МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-004964/09-140415
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

СИМВАСТАТИН АЛКАЛОИД

таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг, 40 мг

Алкалоид АО, Республика Македония

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 140415 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания *Если у Вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.* ▪ Повышенная чувствительность к препарату (к любому из компонентов препарата), а также к другим препаратам статинового ряда (ингибиторам ГМГ-КоА редуктазы) в анамнезе; ▪ заболевания печени в активной фазе, стойкое повышение активности «печеночных» ферментов неясной этиологии; ▪ заболевания скелетной мускулатуры (миопатия); ▪ беременность и период грудного вскармливания; ▪ одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазолом, вориконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, ингибиторами ВИЧ-протеазы, боцепревиром, телапревиром, эритромицином, кларитромицином, телитромицином и нефазодоном); ▪ сопутствующее лечение гемфиброзилом, циклоспорином или даназолом; ▪ непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. *Применение в педиатрии* У детей и подростков в возрасте до 18 лет безопасность и эффективность Симвастатина Алкалоид не установлены.	**Противопоказания** *Если у Вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.* ▪ Повышенная чувствительность к препарату (к любому из компонентов препарата), а также к другим препаратам статинового ряда (ингибиторам ГМГ-КоА редуктазы) в анамнезе; ▪ заболевания печени в активной фазе, стойкое повышение активности «печеночных» ферментов неясной этиологии; ▪ заболевания скелетной мускулатуры (миопатия); ▪ беременность и период грудного вскармливания; ▪ одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазолом, вориконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, ингибиторами ВИЧ-протеазы, боцепревиром, телапревиром, эритромицином, кларитромицином, телитромицином и нефазодоном, препаратами, содержащими кобицистат); ▪ сопутствующее лечение гемфиброзилом, циклоспорином или даназолом; ▪ непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. *Применение в педиатрии* У детей и подростков в возрасте до 18 лет безопасность и эффективность Симвастатина Алкалоид не установлены.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие *Со стороны пищеварительной системы:* диспепсия, боль в животе, запор или диарея, метеоризм), гепатит, холестатическая желтуха, повышение активности «печеночных» щелочной фосфатазу и креатинфосфокиназы (КФК); редко- острый панкреатит. *Со стороны нервной системы и органов чувств*: астения, головокружение, головная боль, бессонница, парестезия, периферическая невропатия, нечеткость зрительного восприятия, нарушение вкусовых ощущений. *Со стороны опорно-двигательного аппарата*: миопатия, миалгия, миастения; редко- рабдомиолиз. *Аллергические и иммунопатологические реакции:* кожная сыпь, крапивница, зуд, алопеция, ангионевротический отек, волчаночноподобный синдром, ревматическая полимиалгия, васкулит, тромбоцитопения, эозинофилия, увеличение СОЭ, артрит, артралгия, фотосенсибилизация, лихорадка, гиперемия кожи, «приливы» крови к лицу, одышка. *Прочие:* анемия, сердцебиение, острая почечная недостаточность (вследствие рабдомиолиза), снижение потенции.	**Побочное действие** Есть сообщения о возможности развития следующих нежелательных явлений (редкие: ≥0,01% и <0,1%; очень редкие: <0,01%; частота не установлена: невозможно оценить частоту на основании доступных данных): *Со стороны органов кроветворения* Редкие: анемия. *Со стороны кожных покровов* Редкие: кожная сыпь, зуд, алопеция. *Со стороны пищеварительной системы* Редкие: запор, боль в животе, метеоризм, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, панкреатит, гепатит, холестатическая желтуха. Очень редкие: фатальная и нефатальная печеночная недостаточность. *Со стороны центральной нервной системы и органов чувств* Редкие: головная боль, головокружение, периферическая невропатия, парестезии. Очень редкие: бессонница, нарушение памяти. Частота не установлена: депрессия, нечеткость зрительного восприятия, нарушение вкусовых ощущений. *Со стороны опорно-двигательного аппарата* Редкие: миопатия, миалгия, судороги мышц, рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью (вследствие рабдомиолиза) или без. Частота не установлена: тендинопатии, возможно с разрывом сухожилий; миастения. *Со стороны органов дыхания* Частота не установлена: интерстициальное заболевание легких (особенно при длительном применении). *Со стороны репродуктивной системы* Частота не установлена: эректильная дисфункция. *Общие расстройства и нарушения в месте введения* Редкие: астения. *Аллергические и иммунопатологические реакции* Редко развивался синдром гиперчувствительности, который проявлялся ангионевротическим отеком, волчаночноподобным синдромом, ревматической полимиалгией, дерматомиозитом, васкулитом, тромбоцитопенией, эозинофилией, увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), артритом, артралгиями,

