П N016251/01-291119

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

**Зокор® Форте**

**таблетки покрытые пленочной оболочкой 40 мг**

**Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды**

**Изменение № 1**

Дата внесения Изменения «____» 291119 20___ г.

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**<br>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.<br>**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.**<br>***Противопоказанные комбинации лекарственных средств***<br>Противопоказана сопутствующая терапия следующими лекарственными средствами.<br>*Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4.* Симвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4, но не ингибирует активность этого изофермента. Это позволяет предположить, что прием симвастатина не оказывает влияния на концентрацию в | **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**<br>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.<br>**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.**<br>***Противопоказанные комбинации лекарственных средств***<br>Противопоказана сопутствующая терапия следующими лекарственными средствами.<br>*Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4.* Симвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4, но не ингибирует активность этого изофермента. Это позволяет предположить, что прием симвастатина не оказывает влияния на концентрацию в |

123055

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| плазме крови лекарственных средств, метаболизирующихся под действием изофермента CYP3A4. Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 увеличивают риск развития миопатии за счет снижения скорости выведения симвастатина. Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, **итраконазола, кетоконазола, позаконазола, вориконазола, эритромицина, кларитромицина, телитромицина, ингибиторов ВИЧ-протеазы, боцепревира, телапревира, нефазодона, препаратов, содержащих кобицистат**) и симвастатина **противопоказано** (см. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br>*Гемфиброзил или циклоспорин.* См. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*.<br>***Другие лекарственные взаимодействия***<br>*Другие фибраты.* Риск развития миопатии увеличивается при одновременном применении симвастатина с гемфиброзилом (см. Противопоказания) и другими фибратами (кроме фенофибрата). Данные гиполипидемические средства способны вызвать миопатию в монотерапии. При одновременном применении симвастатина с фенофибратом риск развития миопатии не превышал сумму рисков при монотерапии каждым препаратом (см. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br>*Амиодарон.* Риск развития миопатии/рабдомиолиза повышается при одновременном применении амиодарона с симвастатином. В клиническом исследовании частота развития миопатии у пациентов, принимавших одновременно симвастатин в дозе 80 мг и амиодарон, составила 6% (см. Способ применения и дозы; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br>*Блокаторы «медленных» кальциевых каналов.* Риск развития миопатии/рабдомиолиза повышается при одновременном применении верапамила, дилтиазема или амлодипина с симвастатином (см. Способ применения и дозы; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br>*Ломитапид.* Риск развития миопатии/рабдомиолиза может повышаться при | плазме крови лекарственных средств, метаболизирующихся под действием изофермента CYP3A4. Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 увеличивают риск развития миопатии за счет снижения скорости выведения симвастатина. Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, **итраконазола, кетоконазола, позаконазола, вориконазола, эритромицина, кларитромицина, телитромицина, ингибиторов ВИЧ-протеазы, боцепревира, телапревира, нефазодона, препаратов, содержащих кобицистат**) и симвастатина **противопоказано** (см. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br>*Гемфиброзил или циклоспорин.* См. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*.<br>***Другие лекарственные взаимодействия***<br>*Другие фибраты.* Риск развития миопатии увеличивается при одновременном применении симвастатина с гемфиброзилом (см. Противопоказания) и другими фибратами (кроме фенофибрата). Данные гиполипидемические средства способны вызвать миопатию в монотерапии. При одновременном применении симвастатина с фенофибратом риск развития миопатии не превышал сумму рисков при монотерапии каждым препаратом (см. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br>*Амиодарон.* Риск развития миопатии/рабдомиолиза повышается при одновременном применении амиодарона с симвастатином. В клиническом исследовании частота развития миопатии у пациентов, принимавших одновременно симвастатин в дозе 80 мг и амиодарон, составила 6% (см. Способ применения и дозы; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br>*Блокаторы «медленных» кальциевых каналов.* Риск развития миопатии/рабдомиолиза повышается при одновременном применении верапамила, дилтиазема или амлодипина с симвастатином (см. Способ применения и дозы; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br>*Ломитапид.* Риск развития миопатии/рабдомиолиза может повышаться при |

