МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

СимваГЕКСАЛ®

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015775/01-051016
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое название: СимваГЕКСАЛ®.

Международное непатентованное название: симвастатин.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Ядро таблетки

Действующее вещество: симвастатин 5,00 мг/10,00 мг/20,00 мг/30,00 мг/40,00 мг;

Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный 10,00 мг/20,00 мг/40,00 мг/60,00 мг/80,00 мг; лактозы моногидрат 47,60 мг/95,20 мг/190,00 мг/286,00 мг/381,00 мг; целлюлоза микрокристаллическая 5,00 мг/10,00 мг/20,00 мг/30,00 мг/40,00 мг; бутилгидроксианизол 0,01 мг/0,02 мг/0,04 мг/0,06 мг/0,08 мг; аскорбиновая кислота 1,30 мг/2,50 мг/5,00 мг/7,50 мг/10,00 мг; лимонной кислоты моногидрат 0,63 мг/1,30 мг/2,50 мг/3,80 мг/5,00 мг; магния стеарат 0,50 мг/1,00 мг/2,00 мг/3,00 мг/4,00 мг;

Оболочка: гипромеллоза-5 cps 0,35 мг/0,70 мг/1,50 мг/2,00 мг/3,00 мг; гипромеллоза-15 cps 0,53 мг/1,10 мг/2,30 мг/3,00 мг/4,50 мг; тальк 0,16 мг/0,32 мг/0,69 мг/0,90 мг/1,40 мг; титана диоксид (Е171) 0,40 мг/0,80 мг/1,70 мг/2,30 мг/3,4 мг; краситель железа оксид желтый 0,0043 мг/0,0017 мг/0,11 мг/-/-; краситель железа оксид красный -/0,0043 мг/0,026 мг/-/0,14 мг.

Описание

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской на одной стороне и гравировкой на другой, с двумя боковыми рисками. На поперечном разрезе белого цвета.

Дозировка 5 мг: таблетки светло-желтого цвета с гравировкой «SIM 5».

Дозировка 10 мг: таблетки светло-розового цвета с гравировкой «SIM 10».

Дозировка 20 мг: таблетки светло-оранжевого цвета с гравировкой «SIM 20».

Дозировка 30 мг: таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой «SIM 30».

Дозировка 40 мг: таблетки розового цвета с гравировкой «SIM 40».

Фармакотерапевтическая группа:

Гиполипидемическое средство (ингибитор 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы)).

Код АТХ: С10АА01.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Гиполипидемическое средство, получаемое синтетическим путем из продукта ферментации *Aspergillus terreus*, является неактивным лактоном, в организме подвергается гидролизу с образованием бета-гидроксикислоты. Активный метаболит ингибирует 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу), фермент, катализирующий начальную и наиболее значимую стадию биосинтеза холестерина.

Снижает концентрацию в плазме крови триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и общего холестерина (ОХС) (при гетерозиготной семейной и несемейной гиперхолестеринемии, при смешанной гиперлипидемии, когда повышенная концентрация холестерина (ХС) в плазме крови является фактором риска).

Повышает концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и уменьшает соотношение ЛПНП/ЛПВП и ОХС/ЛПВП в плазме крови.

Начало проявления эффекта – через 2 недели от начала применения, максимальный терапевтический эффект достигается через 4-6 недель терапии. Действие сохраняется при продолжении лечения, при прекращении терапии концентрация ХС в плазме крови постепенно возвращается к исходному значению.

Активный метаболит симвастатина является специфическим ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, катализирующего реакцию образования мевалоната из ГМГ-КоА. Несмотря на это, применение симвастатина в терапевтических дозах не приводит к полному ингибированию ГМГ-КоА-редуктазы, что позволяет сохранить выработку биологически необходимого количества мевалоната. Поскольку ранним этапом биосинтеза ХС является конверсия ГКГ-КоА в мевалонат, считается, что применение симвастатина не должно вызывать накопления в организме потенциально токсичных стеролов. Кроме того, ГМГ-КоА быстро метаболизируется обратно до ацетил-КоА, который участвует во многих процессах биосинтеза в организме.

Хотя холестерин является предшественником всех стероидных гормонов, не наблюдалось клинического влияния симвастатина на стероидогенез. Поскольку симвастатин не вызывал повышения литогенности желчи, маловероятно его влияние на увеличение частоты заболеваемости желчнокаменной болезнью.

Симвастатин снижает как повышенную, так и нормальную концентрацию ЛПНП. ЛПНП образуются из ЛПОНП. Катаболизм ЛПНП преимущественно осуществляется с помощью высокоаффинного ЛПНП-рецептора. Механизм снижения концентрации ЛПНП после приема симвастатина может быть обусловлен как снижением концентрации ЛПОНП, так и активацией ЛПНП-рецепторов, что приводит к уменьшению образования и усилению катаболизма ЛПНП. При терапии симвастатином также существенно

снижается концентрация аполипопротеина В (апо В). Поскольку каждая частица ЛПНП содержит одну молекулу апо В, а в других липопротеинах обнаружены малые количества апо В, можно предположить, что симвастатин не только вызывает потерю ХС в частицах ЛПНП, но и снижает концентрацию циркулирующих частиц ЛПНП. Кроме того, симватстаин повышает концентрацию ЛПВП и снижает концентрацию ТГ в плазме крови. В результате этих изменений отношения ОХС/ЛПВП и ЛПНП/ЛПВП снижаются.

В скандинавском исследовании влияния симвастатина на выживаемость (4S) воздействие терапии симвастатином на общую смертность (медиана времени участия пациентов 5,4 года) оценивалось на 4444 пациентах с ишемической болезнью сердца (ИБС) и исходной концентрацией ОХС 212-309 мг/дл (5,5-8,0 ммоль/л). В данном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании симвастатин снижал риск общей смертности на 30 %, смертности от ИБС на 42 %, частоту нефатальных подтвержденных инфарктов миокарда на 37 %. Симвастатин также снижал риск необходимости проведения хирургических вмешательств по восстановлению коронарного кровотока (аортокоронарное шунтирование или чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика) на 37 %. У пациентов с сахарным диабетом риск возникновения основных коронарных осложнений был снижен на 55 %. Более того, симвастатин значительно (на 28 %) снижал риск возникновения фатальных и нефатальных нарушений мозгового кровообращения (инсультов и преходящих нарушений мозгового кровообращения).

