотип СС обнаруживают с частотой 1.5 %. У пациентов с полиморфизмом гена SLCO1B1 существует риск повышенной экспозиции симвастатиновой кислоты, что может увеличивать риск развития рабдомиолиза (см. раздел «особенности применения»).

Показания

Гиперхолестеринемия

Лечение первичной гиперхолестеринемии или смешанной дислипидемии, в качестве дополнения к диете, когда ответ на диету и другие немедикаментозные средства лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) является недостаточной.

Лечение гомозиготной семейной гиперхолестеринемии, в качестве дополнения к диете и другого липидоснижающего лечения (например афереза липидов низкой плотности) или если такие методы лечения не являются надлежащими.

Сердечно-сосудистая профилактика

Снижение сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с явной атеросклеротической сердечно-сосудистой болезнью или сахарным диабетом, с нормальными или повышенными уровнями холестерина, как дополнительная терапия для коррекции других факторов риска и к другой кардиопротективной терапии (см. раздел "Фармакологические свойства.

Фармакодинамика").

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любым компонентам препарата.

Заболевания печени в активной фазе или необъяснимое и стойкое повышение уровней трансаминаз сыворотки.

Беременность и период кормления грудью (см. также раздел «Применение в период вате шестые или кормления грудью»).

Сопутствующий прием мощных ингибиторов CYP3A4 (препаратов, увеличивающих AUC примерно в 5 раз или более), таких как итраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, нелфинавир), боцепревир, телапревир, эритромицин, кларитромицин, телитромицин и нефазодон и лекарственных средств, которые содержат кобицистат (см. разделы «особенности применения» и «взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Сопутствующий прием гемфиброзила, циклоспорина или даизола (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациентам с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, которые получают ломитапид и симвастатин в дозах более 40 мг (см. разделы «Способ применения и дозы». «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Несколько механизмов могут способствовать взаимодействию с ингибиторами ГМГ-Ко-А редуктазы. Лекарственные средства или препараты растительного происхождения, которые тормозят некоторые пути ферментов (например CYP3A4) и/или транспортера (например OATP1B), могут увеличить концентрацию симвастатина и симвастатиновой кислоты в плазме и привести к миопатии/рабдомиолизу.

Обратитесь к инструкциям по применению одновременно используемых препаратов для получения дополнительной информации об их потенциальном взаимодействии с симвастатином, изменения, которые могут происходить с

ферментами или транспортерами, и возможна корректировка дозы и режима лечения.

Исследование взаимодействия проводились только с участием взрослых.

Фармакодинамическая взаимодействие

Взаимодействия с липидоснижающей лекарственными средствами, которые могут вызвать миопатии. Риск миопатии, включая рабдомиолиз, растет при одновременном введении с фибратами. Кроме того, наблюдается фармакокинетическая взаимодействие с гемфиброзилем, что приводит к увеличению уровней симвастатина в плазме крови (см. Раздел «Фармакокинетического взаимодействия» ниже и разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). По комбинации симвастатина и фенофибрата, то нет подтверждений того, что риск миопатии превышает сумму рисков при применении каждого отдельного препарата. Относительно других фибратов адекватные данные фармаконадзора и фармакокинетических исследований отсутствуют.

Иногда случаи миопатии/рабдомиолиза ассоциировались с сопутствующим приемом симвастатина с липидомодифицирующей дозами (≥ 1 г/день) ниацина (см. Раздел «Особенности применения»).

Фармакокинетическое взаимодействие

Рекомендации по одновременному назначению лекарственных средств, взаимодействующих с симвастатином, обобщенно в таблице (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания», «Особенности применения»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами, ассоциируется с повышенным риском миопатии/рабдомиолиза

Препараты взаимодействия	Соответствующие рекомендации
--------------------------	------------------------------

Мощные ингибиторы CYP3A4, например итраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы ВИЧ-протеазы (например нелфинавир), боцепревир, телапревир, нефазодон, кобицистат, циклоспорин, даназол, гемфиброзил	Противопоказаны при приеме симвастатина
Другие фибраты (за исключением фенофибрата)	Превышать 10 мг симвастатина в сутки
Фузидиновая кислота	Не рекомендуется с симвастатином
Ниацин (никотиновая кислота) (≥ 1 г/день)	Не рекомендуется назначать вместе с симвастатином пациентам-азиатам
Амиодарон, амлодипин, верапамил, дилтиазем, елбасвир, grazoprevir	Превышать 20 мг симвастатина в сутки
Ломитапид	Пациентам с семейной гиперхолестеринемией (ГoCГ) симвастатин назначают в дозе не выше 40 мг в сутки.
Даптомицином	Не рекомендуется с симвастатином
Грейпфрутовый сок	При приеме симвастатина избегать употребления грейпфрутового сока

Эффекты других лекарственных средств на симвастатин

Взаимодействие с ингибиторами CYP3A4

Симвастатин является субстратом цитохрома P450 3A4. Мощные ингибиторы цитохрома P450 3A4 повышают риск развития миопатии и рабдомиолиза вследствие повышения концентрации ингибиторной активности ГМГ-КоА-редуктазы в плазме во время терапии с применением симвастатина. К таким ингибиторов принадлежат итраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы ВИЧ-протеазы (например нелфинавир), боцепревир, телапревир, нефазодон и лекарственные средства, содержащие кобицистат. Одновременное применение итраконазола приводило к более чем 10-кратного увеличения экспозиции симвастатиновой кислоты (активного метаболита бета-гидроксикислоты). Телитромицин привел к 11-кратному повышению экспозиции симвастатиновой кислоты.