123055

ЛП-001623-01-291119



| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| одновременном применении ломитапида с симвастатином (см. Способ применения и дозы; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br>*Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, дронедарон).* При одновременном применении препаратов, обладающих умеренной ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4, и симвастатина, особенно в более высоких дозах, может повыситься риск развития миопатии (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*). При одновременном применении препарата Зокор® Форте и умеренных ингибиторов изоферментов CYP3A4 может потребоваться снижение дозы симвастатина.<br>*Ранолазин* (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4). При одновременном применении ранолазина и симвастатина может повыситься риск развития миопатии (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*). При одновременном применении симвастатина и ранолазина может потребоваться снижение дозы симвастатина.<br>*Ингибиторы транспортного белка OATP1B1.* Гидроксикислота симвастатина является субстратом транспортного белка OATP1B1. Одновременное применение ингибиторов транспортного белка OATP1B1 и симвастатина может привести к увеличению плазменной концентрации гидроксикислоты симвастатина и повышению риска развития миопатии (см. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br>*Ингибиторы белка устойчивости рака молочной железы (BCRP).* Симвастатин является субстратом эффлюксного транспортера BCRP. Одновременное применение симвастатина и ингибиторов BCRP (например, элбасвира и гразопревира) может привести к увеличению плазменной концентрации симвастатина и повышению риска развития миопатии. При одновременном применении препарата Зокор® Форте и ингибиторов BCRP может потребоваться коррекция дозы препарата Зокор® Форте (см. Способ применения и дозы; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*). | одновременном применении ломитапида с симвастатином (см. Способ применения и дозы; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br>*Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, дронедарон).* При одновременном применении препаратов, обладающих умеренной ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4, и симвастатина, особенно в более высоких дозах, может повыситься риск развития миопатии (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*). При одновременном применении препарата Зокор® Форте и умеренных ингибиторов изоферментов CYP3A4 может потребоваться снижение дозы симвастатина.<br>*Ранолазин* (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4). При одновременном применении ранолазина и симвастатина может повыситься риск развития миопатии (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*). При одновременном применении симвастатина и ранолазина может потребоваться снижение дозы симвастатина.<br>*Ингибиторы транспортного белка OATP1B1.* Гидроксикислота симвастатина является субстратом транспортного белка OATP1B1. Одновременное применение ингибиторов транспортного белка OATP1B1 и симвастатина может привести к увеличению плазменной концентрации гидроксикислоты симвастатина и повышению риска развития миопатии (см. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br>*Ингибиторы белка устойчивости рака молочной железы (BCRP).* Симвастатин является субстратом эффлюксного транспортера BCRP. Одновременное применение симвастатина и ингибиторов BCRP (например, элбасвира и гразопревира) может привести к увеличению плазменной концентрации симвастатина и повышению риска развития миопатии. При одновременном применении препарата Зокор® Форте и ингибиторов BCRP может потребоваться коррекция дозы препарата Зокор® Форте (см. Способ применения и дозы; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*). |