В пятилетнем многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании защиты сердца (HPS) эффективность терапии симвастатином была продемонстрирована у 20536 пациентов с гиперлипидемией или без нее, находящихся в группе высокого риска развития ИБС в связи с сопутствующим сахарным диабетом, инсультом в анамнезе и другими сосудистыми заболеваниями. Перед началом терапии у

33 % пациентов концентрация ЛПНП была менее 116 мг/дл, у 25 % пациентов концентрация ЛПНП была от 116 мг/дл до 135 мг/дл и у 42 % пациентов концентрация ЛПНП была более 135 мг/дл.

В данном исследовании симвастатин в дозе 40 мг в сутки в сравнении с плацебо снижал общую смертность на 13 %, риск смерти, связанной с ИБС, – на 18 %, риск возникновения основных коронарных осложнений (включая нефатальный инфаркт миокарда или смерть, связанную с ИБС) – на 27 %, необходимость хирургических вмешательств по восстановлению коронарного кровотока (включая аортокоронарное шунтирование и чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику), а также периферического кровотока и других видов некоронарной реваскуляризации – на 30 % и 16 % соответственно, риск развития инсульта – на 25 %. Частота госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) снижалась на 17 %. Риск развития основных коронарных и сосудистых осложнений снижался на 25 % у пациентов с или без ИБС, включая пациентов с сахарным диабетом, заболеваниями периферических сосудов или цереброваскулярной патологией. У пациентов с сахарным диабетом симвастатин на 21 % снижал риск развития серьезных сосудистых осложнений, в том числе необходимость проведения хирургических вмешательств по восстановлению периферического кровотока, ампутации нижних конечностей, а также возникновение трофических язв.

В другом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании с участием 404 пациентов с использованием количественной оценки коронарного кровотока симвастатин (по данным коронарной ангиографии) замедлял прогрессирование коронарного атеросклероза и появление, как новых участков атеросклероза, так и новых тотальных окклюзий, тогда как у пациентов, получавших стандартную терапию, наблюдалось неуклонное прогрессирование атеросклеротических повреждений коронарных артерий.

Анализ подгрупп из двух исследований, в которые было включено 147 пациентов с гипертриглицеридемией (гиперлипидемия IV типа по

классификации Фредриксона), показал, что симвастатин в дозе от 20 мг до 80 мг в сутки снижал концентрацию ТГ на 21-39 % (в группе плацебо на 11-12 %), ЛПНП – на 23-35 % (в группе плацебо на 1-3 %), ХС не-ЛПВП (рассчитывается как разность между концентрацией ОХС и концентрацией ЛПВП) – на 26-43 % (в группе плацебо на 1-3 %) и повышает ХС ЛПВП на 9-14 % (в группе плацебо на 3 %).

Фармакокинетика

Всасывание

Всасыванию подвергается около 85 % принятой внутрь дозы симвастатина.

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

Распределение

После приема внутрь в печени определяются более высокие концентрации симвастатина, чем в других тканях. Концентрация активного метаболита симвастатина L-654,969 в системном кровотоке составляет менее 5 % от принятой внутрь дозы; 95 % от этого количества находится в связанном с белками состоянии.

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

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

Метаболизм

Симвастатин является неактивным лактоном, который быстро гидролизуется, превращаясь в бета-гидроксикислоту симвастатина (L-654,969), сильный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Основными метаболитами симвастатина в плазме крови являются бета-гидроксикислота симвастатина и его 6'-гидрокси, 6'-гидроксиметил и 6'-экзометилен производные. Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы является критерием количественной оценки всех фармакокинетических исследований бета-гидроксикислых метаболитов (активных ингибиторов), а также активных и латентных ингибиторов (всех

ингибиторов), образующихся в результате гидролиза. Оба типа метаболитов определяются в плазме крови при приеме симвастатина внутрь.

Гидролиз симвастатина в основном происходит при «первичном прохождении» через печень, поэтому концентрация неизмененного симвастатина в плазме крови человека низкая (менее 5 % от принятой дозы). Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови метаболитов симвастатина достигается через 1,3-2,4 ч после приема внутрь однократной дозы. В исследовании с применением ^{14}C меченого симвастатина плазменная концентрация общей радиоактивности (^{14}C меченый симвастатин + ^{14}C меченые метаболиты симвастатина) достигала максимума через 4 ч и быстро снижалась примерно до 10 % от максимального значения в течение 12 ч после приема внутрь однократной дозы. Несмотря на то, что диапазон рекомендованных терапевтических доз симвастатина составляет от 5 мг до 80 мг в сутки, линейный характер профиля AUC (площадь под кривой «концентрация – время») активных метаболитов в общем кровотоке сохраняется при увеличении дозы до 120 мг.

Выведение

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

В исследовании при приеме 100 мг препарата (5 таблеток по 20 мг) ^{14}C меченый симвастатин накапливался в крови, моче и каловых массах. Около 60 % принятой дозы меченого симвастатина определялось в каловых массах и около 13 % – в моче. Меченый симвастатин в каловых массах был представлен как метаболитами симвастатина, выделившимися с желчью, так и неабсорбировавшимся меченым симвастатином. Менее 0,5 % принятой дозы меченого симвастатина было обнаружено в моче в виде активных метаболитов симвастатина.

В плазме крови 14 % AUC было обусловлено активными ингибиторами и 28 % – всеми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Последнее указывает на

то, что в основном продукты метаболизма симвастатина являются неактивными или слабыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

В исследовании по изучению пропорциональности доз симвастатина 5, 10, 20, 60, 90 и 120 мг не наблюдалось существенного отклонения от линейности AUC в общем кровотоке с увеличением дозы. Фармакокинетические параметры при однократном и многократном приеме внутрь симвастатина показали, что симвастатин не накапливается при многократном приеме внутрь.