Комбинация с итраконазолом, кетоконазолом, посаконазолом, вориконазолом, ингибиторами ВИЧ-протеазы (например, нелфинавиром), боцепревиром, телапревиром, эритромицин, кларитромицин, телитромицином и нефазодоном и лекарственными средствами, содержащими кобицистат, а также с гемфиброзилем, циклоспорином и даназолом противопоказана (см. раздел «Противопоказания»).

Если терапию мощными ингибиторами CYP3A4 (препаратами, увеличивают AUC примерно в 5 раз или более) невозможно отменить, следует приостановить терапию симвастатином (и рассмотреть вариант применения альтернативного статина) в течение такой терапии. Следует с осторожностью комбинировать симвастатин с другими, менее мощными ингибиторами CYP3A4: флуконазолом, верапамилом или дилтиаземом (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения»).

Флуконазол. Изредка сообщалось о случаях рабдомиолиза, что ассоциировались с сопутствующим приемом симвастатина и флуконазола (см. Раздел «Особенности применения»).

Циклоспорин. Риск развития миопатии/рабдомиолиза возрастает при совместном назначении циклоспорина с симвастатином; поэтому применение с циклоспорином противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Хотя механизм действия не полностью понятен, было продемонстрировано, что циклоспорин увеличивает AUC ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Увеличение AUC симвастатина происходит, прежде всего, частично из-за подавления CYP3A4 и/или белка OATP1B1.

Даназол. Риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается при одновременном назначении даназол с симвастатином, поэтому применение с даназолом противопоказано (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Гемфиброзил. Гемфиброзил увеличивает AUC симвастатиновой кислоты в 1,9 раза, возможно, вследствие угнетения пути глюкуронизации и/или белка OATP1B1 (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Одновременное применение с гемфиброзилем противопоказано.

Фузидиновая кислота. Риск миопатии, включая рабдомиолиз, повышается при сопутствующем приеме системной фузидиновой кислоты и статинов. Механизм такого взаимодействия (фармакодинамика или фармакокинетика, или оба механизма) еще неизвестен. Были сообщения о рабдомиолизе (включая несколько летальных случаев) у пациентов, принимавших эту комбинацию. Если

необходимо систематическое лечение фузидиновой кислотой, в настоящее время лечение симвастатином следует прекратить (см. Раздел «Особенности применения»). Прием этой комбинации может привести к повышению концентрации обоих препаратов в плазме.

Амиодарон. Риск миопатии и рабдомиолиза повышается при сопутствующего приема симвастатина с амиодароном (см. Раздел «Особенности применения»). Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, принимающих этот препарат попутно с амиодароном.

Блокаторы кальциевых каналов

Верапамил. Риск развития миопатии и рабдомиолиза повышается при одновременном применении верапамила с симвастатином 40 мг или 80 мг (см. Раздел «Особенности применения»). Известно, что одновременный прием с верапамилем приводил к 2,3-кратного увеличения экспозиции симвастатиновой кислоты, прежде всего, частично из-за подавления CYP3A4. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, получающих препарат одновременно с верапамилем.

Дилтиазем. Риск развития миопатии и рабдомиолиза повышается при одновременном применении дилтиазема с симвастатином 80 мг (см. Раздел «Особенности применения»). Известно, что одновременный прием с дилтиаземом приводил к 2,7 кратному повышению экспозиции симвастатиновой кислоты, прежде всего, частично из-за подавления CYP3A4. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, получающих одновременно дилтиазем.

Амлодипин. Пациенты, принимающие амлодипин одновременно с симвастатином 80 мг, имеют повышенный риск развития миопатии. Известно, что одновременный прием амлодипина приводило к 1,6-кратного увеличения экспозиции симвастатиновой кислоты. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, получающих одновременно амлодипин.

Ломитапид. Риск миопатии и рабдомиолиза повышается при одновременном применении ломитапиду и симвастатина (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Особенности применения»). Итак, для пациентов с ГоСГ при одновременном назначении с ломитапидом доза симвастатина не должна превышать 40 мг в сутки.

Умеренные ингибиторы CYP3A4. Пациенты, принимающие другие лекарственные средства, умеренно ингибируют CYP3A4, попутно с

симвастатином, особенно с высокими дозами симвастатина, имеют повышенный риск появления миопатии (см. Раздел «Особенности применения»).

Ингибиторы белка-переносчика OATP1B1. Симвастатиновой кислота является субстратом белка-переносчика OATP1B1. Одновременное назначение лекарственных средств, которые являются ингибиторами белка-переносчика OATP1B1, может приводить к увеличению концентрации симвастатиновой кислоты в плазме крови и к развитию миопатии (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Ингибиторы белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Одновременное применение с ингибиторами BCRP (включая лекарственные средства, содержащие элбасвир или grazoprevir) может привести к повышению концентрации симвастатина в плазме и развития миопатии (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

Ниацин (никотиновая кислота). Редкие случаи миопатии/рабдомиолиза ассоциировались с сопутствующим приемом с липидомодифицирующей дозами (≥ 1 г/сут) ниацина (никотиновой кислоты). В ходе фармакокинетического исследования одновременное применение однократной дозы никотиновой кислоты пролонгированного действия 2 г с симвастатином 20 мг приводило к умеренному повышению показателей AUC симвастатина и симвастатиновой кислоты и показателя концентрации симвастатиновой кислоты в плазме крови C_{max} .