123055

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| *Никотиновая кислота (не менее 1 г/сут).* При одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты (ниацина) в липидснижающих дозах (не менее 1 г/сут) описаны редкие случаи развития миопатии/рабдомиолиза. В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении однократно 2 г никотиновой кислоты замедленного высвобождения и симвастатина в дозе 20 мг наблюдалось незначительное увеличение AUC симвастатина и гидроксикислоты симвастатина, а также $C_{max}$ гидроксикислоты симвастатина в плазме крови (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br>*Фузидовая кислота.* При одновременном применении фузидовой кислоты и симвастатина может повыситься риск развития миопатии (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br>*Колхицин.* При одновременном применении колхицина и симвастатина у пациентов с почечной недостаточностью описаны случаи развития миопатии и рабдомиолиза. При комбинированной терапии данными препаратами такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.<br>*Дигоксин.* Одновременное применение дигоксина и препарата Зокор® Форте у здоровых добровольцев приводило к небольшому повышению (менее 0,3 нг/мл) концентрации дигоксина в плазме крови, измененной методом радиоиммунного анализа, по сравнению с одновременным применением дигоксина и плацебо.<br>*Секвестранты желчных кислот.* При одновременном применении секвестрантов желчных кислот и симвастатина, прием симвастатина должен осуществляться или за 2 часа до или через 4 часа после приема секвестрантов желчных кислот (см. Способ применения и дозы).<br>*Рифампицин.* В связи с тем, что рифампицин является мощным индуктором изофермента CYP3A4, у пациентов, получающих долгосрочную терапию рифампицином (например, лечение туберкулеза), может наблюдаться снижение эффективности симвастатина. В фармакокинетическом исследовании у здоровых добровольцев значение AUC гидроксикислоты симвастатина при | *Никотиновая кислота (не менее 1 г/сут).* При одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты (ниацина) в липидснижающих дозах (не менее 1 г/сут) описаны редкие случаи развития миопатии/рабдомиолиза. В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении однократно 2 г никотиновой кислоты замедленного высвобождения и симвастатина в дозе 20 мг наблюдалось незначительное увеличение AUC симвастатина и гидроксикислоты симвастатина, а также $C_{max}$ гидроксикислоты симвастатина в плазме крови (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br>*Фузидовая кислота.* При одновременном применении фузидовой кислоты и симвастатина может повыситься риск развития миопатии (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br>*Колхицин.* При одновременном применении колхицина и симвастатина у пациентов с почечной недостаточностью описаны случаи развития миопатии и рабдомиолиза. При комбинированной терапии данными препаратами такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.<br>*Дигоксин.* Одновременное применение дигоксина и препарата Зокор® Форте у здоровых добровольцев приводило к небольшому повышению (менее 0,3 нг/мл) концентрации дигоксина в плазме крови, измененной методом радиоиммунного анализа, по сравнению с одновременным применением дигоксина и плацебо.<br>*Секвестранты желчных кислот.* При одновременном применении секвестрантов желчных кислот и симвастатина, прием симвастатина должен осуществляться или за 2 часа до или через 4 часа после приема секвестрантов желчных кислот (см. Способ применения и дозы).<br>*Рифампицин.* В связи с тем, что рифампицин является мощным индуктором изофермента CYP3A4, у пациентов, получающих долгосрочную терапию рифампицином (например, лечение туберкулеза), может наблюдаться снижение эффективности симвастатина. В фармакокинетическом исследовании у здоровых добровольцев значение AUC гидроксикислоты симвастатина при |

123055

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| одновременном применении с рифампицином было снижено на 93%.<br>*Даназол.* При одновременном применении даназола и симвастатина возрастает риск развития миопатии и рабдомиолиза, таким образом, одновременное применение симвастатина и даназола противопоказано (см. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br>*Непрямые антикоагулянты (производные кумарина).* Симвастатин в дозе 20–40 мг в сутки потенцирует эффект кумариновых антикоагулянтов: протромбиновое время, определенное как международное нормализованное отношение (МНО), возрастает от исходного уровня 1,7 до 1,8 у здоровых добровольцев и от 2,6 до 3,4 у пациентов с гиперхолестеринемией. У пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты, протромбиновое время должно определяться до начала терапии симвастатином, а также достаточно часто в начальный период лечения для исключения значительных изменений этого показателя. Как только достигается стабильный показатель МНО, его дальнейшее определение следует проводить с интервалами, рекомендуемыми для контроля пациентов, получающих терапию антикоагулянтами. При изменении дозы симвастатина или после его отмены также рекомендуется регулярное измерение протромбинового времени. У пациентов, не принимавших антикоагулянты, терапия симвастатином не была связана с возникновением кровотечений или изменениями протромбинового времени.<br>***Другие виды взаимодействия***<br>Сок грейпфрута содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4 и могут повысить концентрацию в плазме крови препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4. При употреблении сока в обычном количестве (1 стакан 250 мл в день) этот эффект минимальный (наблюдается увеличение активности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на 13% при оценке по значению AUC) и не имеет клинического значения. Однако употребление сока грейпфрута в больших объемах значительно повышает активность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме | одновременном применении с рифампицином было снижено на 93%.<br>*Даназол.* При одновременном применении даназола и симвастатина возрастает риск развития миопатии и рабдомиолиза, таким образом, одновременное применение симвастатина и даназола противопоказано (см. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br>*Непрямые антикоагулянты (производные кумарина).* Симвастатин в дозе 20–40 мг в сутки потенцирует эффект кумариновых антикоагулянтов: протромбиновое время, определенное как международное нормализованное отношение (МНО), возрастает от исходного уровня 1,7 до 1,8 у здоровых добровольцев и от 2,6 до 3,4 у пациентов с гиперхолестеринемией. У пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты, протромбиновое время должно определяться до начала терапии симвастатином, а также достаточно часто в начальный период лечения для исключения значительных изменений этого показателя. Как только достигается стабильный показатель МНО, его дальнейшее определение следует проводить с интервалами, рекомендуемыми для контроля пациентов, получающих терапию антикоагулянтами. При изменении дозы симвастатина или после его отмены также рекомендуется регулярное измерение протромбинового времени. У пациентов, не принимавших антикоагулянты, терапия симвастатином не была связана с возникновением кровотечений или изменениями протромбинового времени.<br><br>*Даптомицин.* При одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и даптомицина может повыситься риск развития миопатии и/или рабдомиолиза (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br><br>***Другие виды взаимодействия***<br>Сок грейпфрута содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4 и могут повысить концентрацию в плазме крови препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4. При употреблении сока в обычном количестве |