В исследовании с участием здоровых добровольцев применение симвастатина в максимальной дозе 80 мг не влияло на метаболизм мидазолама и эритромицина, являющихся субстратами изофермента CYP3A4. Это означает, что симвастатин не является ингибитором изофермента CYP3A4, и позволяет предположить, что прием внутрь симвастатина не оказывает влияния на концентрацию в плазме крови лекарственных средств, метаболизирующихся при участии изофермента CYP3A4.

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

В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении с дилтиаземом наблюдалось увеличение AUC бета-гидроксикислоты симвастатина в 2,7 раза предположительно за счет ингибирования изофермента CYP3A4.

В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении с амлодипином наблюдалось увеличение AUC бета-гидроксикислоты симвастатина в 1,6 раза.

В фармакокинетическом исследовании при одновременном применении однократной дозы 2 г никотиновой кислоты замедленного высвобождения и

симвастатина в дозе 20 мг наблюдалось незначительное увеличение AUC симвастатина и C_{max} бета-гидроксикислоты симвастатина в плазме.

Конкретные пути метаболизма фузидовой кислоты в печени неизвестны, однако можно предположить наличие взаимодействия между фузидовой кислотой и статинами, которые метаболизируются изоферментом CYP3A4.

Риск развития миопатии увеличивается при повышении концентрации ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут повышать концентрацию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и приводить к увеличению риска развития миопатии.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

В исследовании у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 л/мин) общая концентрация ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови после приема внутрь однократной дозы соответствующего ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы (статина) была приблизительно в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Необходимость коррекции дозы отсутствует.

Показания к применению

Гиперхолестеринемия (для пациентов старше 18 лет):

- как дополнение к диете, когда применение только диеты и других немедикаментозных методов лечения недостаточно для:
  - снижения повышенной концентрации ОХС, ЛПНП, ТГ, апо В;
  - повышения ЛПВП у пациентов с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона), или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона);
  - снижения соотношения ЛПНП/ ЛПВП и ОХС/ЛПНП;

- гипертриглицеридемия (гиперлипидемия IV типа по классификации Фредриксона);
- дополнение к диете и другим способам лечения пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией для снижения повышенной концентрации ОХС, ЛПНП и апо В;
- первичная дисбеталипопротеинемия (гиперлипидемия III типа по классификации Фредриксона).

Пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) или с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (для пациентов старше 18 лет)

У пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при наличии гиперлипидемии или без нее (например, пациенты с ИБС или предрасположенностью к ИБС, сахарным диабетом, инсультом или другими цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе), пациентов с заболеваниями периферических сосудов препарат СимваГЕКСАЛ® показан с целью:

- снижения риска общей смертности за счет снижения смертности в результате ИБС;
- уменьшения риска серьезных сосудистых и коронарных событий: нефатальный инфаркт миокарда, коронарная смерть, инсульт, процедуры реваскуляризации;
- уменьшение риска необходимости проведения операций по восстановлению коронарного кровотока;
- уменьшение риска необходимости проведения операций по восстановлению периферического кровотока и других видов некоронарной реваскуляризации;
- снижение риска госпитализации в связи с приступами стенокардии.

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

Применение препарата СимваГЕКСАЛ® одновременно с диетой показано для снижения повышенной концентрации ОХС, ЛПНП, ТГ, апо В у юношей 10-

17 лет и у девушек 10-17 лет не менее чем через 1 год после менархе с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к симвастатину или к другим компонентам препарата;
- тяжелая печеночная недостаточность, заболевания печени в активной стадии, стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясной этиологии;
- одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (вориконазолом, кетоконазолом, итраконазолом, позаконазолом, препаратами, содержащими кобицистат), ингибиторами ВИЧ-протеазы (например, нелфинавиром), боцепревиром, телапревиром, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном, гемфиброзилом, циклоспорином, даназолом (см. раздел *«Взаимодействия с другими лекарственными средствами»*);
- одновременное применение ломитапида с дозами симвастатина > 40 мг у пациентов с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (т.к. в составе содержится лактоза);
- применение у женщин, планирующих беременность и женщин репродуктивного возраста, не применяющих надежные методы контрацепции;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (за исключением детей и подростков 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией).

С осторожностью

- тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин);
- наследственные мышечные заболевания, миопатия на фоне приема статинов в анамнезе;

- выраженные метаболические и эндокринные нарушения (в т.ч. нелеченый гипотиреоз);
- высокий риск развития сахарного диабета;
- злоупотребление алкоголем;
- пожилой возраст (старше 65 лет);
- одновременное применение с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки), амиодароном, амлодипином, верапамилом, дилтиаземом, колхицином, фузидовой кислотой, ранолазином, дронедароном (возрастает риск миопатии и рабдомиолиза), грейпфрутовым соком.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение симвастатина во время беременности противопоказано.

Безопасность применения у беременных женщин не установлена. Контролируемые клинические исследования симвастатина среди беременных женщин не проводились. Были получены немногочисленные сообщения о врожденных аномалиях развития после внутриутробного воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Однако при проведении проспективного анализа приблизительно 200 исходов беременностей после приема женщинами во время первого триместра симвастатина или другого, очень похожего ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы, частота встречаемости врожденных аномалий развития была сопоставима с таковой в общей популяции. Такого количества случаев беременности было достаточно, со статистической точки зрения, для исключения 2,5-кратного и более повышения частоты встречаемости врожденных аномалий развития по сравнению с их фоновой частотой встречаемости.

Хотя нет доказательств того, что частота встречаемости врожденных аномалий развития у новорожденных, родившихся у женщин, получавших симвастатин или другой, очень похожий ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, отличалась от таковой в общей популяции, лечение матерей симвастатином

может снижать у эмбрионов содержание мевалоната, который является прекурсором биосинтеза холестерина. Атеросклероз – это хронический процесс, и обычное прекращение применения гиполипидемических лекарственных препаратов во время беременности оказывает незначительное влияние на долгосрочные риски, которые ассоциированы с первичной гиперхолестеринемией. Исходя из этих соображений, симвастатин не следует принимать беременным женщинам, планирующим беременность женщинам и женщинам, предполагающим, что они беременны. От лечения симвастатином следует воздерживаться во время всей беременности или до того момента, когда будет подтверждено, что женщина не беременна.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли симвастатин с грудным молоком у человека. Поскольку многие лекарственные препараты выводятся с грудным молоком у человека и по причине серьезных нежелательных реакций, женщины, получающие симвастатин, не должны кормить грудью своих детей.

