МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015775/01- 210918
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СимваГЕКСАЛ®

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой,

5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг

лекарственная форма, дозировка

Салютас Фарма ГмбХ, Германия;

Сандоз Груп Саглик Урунлери Илачлари Сан. ве А.С., Турция

(для дозировок 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг)

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 210918 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Исследование взаимодействия с другими препаратами проводилось только у взрослых. ***Фармакодинамические взаимодействия***	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Исследование взаимодействия с другими препаратами проводилось только у взрослых. ***Фармакодинамические взаимодействия***

Старая редакция	Новая редакция
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 липиднижающей дозе (более 1 г/сутки). ***Фармакокинетические взаимодействия*** Рекомендации по применению	*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 липиднижающей дозе (более 1 г/сутки). ***Фармакокинетические взаимодействия*** Рекомендации по применению

Старая редакция	Новая редакция
взаимодействующих лекарственных средств приведены в таблице.	взаимодействующих лекарственных средств приведены в таблице.
Взаимодействия лекарственных средств, связанные с увеличением риска развития миопатии/рабдомиолиза	*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,	Противопоказано одновременное применение с симвастатином

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,	Противопоказано одновременное применение с симвастатином

Старая редакция		Новая редакция	
содержащие кобицистат		содержащие кобицистат	
Другие фибраты (кроме фенофибрата) Дронедарон	Не превышать дозу 10 мг симвастатина ежедневно	Другие фибраты (кроме фенофибрата) Дронедарон	Не превышать дозу 10 мг симвастатина ежедневно
Амиодарон Амлодипин Ранолазин Верапамил Дилтиазем	Не превышать дозу 20 мг симвастатина ежедневно	Амиодарон Амлодипин Ранолазин Верапамил Дилтиазем Элбасвир Гразопревир	Не превышать дозу 20 мг симвастатина ежедневно
Фузидовая кислота	Не рекомендуется применять с симвастатином	Фузидовая кислота	Не рекомендуется применять с симвастатином
Никотиновая кислота (≥1 г/сутки)	Не рекомендуется применять с симвастатином у пациентов монголоидной расы	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	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	Грейпфрутовый сок	Не употреблять грейпфрутовый сок в больших объемах (более 1 л в сутки) во время

Старая редакция	Новая редакция
	применения симвастатина
<u>Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику симвастатина</u>	***<u>Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику симвастатина</u>***
Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4	***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).	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

Старая редакция	Новая редакция
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*	бета-гидроксикислого метаболита). Телитромицин вызывает 11-кратное повышение экспозиции симвастатиновой кислоты. Одновременное применение симвастатина с итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, ингибиторами протеазы ВИЧ (например, нелфинавиром), боцепревиром, телапревиром, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном и лекарственными препаратами, содержащими кобицистат, а также гемфиброзилом, циклоспорином и даназолом 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.

Старая редакция	Новая редакция
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	*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 и рабдомиолиза повышается при одновременном применении даназола с симвастатином. В связи с этим совместное применение симвастатина

Старая редакция	Новая редакция
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.	с даназолом противопоказано. *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. Применение данной комбинации может приводить к повышенным концентрациям обоих ее компонентов в плазме крови. 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.

Старая редакция	Новая редакция
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	*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.

Старая редакция	Новая редакция
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***	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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.

Старая редакция	Новая редакция
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 Cmax симвастатиновой кислоты. *Грейпфрутовый сок* Сок грейпфрута содержит один или	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. *Ингибиторы белка резистентности рака молочной железы (БРРМЖ).* Одновременное применение лекарственных препаратов, являющихся ингибиторами БРРМЖ, включая препараты, содержащие элбасвир или гразопревир, может приводить к повышенным концентрациям симвастатина в плазме крови и к повышенному риску

Старая редакция	Новая редакция
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	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 Cmax симвастатиновой кислоты. *Грейпфрутовый сок* Грейпфрутовый сок ингибирует изофермент CYPA4. Одновременное употребление больших количеств (более 1 литра в сутки) грейпфрутового сока и симвастатина приводило к 7-кратному увеличению экспозиции бета-гидроксикислоты