123055

ЛП-001625/01-291119



| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| крови. В связи с этим необходимо избегать употребления сока грейпфрута при терапии симвастатином (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*). | (1 стакан 250 мл в день) этот эффект минимальный (наблюдается увеличение активности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на 13% при оценке по значению AUC) и не имеет клинического значения. Однако употребление сока грейпфрута в больших объемах значительно повышает активность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. В связи с этим необходимо избегать употребления сока грейпфрута при терапии симвастатином (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*). |
| **Особые указания**<br>***Миопатия/Рабдомиолиз***<br>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 активности 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 симвастатина или гидроксикислоты симвастатина в плазме крови), что отчасти может быть обусловлено лекарственными препаратами, которые вступают в лекарственные взаимодействия, и как следствие влияют на метаболизм и/или транспортеры симвастатина (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами).<br><br>Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, риск миопатии/рабдомиолиза зависит от дозы. В базе данных клинических исследований, где 41 413 пациентов получали препарат Зокор®, частота развития миопатии составила примерно 0,03%, 0,08% и 0,61% при применении симвастатина в дозах 20, 40 и 80 мг/сут соответственно.<br>В клиническом исследовании, в котором пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе получали препарат Зокор® в дозе 80 мг/сут (средняя продолжительность наблюдения | **Особые указания**<br>***Миопатия/Рабдомиолиз***<br>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 активности 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 симвастатина или гидроксикислоты симвастатина в плазме крови), что отчасти может быть обусловлено лекарственными препаратами, которые вступают в лекарственные взаимодействия, и как следствие влияют на метаболизм и/или транспортеры симвастатина (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами).<br><br>Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, риск миопатии/рабдомиолиза зависит от дозы. В базе данных клинических исследований, где 41 413 пациентов получали препарат Зокор®, частота развития миопатии составила примерно 0,03%, 0,08% и 0,61% при применении симвастатина в дозах 20, 40 и 80 мг/сут соответственно.<br>В клиническом исследовании, в котором пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе получали препарат Зокор® в дозе 80 мг/сут (средняя продолжительность наблюдения |

123055

ЛП-N016251/01-291119



| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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. Фармакодинамика и Побочное действие).<br>У пациентов, получающих симвастатин 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 препарат Зокор® должен использоваться только у пациентов с тяжёлой 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 симвастатин 80 мг и нуждаются в назначении другого лекарственного препарата, который может вступать в лекарственное взаимодействие, должна использоваться более низкая доза симвастатина или альтернативный режим терапии с применением другого статина с меньшим потенциалом вступать в лекарственные взаимодействия (см. подраздел *Мероприятия по снижению риска миопатии, вызванной взаимодействием лекарственных препаратов* и разделы Способ применения и дозы; Противопоказания; Взаимодействие с другими лекарственными средствами).<br>В клиническом исследовании, в котором пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний получали симвастатин 40 мг/сут, частота развития миопатии составляла примерно 0,05% у пациентов некитайского 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 симвастатина пациентам монголоидной расы и использовать наименьшую необходимую дозу. | 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. Фармакодинамика и Побочное действие).<br>У пациентов, получающих симвастатин 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 препарат Зокор® должен использоваться только у пациентов с тяжёлой 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 симвастатин 80 мг и нуждаются в назначении другого лекарственного препарата, который может вступать в лекарственное взаимодействие, должна использоваться более низкая доза симвастатина или альтернативный режим терапии с применением другого статина с меньшим потенциалом вступать в лекарственные взаимодействия (см. подраздел *Мероприятия по снижению риска миопатии, вызванной взаимодействием лекарственных препаратов* и разделы Способ применения и дозы; Противопоказания; Взаимодействие с другими лекарственными средствами).<br>В клиническом исследовании, в котором пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний получали симвастатин 40 мг/сут, частота развития миопатии составляла примерно 0,05% у пациентов некитайского 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 симвастатина пациентам монголоидной расы и использовать наименьшую необходимую дозу. |