Фертильность

Данных клинических исследований о влиянии симвастатина на фертильность у людей нет. Симвастатин не оказывает влияния на фертильность у самцов и самок крыс.

Способ применения и дозы

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

Таблетки СимваГЕКСАЛ® принимают 1 раз в сутки, вечером, запивая достаточным количеством воды.

Рекомендуемые суточные дозы составляют от 5 мг до 80 мг. Титрация доз должна проводиться с интервалами 4 недели. Дозу 80 мг можно применять только пациентам с выраженной гиперхолестеринемией и высоким сердечно-сосудистым риском, если лечение препаратом в более низких дозах не

позволило достичь целевых показателей липидов, а предполагаемая польза терапии превышает возможный риск.

Пациенты с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией

Рекомендуемая суточная доза составляет 40 мг однократно вечером. Дозу 80 мг в сутки рекомендуется применять в три приема (20 мг утром, 20 мг днем и 40 мг вечером) и только в случае, если предполагаемая польза терапии превышает возможный риск. У таких пациентов препарат СимваГЕКСАЛ® применяют в комбинации с другими методами гиполипидемического лечения (например, плазмаферез ЛПНП) или без подобного лечения, если оно недоступно.

Пациенты с ИБС или высоким риском сердечно-сосудистых осложнений

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

Пациенты с гиперлипидемией, не имеющие вышеперечисленных факторов риска

Стандартная начальная доза составляет 20 мг один раз в сутки вечером. У пациентов с концентрацией ЛПНП в сыворотке крови, превышающей на 45 % нормальные значения, начальная доза может составлять 40 мг один раз в сутки вечером. Пациентам с легкой и умеренной гиперхолестеринемией терапию препаратом СимваГЕКСАЛ® можно начинать с начальной дозы 10 мг/сутки. В случае необходимости подбор доз следует осуществлять в соответствии с вышеуказанной схемой.

Сопутствующая терапия

Препарат СимваГЕКСАЛ® может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с секвестрантами желчных кислот.

Для пациентов, одновременно принимающих фибраты, помимо фенофибрата, а также дронедарон, максимальная суточная доза симвастатина составляет 10 мг. Одновременное применение с гемфиброзилом противопоказано.

У пациентов, одновременно принимающих амиодарон, амлодипин, ранолазин, верапамил или дилтиазем, максимальная суточная доза симвастатина не должна превышать 20 мг.

Для пациентов, одновременно принимающих ломитапид, максимальная суточная доза симвастатина не должна превышать 40 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести (КК > 30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин) или принимающих одновременно фибраты или никотиновую кислоту (в дозе более 1 г/сутки), начальная доза составляет 5 мг, а максимально допустимая суточная доза - 10 мг.

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Коррекция дозы не требуется.

Применение у детей и подростков в возрасте 10 – 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

У детей и подростков (у мальчиков со стадией II по Таннеру и выше и у девочек, как минимум, через один год после начала менархе) рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг в сутки вечером. Рекомендуемый режим дозирования составляет 10-40 мг в сутки, максимальная рекомендуемая доза препарата составляет 40 мг в сутки. Подбор доз проводится индивидуально в соответствии с целями терапии.

В случае пропуска текущей дозы препарат необходимо принять как можно скорее. Если наступило время приема следующей дозы, дозу не следует удваивать.

Побочное действие

Симвастатин в целом хорошо переносится, и большинство нежелательных реакций являются слабо выраженными и преходящими. Менее 2 % пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях, прекратили лечение в связи с развитием нежелательных реакций, свойственных симвастатину.

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

Имелись редкие сообщения о развитии миопатии.

В клиническом исследовании HPS, включавшем 20536 пациентов, получавших симвастатин в дозе 40 мг в сутки (n = 10269) или плацебо (n = 10267), профили безопасности пациентов, получавших 40 мг симвастатина, и пациентов, получавших плацебо в течение средней продолжительности исследования 5 лет, были сопоставимы. Частота случаев прекращения лечения по причине развития нежелательных реакций была сопоставима (4,8 % в группе пациентов, получавших 40 мг симвастатина, по сравнению с 5,1 % в группе пациентов, получавших плацебо). Частота встречаемости случаев миопатии составила < 0,1 % среди пациентов, получавших 40 мг симвастатина. Повышенные уровни трансаминаз (более чем в 3 раза превышающие верхнюю границу нормы и подтвержденные повторными исследованиями) наблюдались у 0,21 % (n = 21) пациентов, получавших 40 мг симвастатина, по сравнению с 0,09 % (n = 9) пациентов, получавших плацебо.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто

(от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

редко: анемия (в том числе гемолитическая).

Нарушения со стороны психики

очень редко: бессонница;

частота неизвестна: депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

редко: головокружение, головная боль, парестезия, периферическая нейропатия;

очень редко: потеря или снижение памяти.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

частота неизвестна: интерстициальное заболевание легких.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

редко: гепатит, желтуха;

очень редко: фатальная и нефатальная печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

редко: кожная сыпь, кожный зуд, алопеция.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

редко: миопатия* (в том числе миозит), рабдомиолиз (с или без развития острой почечной недостаточности), миалгия, мышечные судороги, полимиозит;

очень редко: артралгия, артрит;

частота неизвестна: тендинопатия (возможно с разрывом сухожилия), иммуноопосредованная некротизирующая миопатия (ИОНМ)**.

*в клинических исследованиях миопатия наблюдалась чаще у пациентов, применяющих симвастатин в дозе 80 мг/сутки в сравнении с пациентами, применяющими дозу 20 мг/сутки (1,0 % в сравнении с 0,02 % соответственно).