Старая редакция	Новая редакция
	крапивницей, фотосенсибилизацией, лихорадкой, «приливами» крови к коже лица, одышкой и общей слабостью. Были получены очень редкие сообщения о развитии иммуноопосредованной некротизирующей миопатии, обусловленной приемом статинов. *Лабораторные показатели* Редкие: повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы и гамма – глутамилтранспептидазы, креатинфосфокиназы (КФК). Сообщалось о повышении концентрации гликозилированного гемоглобина и концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак при приеме статинов, включая симвастатин. *Прочие* Частота не установлена: сердцебиение. Были получены редкие сообщения о когнитивных нарушениях (например, различные нарушения памяти: забывчивость, снижение памяти, амнезия, спутанность сознания), связанных с применением статинов. Следующие нежелательные явления сообщались при применении некоторых статинов: нарушения сна, включая бессонницу и «кошмарные» сновидения, сексуальная дисфункция, гинекомастия. *Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты не указанные в инструкции,* ***сообщите об этом врачу.***
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами *Противопоказанные комбинации:* сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 увеличивают риск развития миопатии за счет снижения скорости выведения симвастатина. Одновременное применение сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, итраконазола, вориконазола, кетоконазола, позаконазола, ингибиторов ВИЧ-протеазы, боцепревира, телапревира, эритромицина, кларитромицина, телитромицина и нефазодона) и симвастатина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами** *Противопоказанные комбинации:* сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 увеличивают риск развития миопатии за счет снижения скорости выведения симвастатина. Одновременное применение сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, итраконазола, вориконазола, кетоконазола, позаконазола, ингибиторов ВИЧ-протеазы, боцепревира, телапревира, эритромицина, кларитромицина, телитромицина и нефазодона, препаратов, содержащих кобицистат) и симвастатина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Старая редакция	Новая редакция
Цитостатики, иммунодепрессанты: повышают риск развития миопатии. *Гемфиброзил, циклоспорин или даназол:* так как риск развития миопатии/рабдомиолиза увеличивается при совместном назначении с высокими дозами симвастатина, одновременное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). *Другие фибраты:* риск развития миопатии увеличивается при одновременном применении симвастатина с гемфиброзилом и другими фибратами (кроме фенофибрата). Данные гиполипидемические средства способны вызвать миопатию в условиях монотерапии. При одновременном применении симвастатина с фенофибратом риск развития миопатии не превышал сумму рисков при монотерапии каждым препаратом. *Никотиновая кислота в липиднижающих дозах (более 1 г/сутки):* при одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты в липиднижающих дозах (более 1 г/сутки) описаны случаи развития миопатии/рабдомиолиза. *Амиодарон и верапамил:* риск развития миопатии увеличивается при совместном приеме амиодарона или верапамила с высокими дозами симвастатина. *Дилтиазем:* риск развития миопатии незначительно увеличивается у пациентов, получающих дилтиазем одновременно с симвастатином в дозе 80 мг. Симвастатин потенцирует действие *пероральных антикоагулянтов (напр., фенпрокумон, варфарин)* и увеличивает риск возникновения кровотечений, что требует необходимости проведения контроля показателей свертываемости крови до начала лечения, а также достаточно часто в начальный период терапии. Как только достигается стабильный уровень показателя протромбинового времени или Международное Нормализованное Отношение (МНО), его дальнейший контроль следует проводить с интервалами, рекомендуемыми для пациентов, получающих терапию антикоагулянтами. При изменении дозировки или прекращении приема симвастатина также следует проводить контроль протромбинового времени или МНО по вышеизложенной схеме.	*Цитостатики, иммунодепрессанты:* повышают риск развития миопатии. *Гемфиброзил, циклоспорин или даназол:* так как риск развития миопатии/рабдомиолиза увеличивается при совместном назначении с высокими дозами симвастатина, одновременное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). *Другие фибраты:* риск развития миопатии увеличивается при одновременном применении симвастатина с гемфиброзилом и другими фибратами (кроме фенофибрата). Данные гиполипидемические средства способны вызвать миопатию в условиях монотерапии. При одновременном применении симвастатина с фенофибратом риск развития миопатии не превышал сумму рисков при монотерапии каждым препаратом. *Никотиновая кислота в липиднижающих дозах (более 1 г/сутки):* при одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты в липиднижающих дозах (более 1 г/сутки) описаны случаи развития миопатии/рабдомиолиза. *Амиодарон и верапамил:* риск развития миопатии увеличивается при совместном приеме амиодарона или верапамила с высокими дозами симвастатина. *Дилтиазем:* риск развития миопатии незначительно увеличивается у пациентов, получающих дилтиазем одновременно с симвастатином в дозе 80 мг. Симвастатин потенцирует действие *пероральных антикоагулянтов (напр., фенпрокумон, варфарин)* и увеличивает риск возникновения кровотечений, что требует необходимости проведения контроля показателей свертываемости крови до начала лечения, а также достаточно часто в начальный период терапии. Как только достигается стабильный уровень показателя протромбинового времени или Международное Нормализованное Отношение (МНО), его дальнейший контроль следует проводить с интервалами, рекомендуемыми для пациентов, получающих терапию антикоагулянтами. При изменении дозировки или прекращении приема симвастатина также следует проводить контроль протромбинового времени или МНО по вышеизложенной схеме.