123055

ЛП-001623-01-291119



| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| *Снижение функции транспортных белков*<br>Снижение функции транспортных белков печени ОАТР может привести к повышению системной экспозиции гидроксикислоты симвастатина и увеличению риска миопатии и рабдомиолиза. Снижение функции может развиться вследствие ингибирования под действием препаратов, вступающих в лекарственные взаимодействия (например, циклоспорина), или у пациентов, являющихся носителями полиморфизма с.521T>C гена SLCO1B1.<br>У пациентов с аллельным вариантом с.521T>C гена SLCO1B1 вырабатывается менее активный белок ОАТР1В1, и отмечается повышение системной экспозиции гидроксикислоты симвастатина и повышение риска миопатии. Риск развития миопатии, связанной с применением высоких доз симвастатина (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. Фармакокинетика). При возможности генотипирование на предмет наличия аллели С должно рассматриваться как часть оценки пользы и риска до назначения симвастатина 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.<br>*Оценка активности креатинфосфокиназы*<br>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 х ВГН), она должна быть оценена через 5–7 дней для подтверждения результатов. | *Снижение функции транспортных белков*<br>Снижение функции транспортных белков печени ОАТР может привести к повышению системной экспозиции гидроксикислоты симвастатина и увеличению риска миопатии и рабдомиолиза. Снижение функции может развиться вследствие ингибирования под действием препаратов, вступающих в лекарственные взаимодействия (например, циклоспорина), или у пациентов, являющихся носителями полиморфизма с.521T>C гена SLCO1B1.<br>У пациентов с аллельным вариантом с.521T>C гена SLCO1B1 вырабатывается менее активный белок ОАТР1В1, и отмечается повышение системной экспозиции гидроксикислоты симвастатина и повышение риска миопатии. Риск развития миопатии, связанной с применением высоких доз симвастатина (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. Фармакокинетика). При возможности генотипирование на предмет наличия аллели С должно рассматриваться как часть оценки пользы и риска до назначения симвастатина 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.<br>*Оценка активности креатинфосфокиназы*<br>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 х ВГН), она должна быть оценена через 5–7 дней для подтверждения результатов. |

123055

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| *До начала лечения*<br>При начале терапии симвастатином 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.<br><br>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:<br>• пожилой возраст (≥ 65 лет);<br>• женский пол;<br>• нарушение функции почек;<br>• неконтролируемый гипотиреоз;<br>• наличие в анамнезе пациента или в его семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;<br>• токсическое действие статинов или фибратов на мышцы в анамнезе;<br>• злоупотребление алкоголем.<br>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 х ВГН) лечение начинать не следует.<br>*Во время лечения*<br><br>При появлении боли, слабости в мышцах или судорог на фоне терапии статинами следует оценить активность КФК. При выявлении значительного повышения активности КФК (> 5 х 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 х ВГН. При подозрении на миопатию по любой другой причине лечение следует прекратить. | *До начала лечения*<br>При начале терапии симвастатином 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.<br>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:<br>• пожилой возраст (≥ 65 лет);<br>• женский пол;<br>• нарушение функции почек;<br>• неконтролируемый гипотиреоз;<br>• наличие в анамнезе пациента или в его семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;<br>• токсическое действие статинов или фибратов на мышцы в анамнезе;<br>• злоупотребление алкоголем.<br>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 х ВГН) лечение начинать не следует.<br>*Во время лечения*<br><br>При появлении боли, слабости в мышцах или судорог на фоне терапии статинами следует оценить активность КФК. При выявлении значительного повышения активности КФК (> 5 х 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 х ВГН. При подозрении на миопатию по любой другой причине лечение следует прекратить. |