**во время лечения и после лечения некоторыми статинами очень редко поступали сообщения о случаях развития ИОНМ. Клинически ИОНМ характеризуется устойчивой слабостью проксимальных мышц и повышенной активностью сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), которые сохраняются, несмотря на прекращение лечения статинами. По данным биопсии мышц обнаруживается некротизирующая миопатия без выраженного воспаления. Улучшение развивается на фоне применения иммунодепрессантов.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

частота неизвестна: эректильная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

редко: общая слабость.

Явный синдром гиперчувствительности описывался редко и включал некоторые из следующих симптомов: ангионевротический отек, волчаночный синдром, ревматическая полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, тромбоцитопения, эозинофилия, повышение СОЭ, артрит и артралгия, крапивница, фотосенсибилизация, лихорадка, приливы, одышка и утомляемость.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований

редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз сыворотки крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза), повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и КФК.

На фоне применения статинов, включая симвастатин, сообщалось о случаях повышения гликозилированного гемоглобина и концентрации глюкозы плазмы крови натощак.

Поступали редкие пострегистрационные сообщения о психических расстройствах (например, потеря памяти, забывчивость, нарушение памяти, спутанное сознание), ассоциировавшихся с применением статинов, включая

симвастатин. Сообщения в целом были классифицированы как несерьезные, с различной длительностью до появления симптомов (от суток до нескольких лет) и временем их разрешения (медиана 3 недели). Симптомы были обратимыми и проходили после отмены терапии статином.

При применении некоторых статинов сообщалось о развитии следующих дополнительных нежелательных явлений:

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

Дети и подростки (10-17 лет)

Согласно исследованию продолжительностью 48 недель у детей и подростков (мальчики в стадии Таннера II и выше и девочки, по меньшей мере через год после первой менструации) в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (n=175), профиль безопасности и переносимости в группе, применяющей симвастатин, был аналогичен профилю группы, применяющей плацебо. Наиболее часто регистрировались такие нежелательные реакции, как инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, боль в животе, тошнота. Долговременное воздействие на физическое, интеллектуальное и половое развитие не известно. В настоящий момент (спустя год после лечения) нет достаточных данных по безопасности.

Передозировка

До настоящего времени специфических симптомов передозировки препаратом (максимальная принятая доза 3,6 г) выявлено не было.

Лечение: симптоматическая терапия. Специфический антидот неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследование взаимодействия с другими препаратами проводилось только у взрослых.

Фармакодинамические взаимодействия

Взаимодействия с другими гиполипидемическими лекарственными препаратами, которые могут привести к повышению риска развития миопатии/рабдомиолиза

Фибраты

Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, увеличивается во время одновременного применения симвастатина с фибратами.

Нет данных о повышении риска развития миопатии при одновременном применении симвастатина и *фенофибрата*. Контролируемых исследований по взаимодействию с *другими фибратами* не проводилось.

Никотиновая кислота

Имеются единичные сообщения о развитии миопатии/рабдомиолиза при одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты в липидснижающей дозе (более 1 г/сутки).

Фармакокинетические взаимодействия

Рекомендации по применению взаимодействующих лекарственных средств приведены в таблице.

Взаимодействия лекарственных средств, связанные с увеличением риска развития миопатии/рабдомиолиза

Взаимодействующие препараты	Рекомендации по применению
Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4: Итраконазол Кетоконазол Позаконазол Вориконазол Эритромицин Кларитромицин Телитромицин Ингибиторы протеазы ВИЧ (например, нелфинавир) Боцепревир Телапревир Нефазодон Циклоспорин Гемфиброзил Даназол Препараты, содержащие кобицистат	Противопоказано одновременное применение с симвастатином
Другие фибраты (кроме фенофибрата) Дронедарон	Не превышать дозу 10 мг симвастатина ежедневно
Амиодарон Амлодипин Ранолазин Верапамил Дилтиазем	Не превышать дозу 20 мг симвастатина ежедневно
Фузидовая кислота	Не рекомендуется применять с симвастатином
Никотиновая кислота (≥1 г/сутки)	Не рекомендуется применять с симвастатином у пациентов монголоидной расы
Ломитапид	Не превышать дозу 40 мг ежедневно

	у пациентов с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией
Грейпфрутовый сок	Не употреблять грейпфрутовый сок в больших объемах (более 1 л в сутки) во время применения симвастатина

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику симвастатина

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4

Симвастатин представляет собой субстрат изофермента CYP3A4. Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 повышают риск развития миопатии и рабдомиолиза путем увеличения ингибиторной активности ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови во время лечения симвастатином. К таким ингибиторам относятся итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, эритромицин, кларитромицин, телитромицин, ингибиторы протеазы ВИЧ (например, нелфинавир), боцепревир, телапревир, нефазодон и лекарственные препараты, содержащие кобицистат. Одновременное применение итраконазола вызывает более чем 10-кратное увеличение экспозиции симвастатиновой кислоты (активного бета-гидроксикислого метаболита). Телитромицин вызывает 11-кратное повышение экспозиции симвастатиновой кислоты.

Одновременное применение симвастатина с итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, ингибитором протеазы ВИЧ (например, нелфинавиром), а также нефазодоном противопоказано. Если невозможно по каким-то причинам избежать комбинированного применения симвастатина с вышеуказанными препаратами, то следует отложить лечение симвастатином до окончания курса лечения данными препаратами.

Следует с осторожностью применять симвастатин с некоторыми менее мощными ингибиторами изофермента CYP3A4: флуконазолом, верапамилом или дилтиаземом.

Флуконазол

Были зарегистрированы редкие случаи развития рабдомиолиза, связанные с одновременным применением симвастатина и флуконазола.

Циклоспорин

Риск развития миопатии/рабдомиолиза повышается при одновременном применении циклоспорина и симвастатина. Поэтому применение симвастатина в комбинации с циклоспорином противопоказано.

Было показано, что циклоспорин повышает AUC ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, хотя механизм развития этого эффекта не вполне понятен. Предположительно, повышение AUC симвастатина происходит отчасти вследствие ингибирования изофермента CYP3A4 и/или OATP1B1.