Старая редакция	Новая редакция
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	симвастатина. Употребление 240 мл грейпфрутового сока утром и прием симвастатина вечером также приводило к 1,9-кратному увеличению. Следовательно, необходимо избегать употребления грейпфрутового сока во время лечения симвастатином. *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* Поскольку рифампицин является мощным индуктором CYP3A4, у пациентов, получающих долгосрочную терапию рифампицином (например, для лечения туберкулеза), может отмечаться снижение эффективности симвастатина. В исследовании фармакокинетики у здоровых

Старая редакция	Новая редакция
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	добровольцев площадь под кривой «концентрация в плазме крови – время» (AUC) для бета-гидроксикислоты симвастатина при одновременном применении рифампицина уменьшалась на 93%. *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,

Старая редакция	Новая редакция
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.	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

Старая редакция	Новая редакция
	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®	**Особые указания** *Миопатия/рабдомиолиз* Подобно другим ингибиторам ГМГ-КоА редуктазы, симвастатин в редких случаях может вызывать развитие миопатии, проявляющейся миалгией, чувствительностью мышц при пальпации или мышечной слабостью с сопутствующим повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) более чем в десять раз выше верхней границы нормальных значений (ВГН). Иногда миопатия протекает в форме рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью вследствие миоглобинурии или без нее; крайне редко это может приводить к летальному исходу. Риск развития миопатиии повышается при высоких уровнях ингибиторной активности ГМГ-КоА редуктазы в плазме крови. Как и при применении других

Старая редакция	Новая редакция
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®,	ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, риск развития миопатии/рабдомиолиза при применении симвастатина является дозозависимым. Риск развития миопатии выше у пациентов, получающих симвастатин в дозе 80 мг, по сравнению с риском при других видах лечения на основе статинов, обладающих сходной эффективностью в плане снижения уровня ХС ЛПНП. Таким образом, симвастатин в дозе 80 мг следует применять только у пациентов с тяжелой гиперхолистеринемией с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, у которых не были достигнуты цели лечения при применении в более низких дозах и при условии, что благоприятный эффект от лечения перевешивает связанные с ним потенциальные риски. У пациентов, принимающих симвастатин в дозе 80 мг, у которых требуется применение взаимодействующего средства, следует применять более низкую дозу симвастатина или альтернативную схему терапии на основе статина с

Старая редакция	Новая редакция
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. <u>*До начала лечения*</u> 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	меньшей вероятностью межлекарственных взаимодействий. В клиническом исследовании, в котором пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний получали лечение симвастатином в дозу 40 мг/сут (медиана продолжительности последующего контрольного наблюдения 3,9 лет), частота возникновения миопатии составила приблизительно 0,05 % у пациентов некитайского происхождения (n=7367) по сравнению с 0,24 % у пациентов китайского происхождения (n=5468). Поскольку единственная монголоидная популяция, оценивавшаяся в этом клиническом исследовании, была представлена китайцами, следует соблюдать осторожность при назначении симвастатина пациентам монголоидной расы и применять препарат в минимальной необходимой дозе. <u>*Активность КФК*</u> Если у пациента при терапии препаратом СимваГЕКСАЛ®

Старая редакция	Новая редакция
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	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®,

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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»*. <u>*Сахарный диабет*</u> 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	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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*	препарата в самой минимальной дозе и при тщательном наблюдении врача. 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. Была отмечена более высокая частота возникновения миопатии у пациентов, которым осуществлялось титрование дозы симвастатина до 80 мг. Рекомендуется проводить периодическое определение уровня КВФ, поскольку оно позволяет выявлять субклинические случаи миопатии. Терапию симвастатином следует временно приостановить за несколько дней до проведения планового обширного хирургического вмешательства и при возникновении какой-либо последующей серьезной медицинской или хирургической

Старая редакция	Новая редакция
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	патологии. 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

Старая редакция	Новая редакция
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	гипертензия) возможно при тщательном их наблюдении врачом. *Меры по снижению риска миопатии, вызванной взаимодействиями лекарственного препарата (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)* Риск возникновения миопатии и рабдомиолиза существенно повышается 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 данных лекарственных препаратов противопоказано (см. раздел «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Риск развития миопатии и рабдомиолиза также повышается при