Даптомицином. Случаи миопатии и/или рабдомиолиза наблюдались при одновременном приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с даптомицином. Следует соблюдать осторожность при назначении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с даптомицином, поскольку любой из этих препаратов может вызвать миопатии и/или рабдомиолиз. Пациентам, принимающим даптомицином, следует временно приостановить применение симвастатина.

Грейпфрутовый сок. Грейпфрутовый сок подавляет цитохром P450 3A4. Одновременный прием больших количеств (более 1 литра в день) грейпфрутового сока и симвастатина вызвало семикратное увеличение активности препарата. Потребление 240 мл грейпфрутового сока утром и симвастатина вечером также приводило к увеличению действия в 1,9 раза. Поэтому во время лечения симвастатином следует избегать употребления сока грейпфрута.

Колхицин. Были сообщения о миопатию и рабдомиолиз при одновременном приеме колхицина и симвастатина у пациентов с почечной недостаточностью. Рекомендуются тщательный клинический мониторинг состояния пациентов,

которые принимают эту комбинацию.

Рифампицин. Поскольку рифампицин является мощным стимулятором CYP3A4, у пациентов, которые проходят длительную терапию рифампицином (например, при лечении туберкулеза), возможна потеря эффективности симвастатина. Известно, что в ходе фармакокинетического исследования с участием здоровых добровольцев площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) симвастатиновой кислоты уменьшилась на 93% при одновременном применении рифампицина.

Влияние симвастатина на фармакокинетику других лекарственных средств. Симвастатин не имеет ингибирующего влияния на цитохром P450 3A4. Поэтому не ожидают, что симвастатин повлияет на концентрации в плазме веществ, которые метаболизируются при участии цитохрома P450 3A4.

Пероральные антикоагулянты. В двух клинических исследованиях, в одном из которых участвовали здоровые добровольцы, а в другом - больные с гиперхолестеринемией, симвастатин в дозе 20-40 мг/сут умеренно увеличивал эффект антикоагулянтов кумаринового: протромбиновое время, которое определяли как международное нормализованное отношение (МЧС), рос с начального значения 1,7 до 1,8 и с 2,6 до 3,4 у здоровых добровольцев и больных соответственно. В очень редких случаях наблюдались повышенные показатели МЧС. У пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового, протромбиновое время нужно определять до начала терапии симвастатином, а также достаточно часто в начале лечения, чтобы убедиться, что не происходило ни значительного изменения протромбинового времени. Как только достигается стабильный уровень протромбинового времени, его дальнейший контроль следует проводить с интервалами, обычно рекомендуются для пациентов, которые получают терапию антикоагулянтами кумаринового. При изменении дозировки или прекращении приема симвастатина также необходимо проводить контроль протромбинового времени. Терапия симвастатином не ассоциируется с кровотечением или изменениями протромбинового времени у пациентов, не принимавших антикоагулянты.

Особенности применения

Миопатия/рабдомиолиз

Симвастатин, подобно другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы, может вызвать миопатию, что проявляется в виде мышечной боли, болезненности или слабости и сопровождается ростом активности КФК более чем в 10 раз выше верхней границы нормы (ВМН). Миопатия иногда принимает форму рабдомиолиза с или

без острой почечной недостаточности, обусловленной миоглобинурией, и очень редко приводит к летальному исходу. Риск развития миопатии возрастает при высоких уровнях ингибиторной активности ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови (повышение уровня симвастатина и симвастатиновой кислоты в плазме крови), что частично может быть связано с взаимодействием с лекарственными средствами, которые препятствуют обмену веществ и/или транспорта симвастатина.

Риск развития миопатии/рабдомиолиза зависит от дозы. Согласно имеющимся данным, частота проявления миопатии составляет примерно 0,03, 0,08 и 0,61% при дозах 20, 40 и 80 мг/сут соответственно.

У пациентов с инфарктом миокарда, в анамнезе принимали симвастатин в дозе 80 мг/день (средний период наблюдения 6,7 года), частота миопатии составляла примерно 1,0% по сравнению с 0,02% у пациентов, принимавших 20 мг/день. Примерно половина из этих случаев миопатии имела место в течение первого года лечения. Частота появления миопатии течение каждого следующего года лечения составляла примерно 0,1%. Риск появления миопатии больше у пациентов, принимающих 80 мг симвастатина, по сравнению с пациентами, которые получают терапию другими статинами с подобной эффективностью по снижению холестерина ЛПНП. Поэтому дозу симвастатина 80 мг нужно применять только пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, не достигших эффекта лечения на более низких дозах, и когда ожидается, что польза будет преобладать потенциальные риски. Для пациентов, принимающих симвастатин 80 мг и которым нужен препарат, который вступает во взаимодействие, следует применять более низкую дозу симвастатина или альтернативный статин с меньшим потенциалом взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Пониженная функция белков-переносчиков

При пониженной функции печени белков-переносчиков из семейства OATP может увеличиваться системная экспозиция симвастатиновой кислоты и повышаться риск миопатии и рабдомиолиза. Снижена функция может возникнуть как результат ингибирования взаимодействующих средств (например циклоспорин) или у пациентов, являющихся носителями SLCO1B1 (c.521T> C) генотипа.