Даназол

Риск развития миопатии/рабдомиолиза увеличивается при одновременном применении даназола, особенно с высокими дозами симвастатина.

Гемфиброзил

Гемфиброзил увеличивает плазменную концентрацию симвастатиновой кислоты в 1,9 раза, возможно, вследствие ингибирования пути глюкуронизации и/или OATP1B1. Одновременное применение симвастатина с гемфиброзилом противопоказано.

Фузидовая кислота

Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, возрастает при одновременном применении фузидовой кислоты со статинами, включая симвастатин. Если невозможно по каким-то причинам избежать одновременного применения симвастатина с фузидовой кислотой, то рекомендуется рассмотреть возможность отложить лечение симвастатином. При необходимости их одновременного применения пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Амиодарон

Риск развития миопатии и рабдомиолиза увеличивается при одновременном применении амиодарона с высокими дозами симвастатина. В клинических исследованиях развитие миопатии было выявлено у 6 % пациентов,

применявших симвастатин в дозе 80 мг совместно с амиодароном. Следовательно, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки у пациентов, применяющих одновременно препарат с амиодароном, если клиническая польза превышает риск развития миопатии и рабдомиолиза.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов

Верапамил

При совместном применении верапамила и симвастатина в дозах 40 мг или 80 мг повышался риск развития миопатии и рабдомиолиза. В исследовании фармакокинетики одновременное введение верапамила вызывало повышение экспозиции симвастатиновой кислоты в 2,3 раза. Предположительно, отчасти это происходило вследствие ингибирования изофермента CYP3A4. Таким образом, у пациентов, получающих верапамил, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки.

Дилтиазем

При совместном применении дилтиазема и симвастатина в дозе 80 мг повышался риск развития миопатии и рабдомиолиза. В исследовании фармакокинетики одновременное введение дилтиазема вызывало повышение экспозиции симвастатиновой кислоты в 2,7 раза. Предположительно, это происходило вследствие ингибирования изофермента CYP3A4. Таким образом, у пациентов, получающих дилтиазем, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки.

Амлодипин

Пациенты, применяющие амлодипин одновременно с симвастатином в дозе 80 мг, попадают в группу повышенного риска развития миопатии. В фармакокинетическом исследовании одновременное применение амлодипина вызывало повышение экспозиции симвастатиновой кислоты в 1,6 раза. Таким образом, у пациентов, получающих амлодипин, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении препаратов, обладающих умеренной ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4 (например, дронедарона или ранолазина), и симвастатина, особенно в более высоких дозах, может повыситься риск развития миопатии (см. раздел *«Особые указания»*), в связи с чем может потребоваться снижение дозы симвастатина.

Другие взаимодействия

Ломитапид

В условиях одновременного применения ломитапида и симвастатина может повышаться риск развития миопатии и рабдомиолиза. Поэтому у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, одновременно получающих ломитапид, доза симвастатина не должна превышать 40 мг в сутки.

Ингибиторы белка-переносчика OATP1B1

Симвастатиновая кислота является субстратом белка-переносчика OATP1B1. Одновременное применение лекарственных препаратов, являющихся ингибиторами белка-переносчика OATP1B1, может привести к повышению плазменных концентраций симвастатиновой кислоты и повышению риска развития миопатии.

Никотиновая кислота

В редких случаях миопатия/рабдомиолиз ассоциировались с одновременным применением симвастатина с гиполипидемическими дозами (≥1 г/сутки) ниацина (никотиновой кислоты). В фармакокинетическом исследовании одновременное применение однократной дозы препарата никотиновой кислоты с замедленным высвобождением действующего вещества в дозе 2 г с 20 мг симвастатина вызывало умеренно выраженное увеличение плазменной концентрации симвастатина и симвастатиновой кислоты, а также C_{max} симвастатиновой кислоты.

Грейпфрутовый сок

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 (один стакан 250 мл в день) этот эффект минимальный (увеличение на 13 % активности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, оценивая по AUC) и не имеет клинического значения. Однако потребление сока грейпфрута в очень больших объемах (более 1 литра в день) значительно повышает плазменную активность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы во время терапии симвастатином. В связи с этим необходимо избегать потребления сока грейпфрута в больших объемах.

Колхицин

Имеются сообщения о развитии миопатии/рабдомиолиза при одновременном применении колхицина и симвастатина у пациентов с почечной недостаточностью. Пациенты, применяющие одновременно данные препараты, должны находиться под наблюдением врача.

Рифампицин

Так как рифампицин является сильным индуктором изофермента CYP3A4, у пациентов, продолжительно принимающих данный препарат (например, при лечении туберкулеза), возможно отсутствие эффективности применения симвастатина (отсутствие достижения целевой концентрации холестерина в плазме крови).

Воздействие симвастатина на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Симвастатин не оказывает ингибирующего воздействия на изофермент CYP3A4. Следовательно, предполагается, что симвастатин не влияет на плазменную концентрацию веществ, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4.

Дигоксин

Имеется сообщение, что при одновременном применении дигоксина и симвастатина незначительно повышается плазменная концентрация первого, поэтому следует тщательно наблюдать за пациентами, принимающими дигоксин, особенно в начале терапии симвастатином.

Непрямые антикоагулянты

В двух клинических исследованиях, одно из которых проводилось с участием здоровых добровольцев, а другое – с участием пациентов с гиперхолестеринемией, симвастатин в дозе 20-40 мг/сутки умеренно усиливал действие кумариновых антикоагулянтов. Международное нормализованное отношение (МНО) увеличивалось с 1,7-1,8 до 2,6-3,4 у здоровых добровольцев и пациентов соответственно. У пациентов, применяющих кумариновые антикоагулянты, протромбиновое время (ПВ) или МНО следует определять перед началом лечения и в дальнейшем часто определять на начальном этапе лечения симвастатином, чтобы убедиться в отсутствии значимых изменений ПВ/МНО. После установления стабильного значения ПВ/МНО его можно контролировать через временные интервалы, рекомендованные для пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты. При изменении дозы симвастатина либо прерывании лечения частота контроля ПВ/МНО должна быть увеличена. Возникновение кровотечения или изменение ПВ/МНО у пациентов, не применяющих антикоагулянты, не связано с применением симвастатина.

