ЛСР-008640/08-110619

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ИНЕДЖИ®

Регистрационный номер: ЛСР-008640/08

Торговое наименование: Инеджи®

Группировочное наименование: симвастатин + эзетимиб

Лекарственная форма: таблетки

Состав

1 таблетка содержит:

Дозировка 20 мг + 10 мг

Действующие вещества: симвастатин 20,00 мг, эзетимиб 10,00 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 126,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая 30,00 мг, гипромеллоза 2910 6 cps 4,00 мг, кроскармеллоза натрия 6,00 мг, лимонной кислоты моногидрат 0,50 мг, бутилгидроксианизол 0,04 мг, пропилгаллат 0,01 мг, магния стеарат 3,00 мг.

Дозировка 40 мг + 10 мг

Действующие вещества: симвастатин 40,00 мг, эзетимиб 10,00 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 262,90 мг, целлюлоза микрокристаллическая 60,00 мг, гипромеллоза 2910 6 cps 8,00 мг, кроскармеллоза натрия 12,00 мг, лимонной кислоты моногидрат 1,00 мг, бутилгидроксианизол 0,08 мг, пропилгаллат 0,02 мг, магния стеарат 6,00 мг.

Дозировка 80 мг + 10 мг

Действующие вещества: симвастатин 80,00 мг, эзетимиб 10,00 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 535,80 мг, целлюлоза микрокристаллическая 120,00 мг, гипромеллоза 2910 6 cps 16,00 мг, кроскармеллоза натрия 24,00 мг, лимонной кислоты моногидрат 2,00 мг, бутилгидроксианизол 0,16 мг, пропилгаллат 0,04 мг, магния стеарат 12,00 мг.

Описание

Дозировка 20 мг + 10 мг: двояковыпуклые таблетки капсуловидной формы, от белого до почти белого цвета, с гравировкой «312» на одной стороне и гладкие на другой.

Дозировка 40 мг + 10 мг: двояковыпуклые таблетки капсуловидной формы, от белого до почти белого цвета, с гравировкой «313» на одной стороне и гладкие на другой.

Дозировка 80 мг + 10 мг: двояковыпуклые таблетки капсуловидной формы, от белого до

119308

почти белого цвета, с гравировкой «315» на одной стороне и гладкие на другой.

Фармакотерапевтическая группа: комбинированное гиполипидемическое средство (ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор + ингибитор абсорбции холестерина)

Код АТХ: С10ВА02

Фармакологические свойства

Препарат Инеджи® является гиполипидемическим препаратом, который селективно снижает абсорбцию холестерина и родственных растительных стеролов в кишечнике, а также подавляет эндогенный синтез холестерина.

Фармакодинамика

Препарат Инеджи®

Холестерин поступает в плазму крови в результате всасывания в кишечнике и эндогенного синтеза. Препарат Инеджи® содержит эзетимиб и симвастатин, два гиполипидемических компонента, дополняющих друг друга по механизму действия. Препарат Инеджи® снижает повышенные концентрации общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), аполипопротеинов В (апо В), триглицеридов (ТГ) и холестерина не липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПВП, рассчитывается как разность между концентрацией ОХС и концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)) и повышает концентрацию ХС ЛПВП путем двойного ингибирования: абсорбции и синтеза холестерина.

Эзетимиб

Эзетимиб ингибирует всасывание холестерина в кишечнике и эффективен при приеме внутрь. Механизм действия эзетимиба отличается от механизма действия других классов гиполипидемических средств (например, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), секвестрантов желчных кислот, фибратов и растительных станолов). Молекулярной мишенью эзетимиба является транспортный белок (Niemann-Pick C1-Like 1, NPC1L1), ответственный за всасывание в кишечнике холестерина и фитостеролов.

Эзетимиб локализуется в щеточной каемке тонкого кишечника и препятствует всасыванию ХС, приводя к снижению поступления ХС из кишечника в печень, а статины снижают синтез холестерина в печени. Эти различные механизмы дополняют друг друга, приводя к снижению концентрации холестерина в плазме крови.

В 2-недельном клиническом исследовании, в которое были включены 18 пациентов с гиперхолестеринемией, эзетимиб снижал абсорбцию холестерина в кишечнике на 54% по сравнению с плацебо.

Для определения селективности эзетимиба в отношении ингибирования всасывания холестерина была проведена серия доклинических исследований. Эзетимиб ингибировал

119308

всасывание [^{14}C]-холестерина и не оказывал влияния на всасывание ТГ, жирных кислот, желчных кислот, прогестерона, этинилэстрадиола или жирорастворимых витаминов A и D.

Симвастатин

Симвастатин — неактивный лактон, который после приема внутрь подвергается гидролизу в печени с образованием соответствующей формы β-гидроксикислоты симвастатина, обладающей высокой ингибирующей активностью в отношении ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы). Этот фермент запускает начальную и наиболее значимую стадию биосинтеза холестерина — конверсию ГМГ-КоА в мевалонат.