Старая редакция	Новая редакция
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	одновременном применении амиодарона, амлодипина, верапамила или дилтиазема с некоторыми дозами симвастатина (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Риск развития миопатии, в том числе рабдомиолиза, может повышаться при одновременном применение фузидовой кислоты со статинами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолистеринемией данный риск может повышаться при одновременном применении ломитапида с симвастатином. Если лечение мощными ингибиторами CYP3A4 (средствами, увеличивающими AUC приблизительно в 5 раз или более) является необходимым, терапию симвастатином следует приостановить (и рассмотреть возможность применения другого статина). Кроме того, следует соблюдать осторожность при сочетании

Старая редакция	Новая редакция
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	симвастатина с некоторыми другими менее мощными ингибиторами CYP3A4: флуконазолом, верапамилом, дилтиаземом (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Следует избегать одновременного употребления грейпфрутового сока с симвастатином. Одновременное применение симвастатина с гемфиброзилом противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Ввиду повышенного риска развития миопатии и рабдомиолиза, суточная доза симвастатина не должна превышать 10 мг у пациентов, принимающих симвастатин одновременно с фибратами, за исключением фенофибрата (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Следует соблюдать осторожность при назначении фенофибрата с симвастатином, так как монотерапия любым из этих препаратов может

Старая редакция	Новая редакция
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	вызывать развитие миопатии. Симвастатин не следует назначать одновременно с лекарственными формами фузидовой кислоты для системного применения или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидовой кислотой. У пациентов, нуждающихся в системном применении фузидовой кислоты, терапия статином должна быть прекращена на весь период лечения фузидовой кислотой. Сообщалось о случаях рабдомиолиза (иногда с летальным исходом) у пациентов, получавших комбинацию фузидовой кислоты и статинов. Пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью в случае появления у них любого из таких симптомов, как мышечная слабость, миалгия или болезненность мышц при пальпации. Терапия статином может быть возобновлена через семь дней после получения последней дозы фузидовой кислоты. В исключительных обстоятельствах, когда существует необходимость в

Старая редакция	Новая редакция
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 липидснижающих дозах (более 1 г в сутки), повышен риск развития миопатии. Следует с осторожностью применять симвастатин в дозе больше 20 мг в сутки совместно с липидснижающими 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 липидснижающих дозах, обнаруженный у пациентов китайской национальности.	продолжительном применении фузидовой кислоты, в том числе для лечения тяжелых инфекций, возможность одновременного применения симвастатина и фузидовой кислоты следует рассматривать для каждого конкретного случая и под тщательным медицинским наблюдением. Следует избегать одновременного применения симвастатина в дозах, превышающих 20 мг в сутки с амиодароном, амлодипином, верапамилом или дилтиаземом. У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолистеринемией следует избегать одновременного применения симвастатина в дозах, превышающих 40 мг в сутки, с ломитапидом. Пациенты, принимающие другие лекарственные препараты с известным умеренно выраженным ингибирующим эффектом в отношении CYP3A4 одновременно с симвастатином, особенно с симвастатином в высоких дозах, могут иметь повышенный риск развития миопатии. При одновременном

Старая редакция	Новая редакция
Лечение препаратом СимваГЕКСАЛ® рекомендуется временно прекратить за несколько дней до планируемого хирургического вмешательства.	применении симвастатина с умеренно активным ингибитором CYP3A4 (средства, увеличивающие AUC приблизительно в 2-5 раз) может возникнуть необходимость в коррекции дозы симвастатина. При использовании некоторых умеренно активных ингибиторов CYP3A4 (например, дилтиазема) рекомендуемая максимальная доза симвастатина составляет 20 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»). Симвастатин является субстратом эффлюксного переносчика – белка резистентности рака молочной железы (БРРМЖ). Одновременное применение препаратов, являющихся ингибиторами БРРМЖ (например, элбасвира и гразопревира), может приводить к повышению концентраций симвастатина в плазме крови и к повышенному риску развития миопатии; следовательно, необходимо рассмотреть возможность коррекции дозы симвастатина в зависимости от назначенной дозы. Одновременное применение элбасвира и гразопревира с симвастатином не