Особые указания

Миопатия/рабдомиолиз

Симвастатин, как и другие ингибиторы ГМ-КоА-редуктазы, может вызывать миопатию, которая проявляется в виде мышечной боли, болезненности или слабости и сопровождается повышением активности КФК, более чем в 10 раз превышающим верхнюю границу нормы. Риск развития миопатии/рабдомиолиза зависит от дозы препарата СимваГЕКСАЛ®. Миопатия может проявляться в форме рабдомиолиза, иногда сопровождающегося вторичной острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобулинурией в редких случаях с летальным исходом.

Активность КФК

Если у пациента при терапии препаратом СимваГЕКСАЛ® повысилась активность КФК, и появились мышечные симптомы, необходимо исключить другие причины повышения активности фермента: интенсивные физические

нагрузки, травмы, ушибы, лихорадку, гипотиреоз, инфекции, отравление углекислым газом, полимиозит, дерматомиозит, злоупотребление алкоголем, наркотическими средствами.

Перед применением препарата СимваГЕКСАЛ® необходимо провести анализ крови на активность КФК. У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), с гипотиреозом, сахарным диабетом 2 типа (инсулиннезависимый диабет), субтильного телосложения, нарушением функции почек, получающих комбинированную терапию статинами с фибратами, определение КФК рекомендуется повторять через каждые 3 месяца в течение первого года терапии. Контроль КФК у пациентов без симптомов миопатии, получающих терапию препаратом СимваГЕКСАЛ®, не требуется.

Если у пациента появляются симптомы миопатии и исключены вторичные ее причины, независимо от активности КФК препарат СимваГЕКСАЛ® следует отменить.

Если у пациента появляется бессимптомное повышение активности КФК более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы, терапия препаратом СимваГЕКСАЛ® может быть продолжена с последующим контролем активности КФК ежемесячно до ее нормализации.

До начала лечения

Всех пациентов до начала лечения препаратом СимваГЕКСАЛ® либо пациентов, у которых доза препарата была увеличена, необходимо предупредить о риске развития миопатии. При этом пациентов просят немедленно сообщать о любой необъяснимой мышечной боли, ощущении болезненности либо слабости.

Следует также соблюдать осторожность пациентам с предрасположенностью к рабдомиолизу. Обязательно следует определять активность КФК до начала лечения в следующих ситуациях:

- пожилые пациенты (возраст старше 65 лет);
- женщины;
- нарушение функции почек;

- нелеченый гипотиреоз;
- личный либо семейный анамнез наследственных мышечных расстройств;
- реакции мышечной токсичности при приеме статинов или фибратов в анамнезе;
- чрезмерное потребление этанола.

В данных ситуациях необходимо оценивать соотношение риска лечения к возможной пользе. Рекомендуется также тщательное наблюдение за пациентом. Если пациент ранее имел в анамнезе миопатию, связанную с приемом фибрата либо статина, следует с осторожностью применять лечение препаратом из этой же группы. Если активность КФК превышает более чем в 5 раз значение верхней границы нормы, то лечение начинать не следует.

В период лечения

Если во время лечения препаратом СимваГЕКСАЛ® у пациента возникает мышечная боль, слабость, спазмы, следует оценить активность КФК. Если активность КФК превышает более чем в 5 раз значение верхней границы нормы, то лечение следует прекратить. Если мышечные симптомы выражены сильно и доставляют ежедневный дискомфорт даже при активности КФК менее чем 5-кратное значение верхней границы нормы, следует рассмотреть возможность прекращения лечения препаратом. Если есть подозрение на миопатию по любой другой причине, лечение препаратом СимваГЕКСАЛ® следует прекратить.

После исчезновения симптомов и восстановления нормальной активности КФК допустимо рассмотреть возможность возобновления лечения препаратом СимваГЕКСАЛ® либо применение альтернативного статинового препарата в самой минимальной дозе и при тщательном наблюдении врача.

Особенности применения препарата СимваГЕКСАЛ® с другими лекарственными препаратами – см. раздел *«Взаимодействие с другими лекарственными средствами»*.

Сахарный диабет

Препарат СимваГЕКСАЛ® повышает концентрацию глюкозы в плазме крови, поэтому у некоторых пациентов из группы риска развития сахарного диабета возможно возникновение гипергликемии, требующее медикаментозной коррекции. Однако снижение риска осложнений со стороны сосудов при применении статинов превышает риск возникновения гипергликемии, поэтому при повышении концентрации глюкозы в крови не следует прерывать лечение препаратом СимваГЕКСАЛ®. Применение препарата у пациентов из группы риска (концентрация глюкозы в крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л; индекс массы тела более 30 кг/м^2; повышенная плазменная концентрация ТГ; артериальная гипертензия) возможно при тщательном их наблюдении врачом.

Влияние на печень

В начале терапии препаратом СимваГЕКСАЛ® возможно преходящее повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови.

Перед началом лечения, а затем в соответствии с клиническими показаниями, всем пациентам рекомендуется проводить исследование функции печени (контролировать активность «печеночных» трансаминаз перед повышением дозы препарата СимваГЕКСАЛ®, затем через 3 месяца после начала ее применения и далее 1 раз в полгода на протяжении первого года лечения). Особое внимание следует уделять пациентам с повышенной активностью «печеночных» трансаминаз. При стойком повышении активности «печеночных» трансаминаз (в 3 и более раз выше верхней границы нормы) применение препарата СимваГЕКСАЛ® следует прекратить.

В постмаркетинговых отчетах сообщалось о редко возникающих случаях фатальной и нефатальной печеночной недостаточности у пациентов, принимающих статины, включая симвастатин. Если во время лечения симвастатином возникает серьезное повреждение печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией или желтухой, следует немедленно прекратить лечение. Если не выявлена другая причина развития печеночной недостаточности, лечение симвастатином возобновлять не следует.

