МИНЗДРАВ РОССИИ
№ 015775/01- 040419
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 № 2

Дата внесения Изменения «____» 040419 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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,	**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,

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

Старая редакция	Новая редакция
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	*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *редко:* анемия (в том числе гемолитическая). *Нарушения со стороны иммунной системы* *очень редко*: анафилактические реакции. *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.

Старая редакция	Новая редакция
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	*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

Старая редакция	Новая редакция
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*	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,

Старая редакция	Новая редакция
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).	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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,

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
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	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Взаимодействия с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы могут происходить за счет нескольких механизмов. Лекарственные препараты или препараты лекарственных растений, ингибирующие некоторые ферменты (например, изофермент CYP3A4) и/или переносчики (например, OATP1B), способны повышать концентрацию симвастатина и симвастатиновой кислоты в плазме крови, что может привести к повышению риска развития миопатии/рабдомиолиза. Следует внимательно изучать

Старая редакция	Новая редакция
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* | Противопоказано	информацию о назначении всех одновременно применяемых лекарственных препаратов для получения подробных данных об их потенциальных взаимодействиях с симвастатином и/или о возможном влиянии на ферменты или переносчики, а также о возможной коррекции дозы и режима применения. 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

Старая редакция		Новая редакция
ингибиторы изофермента CYP3A4: Итраконазол Кетоконазол Позаконазол Вориконазол Эритромицин Кларитромицин Телитромицин Ингибиторы протеазы ВИЧ (например, нелфинавир) Боцепревир Телапревир Нефазодон Циклоспорин Гемфиброзил Даназол Препараты, содержащие кобицистат	одновременное применение с симвастатином	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*
Другие фибраты (кроме фенофибрата) Дронедарон	Не превышать дозу 10 мг симвастатина ежедневно	
Амиодарон Амлодипин Ранолазин Верапамил Дилтиазем Элбасвир	Не превышать дозу 20 мг симвастатина ежедневно	

Взаимодействующие препараты	Рекомендации по применению
Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4: Итраконазол	Противопоказано одновременное применение с симвастатином

Старая редакция

Гразопревир	
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

<u>Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику симвастатина</u>

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4

Симвастатин представляет собой субстрат изофермента CYP3A4.

Новая редакция

Кетоконазол Позаконазол Вориконазол Эритромицин Кларитромицин Телитромицин Ингибиторы протеазы ВИЧ (например, нелфинавир) Боцепревир Телапревир Нефазодон Циклоспорин Гемфиброзил Даназол Препараты, содержащие кобицистат	
Другие фибраты (кроме фенофибрата) Дронедарон	Не превышать дозу 10 мг симвастатина ежедневно
Амиодарон Амлодипин Ранолазин Верапамил Дилтиазем Элбасвир Гразопревир	Не превышать дозу 20 мг симвастатина ежедневно
Фузидовая кислота	Не рекомендуется применять с симвастатином

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>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, вориконазолом, ингибиторами протеазы ВИЧ (например,</td><td>
<table>
<tr><td>Никотиновая кислота (≥1 г/сутки)</td><td>Не рекомендуется применять с симвастатином у пациентов монголоидной расы</td></tr>
<tr><td>Ломитапид</td><td>Не превышать дозу 40 мг ежедневно у пациентов с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией</td></tr>
<tr><td>Грейпфрутовый сок</td><td>Не употреблять грейпфрутовый сок в больших объемах (более 1 л в сутки) во время применения симвастатина</td></tr>
</table>

<u>Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику симвастатина</u>
Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4
Симвастатин представляет собой субстрат изофермента CYP3A4. Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 повышают риск развития миопатии и рабдомиолиза путем увеличения ингибиторной активности</td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция
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. *Флуконазол* Были зарегистрированы редкие случаи развития рабдомиолиза, связанные с одновременным применением симвастатина и флуконазола. *Циклоспорин* Риск развития миопатии/рабдомиолиза повышается при одновременном применении	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, вориконазолом, ингибиторами протеазы ВИЧ (например, нелфинавиром), боцепревиром, телапревиром, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном и лекарственными

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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. *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.

Старая редакция	Новая редакция
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. *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	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 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

Старая редакция	Новая редакция
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	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. *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

Старая редакция	Новая редакция
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***	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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

Старая редакция	Новая редакция
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 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*	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 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

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

Старая редакция	Новая редакция
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	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 добровольцев площадь под кривой «концентрация в плазме крови – время» (AUC) для бета-гидроксикислоты симвастатина при одновременненном 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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

Старая редакция	Новая редакция
	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* Подобно другим ингибиторам ГМГ-КоА редуктазы, симвастатин в редких случаях может вызывать развитие миопатии, проявляющейся миалгией, чувствительностью мышц при	**Особые указания** *Миопатия/рабдомиолиз* Подобно другим ингибиторам ГМГ-КоА редуктазы, симвастатин в редких случаях может вызывать развитие миопатии, проявляющейся миалгией, чувствительностью мышц при