Старая редакция	Новая редакция
	изучалось; тем не менее **у пациентов, получающих сопутствующую медикаментозную терапию препаратами, содержащими элбасвир или гразопревир, суточная доза симвастатина не должна превышать 20 мг** (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Редкие случаи миопатии/рабдомиолиза были обусловлены одновременным применением ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы и ниацина (никотиновой кислоты) в гиполипидемических дозах (≥1 г/сут); каждый из этих препаратов в отдельности может вызывать развитие миопатии. В клиническом исследовании (медиана продолжительности последующего контрольного наблюдения – 3,9 года), включавшем пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и хорошо контролируемыми уровнями ХС ЛПНП на фоне терапии симвастатином в дозе 40 мг/сут в комбинации с эзетимибом в дозе 10 мг

Старая редакция	Новая редакция
	или без него, не было отмечено дополнительного благоприятного влияния на сердечно-сосудистые исходы от добавления к лечению ниацина (никотиновой кислоты) в гиполипидемических дозах (≥ 1 г/сут). Таким образом, врачи, назначающие комбинированную терапию симвастатином и липидомодифицирующими дозами (≥1 г/сут) ниацина (никотиновой кислоты) или препаратами, содержащими никотиновую кислоту, должны тщательно взвешивать потенциальные преимущества и риски такого лечения и должны тщательно контролировать состояние пациентов на предмет любых признаков и симптомов миалгии, болезненности мышц при пальпации или мышечной слабости, особенно в первые месяцы терапии и при повышении дозы любого из лекарственных средств. Кроме того, в данном клиническом исследовании частота возникновения миопатии составила приблизительно 0,24% у пациентов китайского происхождения, получавших

Старая редакция	Новая редакция
	симвастатин в дозе 40 мг или эзетимиб/симвастатин в дозах 10/40 мг по сравнению с 1,24% у пациентов китайского происхождения, получавших симвастатин в дозе 40 мг или эзетимиб/симвастатин в дозах 10/40 мг одновременно с никотиновой кислотой с модифицированным высвобождением/ларопипрантом в дозах 2000 мг/40 мг. Поскольку единственная популяция лиц азиатского происхождения, изучавшихся в данном клиническом исследовании, была представлена китайцами (виду того, что частота возникновения миопатии у китайцев выше, чем у лиц некитайского происхождения), одновременное применение симвастатина с ниацином (никотиновой кислотой) в липидомодифицирующих дозах (≥ 1 г/сут) у пациентов азиатского происхождения не рекомендуется. Аципимокс структурно близок к никотиновой кислоте. Хотя аципимокс не изучался, риск его миотоксического действия может быть сходен с таковым у никотиновой кислоты.

Старая редакция	Новая редакция
	Влияние на печень В клинических исследованиях у отдельных взрослых пациентов, получавших симвастатин, отмечалось персистирующее повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови (до >3 раз превышающее верхнюю границу нормы (ВГН)). После приостановки приема или отмены симвастатина уровни трансаминаз у пациентов обычно медленно снижались до значений, отмечавшихся до начала лечения. Рекомендуется проводить функциональные печеночные пробы до начала лечения (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), а в дальнейшем – при наличии клинических показаний. Пациентам, которым проводится титрование дозы до 80 мг, следует проводить дополнительное исследование до начала титрования, через 3 месяца

Старая редакция	Новая редакция
	после титрования дозы до 80 мг и периодически в дальнейшем (например, каждые полгода) на протяжении первого года лечения. Особое внимание следует уделять пациентам, у которых развилось повышение уровней трансаминаз в сыворотке крови; этим пациентам следует быстро повторить анализ, а в дальнейшем проводить его более часто. При прогрессировании повышения уровней трансаминаз до 3 × ВГН и персистирует, симвастатин следует отменить. Следует отметить, что аланинаминотрансфераза (АЛТ) может выделяться из мышц, поэтому одновременное повышение уровней АЛТ и кретининфосфокиназы (КФК) может свидетельствовать о миопатии (см. раздел «Миопатия/рабдомиолиз»). Имеются редкие пострегистрационные сообщения о развитии фатальной и нефатальной печеночной недостаточности у пациентов, принимавших статины, включая симвастатин. В случае возникновения