У пациентов, которые несут аллель гена SLCO1B1 (c.521T> C), кодирующего менее активный белок OATP1B1, отмечается увеличена системная экспозиция симвастатиновой кислоты и повышенный риск миопатии. Без привязки к генетического тестирования риск развития миопатии, связанной с высокими дозами (80 мг) симвастатина, составляет в целом около 1%. Есть данные, что

гомозиготные носители аллеля С (которых обозначают как СС), которые принимают симвастатин в дозе 80 мг, имеют 15% -й риск развития миопатии в течение года, тогда как риск у гетерозиготных носителей аллеля С (СТ) составляет 1,5%. Соответствующий показатель риска у пациентов с наиболее распространенным генотипом (ТТ) составляет 0,3%. По возможности, прежде чем назначать симвастатин в дозе 80 мг отдельным пациентам, следует провести в них генотипирование на наличие аллеля С в рамках оценки соотношения «польза/риск», и избегать назначения высоких доз тем, кто окажется носителем генотипа СС. Однако отсутствие этого гена по результатам генотипирования не исключает возможности развития миопатии у этих пациентов.

Измерение КФК. Уровень КФК не следует измерять после энергичных физических упражнений или при наличии любой возможной альтернативной причины повышения КФК, поскольку это затрудняет толкование результатов. При значительном повышении уровней КФК в начале (более 5-кратное по сравнению с ВГН) уровне следует повторно измерить через 5-7 дней для подтверждения результатов.

Перед лечением. Всех пациентов, начинающих терапию симвастатином, а также пациентов, которым была увеличена доза симвастатина, нужно предупредить о возможности возникновения миопатии и необходимости немедленного обращения к врачу в случае возникновения какой-либо мышечной боли неясного характера, болезненности в мышцах или в мышечной слабости. Следует соблюдать осторожность для пациентов с благоприятными факторами развития рабдомиолиза. С целью установления соответствующего начального значения уровень КФК следует измерить до начала лечения в таких ситуациях:

- пожилой возраст (возраст ≥ 65 лет);
- женский пол;
- нарушение функции почек;
- неконтролируемый гипотиреоз;
- наличие в личном или семейном анамнезе наследственных нарушений со стороны мышц;
- наличие в анамнезе мышечной токсичности, вызванной статинами или фибратом;
- злоупотребление спиртным.

В таких ситуациях риск лечения следует рассматривать относительно возможной пользы, а также рекомендуется клинический мониторинг. Если раньше у пациента было нарушение со стороны мышц при приеме фибратов или статина, лечение другим средством этого класса нужно начинать с осторожностью. При значительном исходном повышении уровней КФК (более чем в 5 раз ВМН)

лечение не следует начинать.

Во время лечения. При возникновении боли, слабости или спазмов во время приема пациентом статина следует измерить уровни КФК. Если обнаружено, что эти уровни, при отсутствии серьезных физических нагрузок, значительно повышены (> 5 раз ВМН), лечение следует прекратить. Если симптомы со стороны мышц являются тяжкими и вызывают ежедневный дискомфорт, даже если уровень КФК < 5 раз ВМН, то можно рассмотреть возможность прекращения лечения. Если подозревается миопатия с любой другой причины, лечение следует прекратить. Очень редко наблюдались случаи иммуноопосредованных некротической миопатии (ИОНМ), аутоиммунной миопатии во время или после лечения статинами, связанной с применением статинов. ИОНМ клинически характеризуется устойчивой слабостью проксимальных мышц и повышением уровня КФК в сыворотке, которые не исчезают несмотря на прекращение приема статинов. Если симптомы исчезли и уровни КФК вернулись к норме, следует рассмотреть повторный прием того же препарата или альтернативного статина в низкой дозе и под тщательным контролем. Высокий процент миопатии наблюдался у пациентов, которым увеличивали дозу до 80 мг. Рекомендуется проводить периодическое определение уровня КФК, поскольку это поможет выявить субклинические случаи миопатии. Однако нет достоверных данных о том, что такой мониторинг способен предотвратить развитие миопатии. Терапию симвастатином нужно временно прекратить у пациентов за несколько дней до выполнения выборных больших оперативных вмешательств, а также после медицинских или хирургических вмешательств.

Меры по снижению риска развития миопатии, вызванной взаимодействием с другими лекарственными средствами. Риск развития миопатии и рабдомиолиза значительно увеличивается при одновременном применении симвастатина с мощными ингибиторами CYP3A4, такими как итраконазол, кетоконазол, Посаконазол, вориконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, нелфинавир), боцепревир, телапревир, нефазодон, лекарственными средствами, содержащими кобицистат, а также с гемфиброзилом, циклоспорином и даназолом. Применение этих лекарственных средств противопоказано. Риск развития миопатии и рабдомиолиза также увеличивается при одновременном применении амиодарона, амлодипина, верапамила или дилтиазема с определенными дозами симвастатина. Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, увеличивается при одновременном применении фузидиновой кислоты со статинами. У пациентов с ГоСГ при одновременном применении ломитапида и симвастатина этот риск возрастает. Таким образом, применение симвастатина с ингибиторами CYP3A4, итраконазол, кетоконазол, посаконазол, вориконазолом, ингибиторами ВИЧ-протеазы (например, нелфинавиром), боцепревиrom, телапревиром, эритромицин,