Препарат должен применяться с осторожностью у пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

У пациентов с пониженной функцией щитовидной железы (гипотиреоз) или при наличии некоторых заболеваний почек (нефротический синдром) при повышении концентрации ХС следует сначала проводить терапию основного заболевания.

Интерстициальное заболевание легких

При длительном применении статинов возможно в редких случаях развитие интерстициального заболевания легких (диспноэ, сухой кашель, ухудшение общего состояния здоровья – повышенная утомляемость, снижение массы тела, озноб). При развитии перечисленных симптомов необходимо незамедлительно прекратить применение препарата СимваГЕКСАЛ®.

Снижение функции транспортных белков

Снижение функции печеночных транспортных полипептидов органических анионов (Organic Anion Transporting Polypeptide – OATP) может повышать системную экспозицию симвастатина и увеличивать риск развития миопатии и рабдомиолиза. Снижение функции OATP может происходить в результате угнетения взаимодействующими лекарственными средствами (например, циклоспорином) или у пациентов-носителей генотипа SLCO1B1 c.521T>C.

Пациенты с аллелем SLCO1B1 (c.521T>C), кодирующим менее активный протеин OATP1B1, подвержены большей системной экспозиции симвастатина и повышенному риску возникновения миопатии. Риск развития миопатии, связанной с введением высокой дозы (80 мг) симвастатина, в целом, без генетического тестирования, составляет около 1 %. По результатам исследования SEARCH у гомозиготных носителей аллеля С (также именуемые СС), получающих 80 мг симвастатина, риск развития миопатии в течение одного года достигает 15 %, тогда как у гетерозиготных носителей аллеля С (СТ) он равен 1,5 %. При этом у пациентов с наиболее распространенным генотипом (ТТ) данный показатель составляет 0,3 %. При наличии такой возможности генотипирование на наличие аллеля С должно

быть частью оценки соотношения пользы и риска, проводимой перед назначением дозы симвастатина 80 мг. Пациентам-носителям генотипа СС назначать высокие дозы препарата не следует. В то же время отсутствие данного гена по результатам генотипирования не исключает возможность развития миопатии. Описаны очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после терапии некоторыми статинами, включая аторвастатин. ИОНМ характеризуется такими проявлениями, как устойчивая слабость проксимальных мышц и повышение КФК сыворотки крови, которые сохраняются, несмотря на прекращение терапии статином.

Применение у детей и подростков (10-17 лет)

Безопасность и эффективность применения препарата у детей и подростков в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией были оценены в контролируемых клинических исследованиях с участием юношей 10-17 лет и девушек 10-17 лет не менее чем через 1 год после менархе. У пациентов детского возраста, применявших симвастатин, профиль нежелательных реакций был схожим с таковым у пациентов, принимавших плацебо. Применение препарата СимваГЕКСАЛ® в дозе более 40 мг у пациентов детского возраста не изучалось. В данном исследовании не наблюдалось влияния применения препарата на рост и половое созревание юношей и девушек или какого-либо влияния на продолжительность менструального цикла у девушек.

Девушки должны быть проинформированы о надлежащих мерах контрацепции во время лечения препаратом. Применение симвастатина не изучалось у детей младше 10 лет или у девушек 10-17 лет до менархе.

Применение у пациентов пожилого возраста

У пациентов в возрасте старше 65 лет эффективность препарата СимваГЕКСАЛ®, оцененная по уровню снижения концентрации ОХС и ЛПНП, была сходной с эффективностью, наблюдавшейся в популяции в целом. Достоверного увеличения частоты нежелательных реакций или

изменения лабораторных показателей не наблюдалось. Однако в клиническом исследовании применения препарата СимваГЕКСАЛ® в дозе 80 мг в сутки у пациентов старше 65 лет наблюдался повышенный риск развития миопатии по сравнению с пациентами младше 65 лет.

Одновременное применение большого количества (более 1 л в сутки) *грейпфрутового сока* может усилить степень выраженности нежелательных реакций, связанных с приемом препарата СимваГЕКСАЛ®, поэтому следует избегать их совместного приема.

Препарат СимваГЕКСАЛ® не показан в тех случаях, когда имеется гипертриглицеридемия I и V типа.

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью лечение проводят под контролем функции почек.

Данные современных длительных клинических исследований не содержат информации относительно неблагоприятного воздействия симвастатина на хрусталик глаза человека.

Особенности фармакокинетики у различных рас

У пациентов китайской национальности, принимающих симвастатин в дозе 40 мг в сутки совместно с никотиновой кислотой в липиднижающих дозах (более 1 г в сутки), повышен риск развития миопатии. Следует с осторожностью применять симвастатин в дозе больше 20 мг в сутки совместно с липиднижающими дозами никотиновой кислоты у пациентов китайской национальности. Причина повышенного риска развития миопатии в данном случае неизвестна. Неизвестно также, существует ли у пациентов из других стран Азии повышенный риск развития миопатии вследствие совместного применения симвастатина с никотиновой кислотой в липиднижающих дозах, обнаруженный у пациентов китайской национальности.

Лечение препаратом СимваГЕКСАЛ® рекомендуется временно прекратить за несколько дней до планируемого хирургического вмешательства.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения препаратом СимваГЕКСАЛ® в редких случаях может возникать головокружение, сонливость, головная боль, поэтому следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и выполнении других потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Формы выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/Al фольги.

По 1, 2, 3, 4 или 5 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

3 года.

Не использовать лекарственное средство после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата

Не требуются.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Держатель РУ: Гексал АГ, Индустриштрассе 25, Хольцкирхен, 83607, Германия.

Произведено:

1. Салютас Фарма ГмбХ, Отто-фон-Гюрике-Аллее-1, 39179 Барлебен, Германия;

2. Сандоз Груп Саглик Урунлери Илачлари Сан. ве А.С., Организованная промышленная зона Гебзе, улица Ихсан Деде № 900, Сокак, 41480 Гебзе-Коджаэли, Турция, TR-41480 (для дозировок 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг).

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3;

телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

Руководитель группы поддержания
зарегистрированных продуктов
ЗАО «Сандоз»

Никинен С.В.