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 (т.е. повышении концентрации в плазме крови симвастатина и симвастатиновой кислоты), что может быть частично обусловлено лекарственным взаимодействием с препаратами, нарушающими метаболические/транспортные пути симвастатина. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, риск развития миопатии/рабдомиолиза при применении симвастатина является дозозависимым. Риск развития миопатии выше у

Старая редакция	Новая редакция
тяжелой гиперхолестеринемией 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 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)	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 гиперхолестеринемией 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 меньшей вероятностью межлекарственных взаимодействий. В клиническом исследовании, в котором пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых

Старая редакция	Новая редакция
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. *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	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. *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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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);

Старая редакция	Новая редакция
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	• 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

Старая редакция	Новая редакция
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. 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.	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. Описаны очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ)

Старая редакция	Новая редакция
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 патологии. 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,	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 патологии. Особенности применения препарата СимваГЕКСАЛ® с другими лекарственными препаратами – см. раздел *«Взаимодействие с другими*

Старая редакция	Новая редакция
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. *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,	*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. *Меры по снижению риска миопатии, вызванной взаимодействиями лекарственного препарата (см. раздел*

Старая редакция	Новая редакция
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 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»).	*«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 одновременном применении амиодарона, амлодипина, верапамила или дилтиазема с некоторыми дозами симвастатина (см. разделы «Способ применения и дозы» и

Старая редакция	Новая редакция
У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией 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 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.	«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 гиперхолестеринемией 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 симвастатина с некоторыми другими менее мощными ингибиторами CYP3A4: флуконазолом, верапамилом, дилтиаземом (см. разделы «Способ применения и дозы»

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 вызывать развитие миопатии. Симвастатин не следует назначать одновременно с лекарственными формами фузидовой кислоты для системного применения или в течение

Старая редакция	Новая редакция
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 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,	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 продолжительном применении фузидовой кислоты, в том числе для лечения тяжелых инфекций, возможность одновременного применения симвастатина и

Старая редакция	Новая редакция
верапамилом или дилтиаземом. У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией 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 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	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 гиперхолестеринемией 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 применении симвастатина с умеренно активным ингибитором CYP3A4 (средства, увеличивающие AUC приблизительно в 2-5 раз) может возникнуть необходимость в

Старая редакция	Новая редакция
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** (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Редкие случаи миопатии/рабдомиолиза были обусловлены одновременным применением ингибиторов ГМГ-КоА	коррекции дозы симвастатина. При применении 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 изучалось; тем не менее **у пациентов, получающих сопутствующую медикаментозную терапию препаратами, содержащими элбасвир или гразопревир, суточная**

Старая редакция	Новая редакция
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 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,	**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 или без него, не было отмечено дополнительного благоприятного влияния на сердечно-сосудистые исходы от добавления к лечению ниацина (никотиновой кислоты) в

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

Старая редакция	Новая редакция
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. Ципимокс структурно близок к никотиновой кислоте. Хотя ципимокс не изучался, риск его миотоксического действия может быть сходен с таковым у никотиновой кислоты. *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.	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. Ципимокс структурно близок к никотиновой кислоте. Хотя ципимокс не изучался, риск его миотоксического действия может быть сходен с таковым у никотиновой кислоты. *Влияние на печень* В клинических исследованиях у отдельных взрослых пациентов, получавших симвастатин, отмечалось персистирующее повышение уровня

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 после титрования дозы до 80 мг и периодически в дальнейшем (например, каждые полгода) на протяжении первого года лечения. Особое внимание следует уделять

Старая редакция	Новая редакция
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 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 применять с осторожностью у пациентов, употребляющих значительные количества алкоголя.	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 серьезного поражения печени с клинической симптоматикой и/или гипербилирубинемией или желтухой на фоне лечения симвастатином следует немедленно прервать терапию

Старая редакция	Новая редакция
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 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	препаратом. Если не будет установлена альтернативная этиология, лечение симвастатином возобновлять не следует. Препарат следует применять с острожностью у пациентов, употребляющих значительные количества алкоголя. Как и при применении 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 интерстициального заболевания легких (диспноэ, сухой кашель, ухудшение общего состояния здоровья – повышенная утомляемость, снижение массы тела, озноб). При

Старая редакция	Новая редакция
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 C (также именуемые CC), получающих 80 мг симвастатина, риск развития	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,

Старая редакция	Новая редакция
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. 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	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. Симвастатин является субстратом

Старая редакция	Новая редакция
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 (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	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 (10-17 лет)* Безопасность и эффективность симвастатина у пациентов в возрасте 10-17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией оценивали в

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 возраста следует рекомендовать использование надлежащих методов контрацепции при лечении симвастатином (см. разделы «Противопоказания», «Применение

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 увеличения частоты нежелательных реакций или изменения лабораторных показателей не наблюдалось. Однако в клиническом исследовании применения препарата

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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

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

Руководитель группы поддержки
зарегистрированных продуктов
ЗАО «Сандоз»

Закрытое акционерное общество "САНДОЗ" ОГРН 1027739159601 "SANDOZ" Для документов Москва

Слизкова К.Ш.