кларитромицин, телитромицином, нефазодоном и лекарственными средствами, содержащими кобицистат, противопоказано. Если терапию мощными ингибиторами СYP3A4 (препаратами, увеличивают AUC примерно в 5 раз или более) невозможно отменить, следует прекратить терапию симвастатином на время приема данных препаратов (и рассмотреть вариант применения альтернативного статина). Кроме того, следует с осторожностью применять одновременно симвастатин с определенными менее мощными ингибиторами СYP3A4: флуконазолом, верапамилом, дилтиаземом. Следует избегать совместного приема грейпфрутового сока и симвастатина. Применение симвастатина с гемфиброзилом противопоказано. Из-за повышенного риска развития миопатии и рабдомиолиза доза симвастатина не должна превышать 10 мг в сутки для пациентов, принимающих симвастатин с другими фибратами, кроме фенофибрата. Следует с осторожностью назначать фенофибрат с симвастатином, поскольку каждый из этих препаратов может вызвать миопатию. Симвастатин не следует принимать одновременно с системными препаратами, содержащими фузидиновую кислоту, или в течение 7 дней после отмены фузидиновой кислоты. Если применение фузидиновой кислоты необходимо, лечение статинами должно быть прекращено на весь период приема фузидиновой кислоты. Были сообщения о рабдомиолиз (включая несколько летальных случаев) у пациентов, принимавших комбинацию фузидиновой кислоты и статинов. Пациенту следует порекомендовать немедленно обратиться к врачу в случае появления у него симптомов слабости, боли в мышцах или иной боли. Терапию статинами можно восстановить через 7 дней после приема последней дозы фузидиновой кислоты. В исключительных случаях, когда необходимо длительное системное лечение фузидиновой кислотой, например при тяжелых инфекциях, сопутствующий прием симвастатина и фузидиновой кислоты возможен только под медицинским наблюдением. Комбинированного применения симвастатина в дозах более 20 мг в сутки вместе с амиодароном, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом следует избегать. У пациентов с ГоСГ при одновременном применении ломитапиду и симвастатина риск миопатии возрастает. Пациенты, принимающие другие лекарственные средства, которые имеют умеренный ингибирующий эффект на СYP3A4, попутно с симвастатином, особенно с высокими дозами симвастатина, имеют повышенный риск развития миопатии. При одновременном приеме симвастатина с умеренным ингибитором СYP3A4 (препараты, которые увеличивают AUC примерно в 2-5 раз) может потребоваться корректировка дозы симвастатина. В случае сопутствующего применения определенных умеренных ингибиторов СYP3A4, например дилтиазема, рекомендуется максимальная доза 40 мг симвастатина.

Симвастатин является субстратом эфлюксного переносчика белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Одновременное применение с

ингибиторами BCRP (например, элбасвир и гразопревир) может привести к повышению концентрации симвастатина в плазме и повышение риска развития миопатии; в зависимости от назначенной дозы ингибиторов BCRP, необходимо принять во внимание корректировки дозы симвастатина. Одновременное применение элбасвира и гразопревира с симвастатином не изучалось, однако суточная доза симвастатина не должна превышать 20 мг для пациентов, получающих терапию препаратами, содержащими элбасвир или гразопревир.

Редкие случаи миопатии/рабдомиолиза ассоциировались с сопутствующим приемом ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы и липидомодифицирующей дозы (≥ 1 г/день) ниацина (никотиновой кислоты) каждый из этих препаратов может вызвать миопатии.

Врачи, которые рассматривают вариант комбинированной терапии симвастатина с липидомодифицирующими дозами (≥ 1 г/день) ниацина (никотиновой кислоты) или препаратами, содержащими ниацин, должны хорошо взвесить потенциальную пользу и риски. Нужно тщательно наблюдать за пациентами на предмет появления боли в мышцах, болезненности или слабости, в частности в течение первых месяцев терапии, и при увеличении дозы любого из этих лекарственных препаратов.

Поскольку частота развития миопатии у пациентов-китайцев выше, чем среди пациентов-не китайцев, назначать пациентам-азиатам одновременный прием симвастатина и липидомодифицирующей дозами (≥ 1 г/день) ниацина (никотиновой кислоты) не рекомендуется.

Аципимокс по структуре похож на ниацин. Хотя соответствующих исследований по аципимоксу не проводили, риск развития мышечных токсических эффектов на фоне приема этого препарата не исключен.

Промежуточный анализ текущего исследования клинических результатов независимого комитета по мониторингу безопасности определил большую, чем ожидалось, частоту развития миопатии у пациентов китайской национальности, принимавших симвастатин 40 мг и никотиновую кислоту/ларопипрант 2000 мг/40 мг. Поэтому следует с осторожностью лечить пациентов китайской национальности симвастатином (в частности дозами 40 мг или выше) сопутствующее с липидомодифицирующей дозами (≥ 1 г/день) ниацина (никотиновой кислоты) или препаратами, содержащими ниацин. Поскольку риск миопатии при приеме статинов зависит от дозы, пациентам китайской национальности не рекомендуется применение симвастатина 80 мг с липидомодифицирующей дозами (≥ 1 г/день) ниацина (никотиновой кислоты) или препаратами, содержащими ниацин. Неизвестно, существует повышенный риск миопатии у других пациентов азиатского происхождения, принимающих

симвастатин сопутствующее с липидомодифицирующей дозами (≥ 1 г/день) ниацина (никотиновой кислоты) или препаратами, содержащими ниацин.