123055

ЛП-001625-ПИ-291119



| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| Имеются очень редкие сообщения об иммуно-опосредованной 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. Побочное действие).<br>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.<br>Более высокая частота развития миопатии наблюдалась у пациентов, у которых доза была увеличена до 80 мг (см. Фармакодинамика). 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.<br>Терапия симвастатином должна быть временно отменена за несколько дней до больших плановых хирургических операций и при развитии тяжелых состояний, требующих терапевтического или хирургического вмешательства.<br>*Мероприятия по снижению риска миопатии, вызванной взаимодействием лекарственных препаратов (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами)*<br>Риск миопатии и рабдомиолиза значительно возрастает при одновременном применении симвастатина с мощными ингибиторами CYP3A4, такими как итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы протеазы ВИЧ (например, нелфинавир), боцепревир, телапревир, нефазодон, лекарственные препараты, содержащие кобицистат, а также гемфиброзил, циклоспорин и даназол. Применение этих лекарственных препаратов вместе с симвастатином противопоказано (см. Противопоказания). | Имеются очень редкие сообщения об иммуно-опосредованной 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. Побочное действие).<br>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.<br>Более высокая частота развития миопатии наблюдалась у пациентов, у которых доза была увеличена до 80 мг (см. Фармакодинамика). 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.<br>Терапия симвастатином должна быть временно отменена за несколько дней до больших плановых хирургических операций и при развитии тяжелых состояний, требующих терапевтического или хирургического вмешательства.<br>*Мероприятия по снижению риска миопатии, вызванной взаимодействием лекарственных препаратов (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами)*<br>Риск миопатии и рабдомиолиза значительно возрастает при одновременном применении симвастатина с мощными ингибиторами CYP3A4, такими как итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы протеазы ВИЧ (например, нелфинавир), боцепревир, телапревир, нефазодон, лекарственные препараты, содержащие кобицистат, а также гемфиброзил, циклоспорин и даназол. Применение этих лекарственных препаратов вместе с симвастатином противопоказано (см. Противопоказания). |

123055

II N016251/01-291119



| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| Риск развития миопатии и рабдомиолиза также возрастает при одновременном применении амиодарона, амлодипина, верапамила или дилтиазема с определенными дозами симвастатина (см. Способ применения и дозы; Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может возрастать при одновременном применении фузидовой кислоты и статинов (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией такой риск может возрастать при одновременном применении ломитапида с симвастатином.<br>Следовательно, что касается ингибиторов CYP3A4, применение симвастатина вместе с итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, ингибиторами протеазы ВИЧ (например, нелфинавир), боцепревиром, телапревиром, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном и лекарственными препаратами, содержащие кобицистат, противопоказано (см. Противопоказания; Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Если применения мощных ингибиторов CYP3A4 (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 CYP3A4: флуконазолом, верапамилом, дилтиаземом (см. Способ применения и дозы; Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Следует избегать одновременного приёма симвастатина и грейпфрутового сока.<br>Одновременное применение симвастатина и гемфиброзила противопоказано (см. Противопоказания). 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. Способ применения и дозы; Взаимодействие с | Риск развития миопатии и рабдомиолиза также возрастает при одновременном применении амиодарона, амлодипина, верапамила или дилтиазема с определенными дозами симвастатина (см. Способ применения и дозы; Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Риск миопатии, включая рабдомиолиз, может возрастать при одновременном применении фузидовой кислоты и статинов (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией такой риск может возрастать при одновременном применении ломитапида с симвастатином.<br>Следовательно, что касается ингибиторов CYP3A4, применение симвастатина вместе с итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, ингибиторами протеазы ВИЧ (например, нелфинавир), боцепревиром, телапревиром, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном и лекарственными препаратами, содержащие кобицистат, противопоказано (см. Противопоказания; Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Если применения мощных ингибиторов CYP3A4 (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 CYP3A4: флуконазолом, верапамилом, дилтиаземом (см. Способ применения и дозы; Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Следует избегать одновременного приёма симвастатина и грейпфрутового сока.<br>Одновременное применение симвастатина и гемфиброзила противопоказано (см. Противопоказания). 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. Способ применения и дозы; Взаимодействие с |