Старая редакция	Новая редакция
	серьезного поражения печени с клинической симптоматикой и/или гипербилирубинемией или желтухой на фоне лечения симвастатином следует немедленно прервать терапию препаратом. Если не будет установлена альтернативная этиология, лечение симвастатином возобновлять не следует. Препарат следует использовать с осторожностью у пациентов, употребляющих значительные количества алкоголя. Как и при использовании других гиполипидемических средств, сообщалось об умеренном повышении уровней трансаминаз в сыворотке крови (<3 × ВГН) после терапии симвастатином. Эти изменения возникли вскоре после начала терапии симвастатином, зачастую были преходящими, не сопровождались никакими клиническими симптомами и не требовали прерывания лечения. *Интерстициальное заболевание легких* При длительном применении статинов возможно в редких случаях развитие

Старая редакция	Новая редакция
	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

Старая редакция	Новая редакция
	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

Старая редакция	Новая редакция
	то же время отсутствие данного гена по результатам генотипирования не исключает возможность развития миопатии. Симвастатин является субстратом эффлюксного переносчика – белка резистентности рака молочной железы (БРРМЖ). Одновременное применение препаратов, являющихся ингибиторами БРРМЖ (например, элбасвира и гразопревира), может приводить к повышению концентраций симвастатина в плазме крови и к повышенному риску развития миопатии; следовательно, необходимо рассмотреть возможность коррекции дозы симвастатина в зависимости от назначенной дозы. Одновременное применение элбасвира и гразопревира с симвастатином не изучалось; тем не менее у пациентов, получающих сопутствующую медикаментозную терапию препаратами, содержащими элбасвир или гразопревир, суточная доза симвастатина не должна превышать 20 мг. *Применение у детей и подростков*

Старая редакция	Новая редакция
	(10-17 лет) Безопасность и эффективность симвастатина у пациентов в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией оценивали в контролируемом клиническом исследовании у мальчиков подросткового возраста со ≥II стадией физического развития по Таннеру и у девочек с началом менструаций по крайней мере год назад. У пациентов, получавших лечение симвастатином, отмечался профиль нежелательных реакций, в целом сходный с таковым у пациентов, получавших плацебо. **Дозы, превышающие 40 мг,в данной популяции не изучались**. В данном ограниченном контролируемом исследовании не было отмечено заметного влияния на рост или половое созревание у мальчиков или девочек подросткового возраста, а также никакого влияния на продолжительность менструального цикла у девочек (см. разделы «Способ применения и дозы», «Фармакодинамика», «Побочное действие»). Девочкам подросткового

Старая редакция	Новая редакция
	возраста следует рекомендовать использование надлежащих методов контрацепции при лечении симвастатином (см. разделы «Противопоказания», «Применение при беременность и в период грудного вскармливания»). У пациентов в возрасте младше 18 лет эффективность и безопасность лечения продолжительностью более 48 недель не изучались, влияние долгосрочного лечения на физическое, интеллектуальное и половое созревание неизвестно. Применение симвастатина у пациентов в возрасте младше 10 лет, у детей препубертатного возраста и у девочек предменструального возраста не изучалось.. *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

Старая редакция	Новая редакция
	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

Старая редакция	Новая редакция
	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 липидснижающих дозах (более 1 г в сутки), повышен риск развития миопатии. Следует с осторожностью применять симвастатин в дозе больше 20 мг в сутки совместно с липидснижающими 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 липидснижающих дозах, обнаруженный у пациентов китайской национальности. Лечение препаратом СимваГЕКСАЛ® рекомендуется временно прекратить

Старая редакция	Новая редакция
	за несколько дней до планируемого хирургического вмешательства.

Директор отдела регистрации и
клинических исследований
ЗАО «Сандоз» Горожанин А.В.