Влияние на печень. Есть данные, что в нескольких взрослых пациентов, получавших симвастатин, отмечалось устойчивое повышение уровня трансаминаз сыворотки (> 3 раза ВГН). При перерыве в приеме симвастатина или отмене препарата у этих пациентов активность трансаминаз обычно постепенно возвращалась к исходному уровню. Перед началом лечения, а затем в соответствии с клиническими показаниями всем пациентам рекомендуется проводить функциональные печеночные пробы. Пациентам, у которых планируется повысить дозу симвастатина до 80 мг в сутки, дополнительные функциональные печеночные пробы следует проводить до начала титрования, потом через 3 месяца после достижения дозы 80 мг в сутки, после чего периодически повторять (например, 1 раз в полгода) в течение первого года лечения. Особое внимание следует уделять пациентам, у которых повысился уровень сывороточных трансаминаз. Этим пациентам контроль функции печени следует повторить немедленно и чаще проводить в дальнейшем. В случае, когда уровень трансаминаз нарастает, особенно при устойчивом превышении ВМН в 3 раза, препарат необходимо отменить. Аланинаминотрансфераза может исходить из мышечной ткани, поэтому повышение АЛАТ и КФК может указывать на миопатию. В постмаркетинговый период редко сообщалось про летальную и нелетальную печеночную недостаточность у пациентов, принимавших статины, в том числе симвастатин. При появлении серьезного поражения печени с клиническими симптомами гипербилирубинемии или желтухи во время лечения следует немедленно прервать терапию. Если не найдено альтернативной этиологии, не следует снова начинать прием препарата. Лекарственное средство следует применять с осторожностью пациентам, которые злоупотребляют спиртным. При лечении симвастатином, как и другими липидоснижающими средствами, сообщалось об умеренном (< 3 ВМН) увеличении активности сывороточных трансаминаз. Эти изменения появлялись вскоре после начала лечения, часто имели преходящий характер, не сопровождалась никакими симптомами и не требовали отмены терапии.

Сахарный диабет. Определенные доказательства указывают на то, что статины как класс повышают уровень глюкозы в крови и у некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета в будущем могут повлиять на уровень гипергликемии, при котором рекомендуется начинать лечение сахарного диабета. Однако, над таким риском преобладает польза снижения статинами сосудистого риска, и поэтому это не должно быть причиной для прекращения лечения статинами. Состояние пациентов с риском развития сахарного диабета (глюкоза натощак 5,6-6,9 ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) нужно

контролировать как клинически, так и биохимически в соответствии с национальными установок.

Интерстициальная болезнь легких

Случаи интерстициальной болезни легких указывались в отчетах по применению некоторых статинов, особенно при долгосрочной терапии. Симптомы могут включать одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (усталость, снижение массы тела и лихорадка). В случае, если подозревают развитие у пациента интерстициальной болезни легких, терапию с применением статинов следует прекратить.

Офтальмологическое обследование. При отсутствии любого медикаментозного лечения увеличение площади помутнения хрусталика считается следствием процесса старения. Известные на сегодня данные длительных клинических испытаний не указывают на существование вредного влияния симвастатина на хрусталик глаза человека.

Применение у пациентов пожилого возраста. Эффективность применения симвастатина для лечения больных старше 65 лет, получали его во время контролируемых клинических исследований, оценивалась в отношении снижения уровней общего холестерина и холестерина ЛПНП и оказывалась такой же, как и для популяции в целом. Увеличение частоты побочных эффектов, которые оказывались клинически или лабораторными показателями, не отмечено.

Гипертриглицеридемия. Симвастатин снижает уровни триглицеридов лишь умеренно. Его не следует назначать, если гипертриглицеридемия является основным нарушением. Это также относится к гиперлипидемии типа I, IV и V. Препарат содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными расстройствами непереносимости галактозы, лактазной недостаточности Лаппа или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не должны принимать этот препарат.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Симвастатин Сандоз не имеет ни одного или имеет незначительное влияние на способность управлять автомобилем и другими механическими средствами. Однако, при управлении автомобилями или работе с другими механическими средствами следует учесть, что в течение периода постмаркетингового применения изредка поступали сообщения о головокружении.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Симвастатин Сандоз противопоказан беременным (см. раздел "Противопоказания"). Безопасность применения препарата у беременных не установлена. Не было приведено никаких контролируемых клинических исследований симвастатина с участием беременных. Были получены редкие сообщения о врожденных аномалиях после внутриматочной экспозиции к ингибиторам Имих - КоА-редуктазы. Хотя нет ни одного доказательства того, что частота появления врожденных аномалий у потомков пациентов, которые принимали симвастатин или другой подобный ингибитор ГМК-Ко-редуктазы, отличается от той, что наблюдается в общей популяции, лечение матери препаратом Симвастатин Сандоз может снизить у плода уровень мевалонату, который является продуктом биосинтеза холестерина. Атеросклероз является хроническим процессом, и обычно прекращение приема липидоснижающих средств во время беременности должно незначительно влиять на отдаленный риск, связанный с первичной гиперхолестеринемией. По этим причинам симвастатин нельзя назначать беременным, а также женщинам, которые пытаются забеременеть или есть подозрение, что они беременны. Применение симвастатина следует приостановить на весь срок беременности или до тех пор, пока не будет утверждения, что женщина не беременна (см. раздел «Противопоказания»).