Старая редакция	Новая редакция
Терапия симвастатином не вызывает изменений протромбинового времени и риска кровотечений у пациентов, не принимающих антикоагулянты. Повышает концентрацию *дигоксина* в плазме крови. *Колестирамин и колестипол* снижают биодоступность (применение симвастатина возможно через 4 часа после приема указанных лекарственных средств, при этом отмечается аддитивный эффект). *Фузидовая кислота:* при одновременном применении фузидовой кислоты и симвастатина, может повыситься риск развития миопатии. *Колхицин:* поступали сообщения о миопатии и рабдомиолизе при одновременном назначении колхицина и симвастатина у пациентов с почечной недостаточностью. При комбинированной терапии данными препаратами такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. *Сок грейпфрута* содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4 и могут повышать концентрацию в плазме крови средств, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4. Увеличение активности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы после употребления 250 мл сока в день является минимальным и не имеет клинического значения. Однако потребление большого объема сока (более 1 литра в день) при приеме симвастатина значительно увеличивает уровень ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. В связи с этим необходимо избегать потребления сока грейпфрута в больших количествах. *Вориконазол:* одновременное применение противопоказано. *Дронедарон:* при одновременном применении увеличивается риск миопатии и рабдомиолиза. *Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4:* при одновременном применении препаратов обладающих умеренной ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4 и симвастатина, особенно в более высоких дозах, может повыситься риск развития миопатии.	Терапия симвастатином не вызывает изменений протромбинового времени и риска кровотечений у пациентов, не принимающих антикоагулянты. Повышает концентрацию *дигоксина* в плазме крови. *Колестирамин и колестипол* снижают биодоступность (применение симвастатина возможно через 4 часа после приема указанных лекарственных средств, при этом отмечается аддитивный эффект). *Фузидовая кислота:* при одновременном применении фузидовой кислоты и симвастатина, может повыситься риск развития миопатии. *Колхицин:* поступали сообщения о миопатии и рабдомиолизе при одновременном назначении колхицина и симвастатина у пациентов с почечной недостаточностью. При комбинированной терапии данными препаратами такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением. *Сок грейпфрута* содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4 и могут повышать концентрацию в плазме крови средств, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4. Увеличение активности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы после употребления 250 мл сока в день является минимальным и не имеет клинического значения. Однако потребление большого объема сока (более 1 литра в день) при приеме симвастатина значительно увеличивает уровень ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. В связи с этим необходимо избегать потребления сока грейпфрута в больших количествах. *Вориконазол:* одновременное применение противопоказано. *Дронедарон:* при одновременном применении увеличивается риск миопатии и рабдомиолиза. *Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4:* при одновременном применении препаратов обладающих умеренной ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4 и симвастатина, особенно в более высоких дозах, может повыситься риск развития миопатии.