123055

ЛП-001625-ПИ-291119



| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| другими лекарственными средствами). Следует соблюдать осторожность при назначении фенофибрата и симвастатина, поскольку каждый из этих препаратов сам по себе может вызывать развитие миопатии. | другими лекарственными средствами). 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. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). 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. | 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. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). 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, верапамилом или дилтиаземом. У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией следует избегать комбинированного применения симвастатина в дозах, превышающих 40 мг в сутки, вместе с ломитапидом (см. Способ применения и дозы; Противопоказания; Взаимодействие с другими лекарственными средствами). | Следует избегать комбинированного применения симвастатина в дозах, превышающих 20 мг в сутки, вместе с амиодароном, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом. У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией следует избегать комбинированного применения симвастатина в дозах, превышающих 40 мг в сутки, вместе с ломитапидом (см. Способ применения и дозы; Противопоказания; Взаимодействие с другими лекарственными средствами). |
| У пациентов, которые принимают другие лекарственные препараты, обладающие умеренным ингибирующим действием на | У пациентов, которые принимают другие лекарственные препараты, обладающие умеренным ингибирующим действием на |

123055

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| CYP3A4, вместе с симвастатином, назначенным в высоких дозах, может повышаться риск развития миопатии. При одновременном применении симвастатина с умеренными ингибиторами CYP3A4 (препаратами, увеличивающими AUC приблизительно в 2–5 раз) может потребоваться коррекция дозы симвастатина. Для некоторых умеренных ингибиторов CYP3A4, например, дилтиазема, максимальная рекомендуемая доза симвастатина равна 20 мг (см. Способ применения и дозы).<br>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 гразопревир), 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 гразопревира с симвастатином не изучено; **у пациентов, которые одновременно получают препараты, содержащие элбасвир и гразопревир, и симвастатин, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки** (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).<br><br>Редкие случаи миопатии/рабдомиолиза были ассоциированы с одновременным применением ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и липиднижающими дозами (≥ 1 г/сут) ниацина (никотиновой кислоты), каждый из препаратов сам по себе может вызывать миопатию.<br>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 липиднижающих дозах (≥ 1 г/сут). | CYP3A4, вместе с симвастатином, назначенным в высоких дозах, может повышаться риск развития миопатии. При одновременном применении симвастатина с умеренными ингибиторами CYP3A4 (препаратами, увеличивающими AUC приблизительно в 2–5 раз) может потребоваться коррекция дозы симвастатина. Для некоторых умеренных ингибиторов CYP3A4, например, дилтиазема, максимальная рекомендуемая доза симвастатина равна 20 мг (см. Способ применения и дозы).<br>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 гразопревир), 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 гразопревира с симвастатином не изучено; **у пациентов, которые одновременно получают препараты, содержащие элбасвир и гразопревир, и симвастатин, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки** (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).<br><br>Редкие случаи миопатии/рабдомиолиза были ассоциированы с одновременным применением ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и липиднижающими дозами (≥ 1 г/сут) ниацина (никотиновой кислоты), каждый из препаратов сам по себе может вызывать миопатию.<br>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 липиднижающих дозах (≥ 1 г/сут). |

123055

II N016251/01-291119



| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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. | 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. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). | 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. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). |
| Ципимокс структурно связан с ниацином. Хотя ципимокс не изучался, риск токсических эффектов в отношении мышц может быть аналогичен таковому при применении ниацина. | Ципимокс структурно связан с ниацином. Хотя ципимокс не изучался, риск токсических эффектов в отношении мышц может быть аналогичен таковому при применении ниацина. |
| ***Влияние на печень***<br>В клинических исследованиях у небольшого числа взрослых пациентов, получающих симвастатин, отмечалось стойкое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (до > 3 х ВГН). При отмене или временном прекращении терапии симвастатином у этих пациентов активность трансаминаз обычно медленно снижалась до уровня, наблюдавшегося до начала лечения. | *Даптомицин.* При одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и даптомицина 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 рассмотреть |