Кормление грудью. Неизвестно, выделяется ли симвастатин или его метаболиты в молоко матери. Поскольку значительное количество лекарств выделяется в материнское молоко, а также из-за большого риска серьезных побочных реакций, женщинам, принимающим Симвастатин Сандоз, следует воздержаться от кормления грудью (см. Противопоказания").

Фертильность

Нет данных о клинических исследованиях влияния симвастатина на фертильность человека. Симвастатин не влиял на фертильность самцов и самок крыс.

Способ применения и дозы

Диапазон дозировки – от 5 до 80 мг перорально один раз в сутки вечером. До начала лечения пациенту следует назначить стандартную гипохолестериную диету, которой необходимо соблюдать во время лечения. Подбор дозы, при необходимости, следует проводить с интервалами не менее 4 нед до максимальной лобной дозы 80 мг. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует глотать целиком, не разжевывая, как правило, вечером вместе с едой.

Доза 80 мг рекомендуется только для пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, которые не достигли целей лечения низшими дозами, и когда ожидается, что польза будет превалировать потенциальные риски (см. разделы «Особенности применения», «Фармакологические свойства»).

Из-за повышенного риска развития миопатии, в т.ч. рабдомиолиза, дозу 80 мг назначают только пациентам, которые постоянно принимают дозу 80 мг симвастатина без признаков мышечной токсичности.

Из-за этого риска пациентам, у которых не достигнуто достаточное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности при дозе 40 мг, не следует принимать дозу 80 мг симвастатина, но им следует перейти на альтернативный, основанный на снижении уровня холестерина ЛГНИЦ. режим, приводящий к большему снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности. Риск развития миопатии обычно является известным дозозависимым эффектом для него класса при применении всех статинов.

Гиперхолестеринемия. Обычно начальная доза составляет 10-20 мг/сут, которая принимается однократно, вечером. Для пациентов, которым необходимо значительное (более 45%) снижение уровня ХС-ЛПНП. начальная доза может составлять 20-40 мг один раз в день вечером. Подбор по необходимости нужно осуществлять способом, изложенным выше.

Дозу следует снизить, если уровень общего холестерина снижается до 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) или уровень холестерина липопротеинов низкой плотности снижается до 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). Лечение следует прекратить, если через 3 месяца терапии не достигнут удовлетворительного эффекта.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия. Рекомендуемая начальная доза симвастатина – 10 мг в сутки однократно вечером. Симвастатин следует применять как дополнение к другому липидоснижающему лечению (например аферез в ЛИ ИНЦ) или если такое лечение недоступно. Для пациентов, одновременно с симвастатином принимающих ломитапид, доза симвастатина не должна превышать 40 мг/сут.

Сердечно-сосудистая профилактика. Обычная доза для пациентов с высоким риском развития ИБС или существующей ИБС (в сочетании с гиперлипидемией или без нее), в т.ч. пациентов с сахарным диабетом, цереброваскулярными заболеваниями или заболеваниями периферических сосудов или специфической болезнью сердца составляет 20-40 мг в сутки однократно вечером.

Медикаментозную терапию можно начать одновременно с диетой и физкультурой. Подбор доз по необходимости погребно осуществлять способом,

изложенным выше.

Сопутствующая терапия

Симвастатин Сандоз эффективен как монотерапия, а также в сочетании с секвестрантами желчных кислот. Дозу следует принимать или за 2 часа до или через 4 ч после приема секвестранта желчных кислот. Для пациентов, принимающих Симвастатин Сандоз одновременно с фибратами, кроме гемфиброзила (см. раздел «Противопоказания») или с фенофибратом, доза препарата Симвастатин Сандоз не должна превышать 10 мг/день. Для пациентов, одновременно с препаратом Симвастатин Сандоз принимают верапамил или дилтиазем, суточная доза Симвастатин Сандоз не должна превышать 10 мг. Для пациентов, одновременно с препаратом Симвастатин Сандоз принимают амиодарон, амлодипин, или ранолазин, суточная доза Симвастатин Сандоз не должна превышать 20 мг (см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

Почечная недостаточность. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью нет необходимости в дозировке. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30 мл/мин) следует тщательно взвесить целесообразность назначения препарата в дозе 10 мг/сут и, если такая дозировка считается необходимой, препарат следует назначать с осторожностью.

Применение пожилым пациентам. Нет необходимости в корректировке дозы.

Применение детям (10-17 лет). Для детей (мальчики возрастной стадии Таннера II И. и старше и девочки, у которых, по крайней мере один год присутствует менструальный цикл) в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией рекомендуемая обычная начальная доза составляет 10 мг один раз в сутки вечером. До начала лечения симвастатином детям и подросткам следует назначить стандартную холестериноразнижувальную диету, которой следует придерживаться во время лечения симвастатином.

Рекомендуемые дозы - 10-40 мг в сутки максимальная рекомендуемая доза составляет 40 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально, согласно цели лечения, по рекомендациям лечения в педиатрии (см. раздел «особенности применения». » Фармакодинамика"), подбор дозы следует проводить с интервалами в 4 недели или более. Опыт применения препарата Симвастатин Сандоз детям до 10 лет ограничен.