Старая редакция	Новая редакция
Особые указания В начале терапии Симвастатином Алкалоид возможно преходящее повышение активности «печеночных» ферментов. Перед началом терапии и далее регулярно проводить исследование функции печени (контролировать активность «печеночных» ферментов каждые 6 недель в течение первых 3 мес., затем каждые 8 недель в течение оставшегося первого года, и затем 1 раз в полгода), а также при повышении доз следует проводить тест на определение функции печени. При повышении дозы до 80 мг необходимо проводить тест каждые 3 месяца. При стойком повышении активности «печеночных» трансаминаз (в 3 раза по сравнению с исходным уровнем) прием Симвастатина Алкалоид следует прекратить. Симвастатин Алкалоид, как и другие ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы, не следует применять при повышенном риске развития рабдомиолиза и почечной недостаточности (на фоне тяжелой острой инфекции, артериальной гипотензии, планируемой большой хирургической операции, травм, тяжелых метаболических нарушений). У пациентов с пониженной функцией щитовидной железы (гипотиреоз) или при наличии некоторых заболеваний почек (нефротический синдром) при повышении уровня холестерина следует сначала проводить терапию лежащего в основе заболевания. Симвастатин Алкалоид с осторожностью назначают лицам, которые злоупотребляют алкоголем и/или имеют в анамнезе заболевания печени. До начала и во время лечения пациент должен находиться на гипохолестериновой диете. Одновременный прием грейпфрутового сока может усилить степень выраженности побочных явлений, связанных с приемом Симвастатина Алкалоид, поэтому следует избегать их одновременного приема. Симвастатин Алкалоид не показан в тех случаях, когда имеется гипертриглицеридемия I, IV и V типов. Лечение Симвастатином Алкалоид может вызывать миопатию, приводящую к рабдомиолизу и почечной недостаточности. Риск возникновения этой патологии возрастает	**Особые указания** В начале терапии Симвастатином Алкалоид возможно преходящее повышение активности «печеночных» ферментов. Перед началом терапии и далее регулярно проводить исследование функции печени (контролировать активность «печеночных» ферментов каждые 6 недель в течение первых 3 мес., затем каждые 8 недель в течение оставшегося первого года, и затем 1 раз в полгода), а также при повышении доз следует проводить тест на определение функции печени. При повышении дозы до 80 мг необходимо проводить тест каждые 3 месяца. При стойком повышении активности «печеночных» трансаминаз (в 3 раза по сравнению с исходным уровнем) прием Симвастатина Алкалоид следует прекратить. Симвастатин Алкалоид, как и другие ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы, не следует применять при повышенном риске развития рабдомиолиза и почечной недостаточности (на фоне тяжелой острой инфекции, артериальной гипотензии, планируемой большой хирургической операции, травм, тяжелых метаболических нарушений). У пациентов с пониженной функцией щитовидной железы (гипотиреоз) или при наличии некоторых заболеваний почек (нефротический синдром) при повышении уровня холестерина следует сначала проводить терапию лежащего в основе заболевания. Симвастатин Алкалоид с осторожностью назначают лицам, которые злоупотребляют алкоголем и/или имеют в анамнезе заболевания печени. До начала и во время лечения пациент должен находиться на гипохолестериновой диете. Одновременный прием грейпфрутового сока может усилить степень выраженности побочных явлений, связанных с приемом Симвастатина Алкалоид, поэтому следует избегать их одновременного приема. Симвастатин Алкалоид не показан в тех случаях, когда имеется гипертриглицеридемия I, IV и V типов. Лечение Симвастатином Алкалоид может вызывать миопатию, приводящую к рабдомиолизу и почечной недостаточности. Риск возникновения этой патологии возрастает