123055

ЛП-001625-ПИ-291119



| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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 х 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. подраздел *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br>Существуют немногочисленные пострегистрационные сообщения о фатальной и нефатальной печеночной недостаточности у пациентов, принимавших статины, в том числе симвастатин. Если при лечении препаратом Зокор® Форте 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 препаратом Зокор® Форте не должна возобновляться.<br>У пациентов, которые потребляют значительное количество алкоголя, препарат следует использовать с осторожностью.<br>Как и при применении других липидснижающих препаратов, при терапии симвастатином описаны случаи умеренного (<3 х 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. | вопрос о временной приостановке применения препарата Зокор® Форте у пациентов, принимающих даптомицин (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).<br>***Влияние на печень***<br>В клинических исследованиях у небольшого числа взрослых пациентов, получающих симвастатин, отмечалось стойкое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (до > 3 х ВГН). При отмене или временном прекращении терапии симвастатином у этих пациентов активность трансаминаз обычно медленно снижалась до уровня, наблюдавшегося до начала лечения.<br><br>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 х 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. подраздел *Миопатия/Рабдомиолиз*).<br><br>Существуют немногочисленные пострегистрационные сообщения о фатальной и нефатальной печеночной недостаточности у пациентов, принимавших статины, в том числе симвастатин. Если при лечении препаратом Зокор® Форте развивается серьёзное поражение печени, сопровождающееся клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией или желтухой, необходимо |

123055

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| ***Сахарный диабет***<br>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, ИМТ > 30 кг/м$^2$, повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) должен контролироваться как клинически, так и биохимически в соответствии с национальными рекомендациями.<br><br>***Интерстициальные заболевания легких***<br>Описаны случаи развития интерстициальной болезни легких при применении некоторых статинов, включая симвастатин, особенно при длительной терапии (см. Побочное действие). 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.<br><br>***Применение у детей и подростков в возрасте 10-17 лет***<br>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 | сразу же прекратить терапию. Если не установлена другая причина поражения печени, терапия препаратом Зокор® Форте не должна возобновляться.<br>У пациентов, которые потребляют значительное количество алкоголя, препарат следует использовать с осторожностью.<br>Как и при применении других липидснижающих препаратов, при терапии симвастатином описаны случаи умеренного (<3 х 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.<br><br>***Сахарный диабет***<br>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, ИМТ > 30 кг/м$^2$, повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия) должен контролироваться как клинически, так и биохимически в соответствии с национальными рекомендациями.<br><br>***Интерстициальные заболевания легких***<br>Описаны случаи развития интерстициальной болезни легких при применении некоторых статинов, включая симвастатин, особенно при длительной терапии (см. Побочное действие). 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. |

| Старая редакция | Новая редакция |
|---|---|
| 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. Фармакодинамика; Способ применения и дозы; Побочное действие). Девушкам-подросткам следует объяснять необходимость применения соответствующих методов контрацепции во время терапии симвастатином (см. Противопоказания; Применение при беременности и в период грудного вскармливания). 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 пременархе не проводились. | ***Применение у детей и подростков в возрасте 10-17 лет***<br>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. Фармакодинамика; Способ применения и дозы; Побочное действие). Девушкам-подросткам следует объяснять необходимость применения соответствующих методов контрацепции во время терапии симвастатином (см. Противопоказания; Применение при беременности и в период грудного вскармливания). 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 пременархе не проводились. |
| **Претензии потребителей направлять по адресу**<br>ООО «МСД Фармасьютикалс»<br>ул. Павловская, д. 7, стр. 1<br>г. Москва, Россия, 115093<br>тел.: (495) 916-71-00<br>факс: (495) 916-70-94 | **Претензии потребителей направлять по адресу**<br>ООО «МСД Фармасьютикалс»<br>ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1<br>г. Москва, Россия, 119021<br>тел.: (495) 916-71-00<br>факс: (495) 916-70-94 |

Специалист отдела
по работе с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» А.В. Колесникова

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

"МСД Фармасьютикалс" Pharmaceuticals Ltd. ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ * МОСКВА *

12 30 55