Дети

В связи с недостаточностью опыта применения препарата детям в возрасте до 10 лет не рекомендуется.

Передозировка

На сегодня известны несколько случаев передозировки. Максимально принятая доза составляла 3,6 г.

Все пациенты выздоровели без последствий. Не существует специфического лечения передозировки в случае передозировки следует применять симптоматические и поддерживающие меры.

Побочные реакции

Частота побочных реакций приведена в соответствии со следующими категориями: очень частые ($> 1/100$, $< 1/10$), нечастые ($> 1/1000$, $< 1/100$), единичные ($> 1/10000$, $< 1/1000$), редкие ($> 1/10000$), неизвестно (нельзя подсчитать по имеющимся данным).

Со стороны крови и лимфатической системы.

Редкие: анемия.

Психические нарушения.

Редкие: бессонница.

Неизвестно: депрессия.

Со стороны нервной системы.

Редкие: головная боль, парестезия, головокружение, периферическая невропатия.

Редкие: нарушения памяти.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения.

Неизвестно: интерстициальная болезнь легких (см. раздел "Особенности применения").

Со стороны ЖКТ

Редкие: запор, абдоминальная боль, метеоризм, диспепсия, диарея, нулем а. рвота, панкреатит.

Гепатобилиарные нарушения.

Редко: гепатит/желтуха.

Редкие: летальная и нелегальная печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожных тканей.

Редко: сыпь, зуд, алопеция.

Со стороны скелетно-мышечного аппарата и соединительной ткани

Редко: миопатия* (включая миозит), рабдомиолиз с или без острой почечной недостаточности (см. раздел «Особенности применения»), миалгия, мышечные спазмы.

* По результатам клинических исследований, миопатия чаще возникала у пациентов, которые принимали симвастатин в дозе 80 мг в день, в сравнении с пациентами, которые принимали 20 мг в день (0,10 % против 0,02%, соответственно).

Неизвестно: тендинопатия, иногда осложненная разрывом, иммуноопосредованная некротическая миопатия**

** Очень редко наблюдались случаи иммуноопосредованной некротической миопатии (ЮНМ), аутоиммунной миопатии во время или после лечения статинами ЮНМ клинически характеризуется стойкой слабостью проксимальных мышц и повышением уровня креатинкиназы в сыворотке, которые не исчезают, несмотря на прекращение приема статинов, признаками некротической миопатии на биопсии мышц без значительного воспаления, улучшением при применении иммунодепрессивных средств (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.

Неизвестно: эректильная дисфункция.

Со стороны иммунной системы.

Редкие: астения. Изредка сообщалось о синдроме гиперчувствительности, который включал некоторые из таких проявлений: ангионевротический отек, волчаночноподобный синдром, ревматическая полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, эозинофилия, повышенная СОЭ, артрит и артралгия, крапивница, светочувствительность, лихорадка, приливы, диспноэ и слабость.

Исследование.

Редко: повышение уровней сывороточных трансаминаз (аланинамино трансферазы, аспартатам инотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы) (см. раздел «Особенности применения»); повышение уровня щелочной фосфатазы; повышение уровня сывороточной креатинкиназы (см. раздел «Особенности применения»). При приеме статинов сообщали о повышении HbA1c и уровней глюкозы сыворотки в состоянии натощак. Изредка были сообщения о нарушениях когнитивной функции (например потеря памяти, забывчивость, нарушение памяти, спутанность сознания), связанные с применением статинов, включая симвастатин. В целом, случаи были не серьезными и обратимыми после прекращения приема статина: время до начала появления симптомов (от 1 дня до лет) и исчезновения симптомов (в среднем 3 недели) был разным. При приеме некоторых статинов сообщали о следующих побочных явлениях: расстройства сна, включая ночные кошмары; половая дисфункция; сахарный диабет: частота появления будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы крови натощак 5,6 ммоль/л, индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$, повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Дети и подростки (в возрасте 10-17 лет)

В ходе 48-недельного исследования с участием детей и подростков (мальчики возраста стадии Таннера II и выше и девушки, у которых по крайней мере один год присутствует менструальный цикл) в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперлипидемией ($n = 175$) профили безопасности и переносимости у пациентов, которые принимали симвастатин, был в целом подобен таковому у пациентов, принимавших плацебо. Долгосрочные эффекты на физическое, умственное и половое развитие неизвестны. Нет достаточного количества данных после одного года лечения (см. раздел "Способ применения и дозы", "Особенности применения").

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C .

Хранить блистер в картонной коробке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

1. Сандоз Групп Саглик Урунлери Илаклари Сан. ве Тик. А.С.
2. Салютас Фарма ГмбХ.
3. С.К. Сандоз С.Р.Л.
4. Лек С.А.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

1. Ихсан Деде Кадд №900. Сокак, Гебзе-Кокаэли. ТР-41480. Турция.
2. Огто-вон-Гюрике-Аллее 1.39179. Барлебен. Саксония-Анхальт. Германия.
3. Ул. Ливёзные. 7А. 540472. Тиргу Муреш. округ Муреш. Румыния.
4. Ул. Подлипие, 16, Стрыков. 95-010. Польша.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).