Старая редакция	Новая редакция
у пациентов, получающих одновременно с Симвастатином Алкалоид одно или несколько из следующих лекарственных средств: фибраты (гемфиброзил, фенофибрат), циклоспорин, нефазодон, макролиды (эритромицин, кларитромицин), противогрибковые средства из группы "азолов" (кетоконазол, итраконазол) и ингибиторы протеаз ВИЧ (ритонавир). Риск развития миопатии повышается также у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин). Все пациенты, начинающие терапию Симвастатином Алкалоид, а также пациенты, которым необходимо увеличить дозу препарата, должны быть предупреждены о возможности возникновения миопатии и необходимости незамедлительного обращения к врачу в случае возникновения необъяснимых болей, болезненности в мышцах, вялости или мышечной слабости, особенно если это сопровождается недомоганием или лихорадкой. Терапия препаратом должна быть немедленно прекращена, если миопатия диагностирована или предполагается. В целях диагностирования развития миопатии рекомендуется регулярно проводить оценку активности КФК. При лечении Симвастатином Алкалоид возможно возрастание активности сывороточной КФК, что следует учитывать при дифференциальной диагностике болей за грудиной. Критерием отмены препарата служит увеличение активности КФК в сыворотке крови более чем в 10 раз относительно верхних границ нормы. У пациентов с миалгией, миастенией и/или выраженным повышением активности КФК лечение препаратом прекращают. Риск развития миопатии может быть увеличен из-за одновременного применения фузидовой кислоты со статинами, в том числе симвастатином. Были зарегистрированы единичные случаи рабдомиолиза при применении симвастатина. Может быть рассмотрена временная приостановка лечения симвастатином. Если такое лечение оказывается необходимым, за состоянием пациентов, принимающих фузидовую кислоту и симвастатин, необходимо внимательно следить.	у пациентов, получающих одновременно с Симвастатином Алкалоид одно или несколько из следующих лекарственных средств: фибраты (гемфиброзил, фенофибрат), циклоспорин, нефазодон, макролиды (эритромицин, кларитромицин), противогрибковые средства из группы "азолов" (кетоконазол, итраконазол), препараты, содержащие кобицистат и ингибиторы протеаз ВИЧ (ритонавир). Риск развития миопатии повышается также у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин). Все пациенты, начинающие терапию Симвастатином Алкалоид, а также пациенты, которым необходимо увеличить дозу препарата, должны быть предупреждены о возможности возникновения миопатии и необходимости незамедлительного обращения к врачу в случае возникновения необъяснимых болей, болезненности в мышцах, вялости или мышечной слабости, особенно если это сопровождается недомоганием или лихорадкой. Терапия препаратом должна быть немедленно прекращена, если миопатия диагностирована или предполагается. В целях диагностирования развития миопатии рекомендуется регулярно проводить оценку активности КФК. При лечении Симвастатином Алкалоид возможно возрастание активности сывороточной КФК, что следует учитывать при дифференциальной диагностике болей за грудиной. Критерием отмены препарата служит увеличение активности КФК в сыворотке крови более чем в 10 раз относительно верхних границ нормы. У пациентов с миалгией, миастенией и/или выраженным повышением активности КФК лечение препаратом прекращают. Риск развития миопатии может быть увеличен из-за одновременного применения фузидовой кислоты со статинами, в том числе симвастатином. Были зарегистрированы единичные случаи рабдомиолиза при применении симвастатина. Может быть рассмотрена временная приостановка лечения симвастатином. Если такое лечение оказывается необходимым, за состоянием пациентов, принимающих фузидовую кислоту и симвастатин, необходимо внимательно следить.

Старая редакция	Новая редакция
Риск развития миопатии и рабдомиолиза возрастает при одновременном применении с дронедароном и другими препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Препарат эффективен как в монотерапии, так и в сочетании с секвестрантами желчных кислот. В случае пропуска текущей дозы препарат необходимо принять как можно скорее. Если наступило время приема следующей дозы, дозу не удваивать. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) лечение проводят под контролем функции почек. Длительность применения препарата определяется лечащим врачом индивидуально.	Риск развития миопатии и рабдомиолиза возрастает при одновременном применении с дронедароном и другими препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Препарат эффективен как в монотерапии, так и в сочетании с секвестрантами желчных кислот. В случае пропуска текущей дозы препарат необходимо принять как можно скорее. Если наступило время приема следующей дозы, дозу не удваивать. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) лечение проводят под контролем функции почек. Длительность применения препарата определяется лечащим врачом индивидуально.

Руководитель организации-заявителя Н. Настева