Симвастатин снижает как повышенную, так и нормальную концентрацию ХС ЛПНП. ЛПНП образуются из липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и подвергаются катаболизму преимущественно с помощью высокоаффинного ЛПНП-рецептора. Механизм снижения концентрации ЛПНП после приема симвастатина может быть обусловлен как снижением концентрации ХС ЛПОНП, так и активацией ЛПНП-рецепторов, что приводит к уменьшению образования и усилению катаболизма ХС ЛПНП. При терапии симвастатином также существенно снижается концентрация апо В. Кроме того, симвастатин умеренно повышает концентрацию ХС ЛПВП и снижает концентрацию ТГ плазмы крови. В результате этих изменений отношения ОХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП снижаются.

Фармакокинетика

Препарат Инеджи®

Препарат Инеджи® биоэквивалентен комбинации эзетимиба и симвастатина. При одновременном применении эзетимиба и симвастатина не было выявлено клинически значимого фармакокинетического взаимодействия.

Всасывание

Эзетимиб

После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется в тонком кишечнике и печени путем конъюгации в фармакологически активный фенольный глюкуронид (эзетимиб-глюкуронид). Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) эзетимиб-глюкуронида наблюдается в течение 1–2 ч, эзетимиба — в течение 4–12 ч. Абсолютная биодоступность эзетимиба не может быть определена, поскольку данное вещество практически нерастворимо ни в одном из водных растворителей, используемых для приготовления растворов для инъекций.

Прием пищи (с низким или высоким содержанием жира) не влиял на биодоступность

119308

эзетимиба при приеме внутрь эзетимиба в виде таблеток по 10 мг.

Симвастатин

Биодоступность β-гидроксикислоты симвастатина после приема симвастатина внутрь составляет меньше 5% от принятой дозы вследствие интенсивного гидролиза симвастатина при «первичном прохождении» через печень. Помимо β-гидроксикислоты в плазме крови обнаруживаются еще 4 активных метаболита симвастатина. Максимальная концентрация метаболитов симвастатина в плазме крови наблюдается через 1,3–2,4 ч после приема препарата.

Прием пищи не оказывает влияния на плазменные концентрации активных и неактивных метаболитов симвастатина.

Распределение

Эзетимиб

Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид связываются с белками плазмы крови на 99,7% и 88–92% соответственно.

Симвастатин

Симвастатин и β-гидроксикислота симвастатина связываются с белками плазмы крови на 95%.

Фармакокинетические исследования показали, что симвастатин не накапливается в тканях после приема повторных доз.

Метаболизм

Эзетимиб

Метаболизм эзетимиба происходит главным образом в тонком кишечнике и печени путем конъюгации с глюкуронидом (реакция II фазы) с последующим выведением с желчью. Эзетимиб минимально подвергается окислительному метаболизму (реакция I фазы). Концентрации эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида (основные производные эзетимиба, определяемые в плазме крови) составляют 10–20% и 80–90% соответственно от общей концентрации эзетимиба в плазме крови. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы крови в процессе кишечно-печеночной рециркуляции. Период полувыведения для эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет примерно 22 ч.

Симвастатин

Симвастатин — неактивный лактон, который быстро гидролизуется *in vivo* в соответствующую β-гидроксикислоту симвастатина, являющуюся сильным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы. Гидролиз в основном происходит в печени. Скорость гидролиза в плазме крови очень низкая. У мужчин симвастатин хорошо всасывается и практически полностью метаболизируется уже при «первичном прохождении» через печень.

119308

Метаболизм симвастатина в печени определяется скоростью печеночного кровотока. Метаболизм симвастатина происходит в основном в печени с последующим выведением метаболитов с желчью, поэтому концентрация активного метаболита в системном кровотоке очень низкая.

После внутривенного введения β-гидроксикислоты симвастатина период полувыведения составил 1,9 ч.

Выведение

Эзетимиб

После приема внутрь 20 мг эзетимиба, меченного ^{14}C, в плазме крови было обнаружено 93% суммарного эзетимиба (эзетимиб + эзетимиб-глюкуронид) от общего уровня радиоактивных продуктов. В течение 10 дней примерно 78% принятых радиоактивных продуктов было выведено через кишечник с желчью, 11% — через почки. Через 48 ч радиоактивных продуктов в плазме крови обнаружено не было.

Симвастатин

В течение 96 ч после приема внутрь радиоактивно-меченного симвастатина мужчинами 13% радиоактивных продуктов было выведено почками и 60% — через кишечник. Радиоактивные продукты в каловых массах представлены в виде выведенных с желчью продуктов метаболизма симвастатина, а также невсосавшимся препаратом. После внутривенного введения β-гидроксикислоты симвастатина только 0,3% введенной дозы было выведено почками в виде метаболитов.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Дети и подростки

Фармакокинетические данные (абсорбция и метаболизм) эзетимиба одинаковы у детей/подростков (10–18 лет) и взрослых. Данных о фармакокинетике препарата у детей младше 10 лет нет.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов (старше 65 лет) концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови примерно в 2 раза выше, чем у более молодых пациентов (от 18 до 45 лет). Степень снижения концентрации ХС ЛПНП и профиль безопасности были сопоставимы у пожилых и более молодых пациентов, принимавших эзетимиб.

Пациенты с печеночной недостаточностью

После однократного приема эзетимиба в дозе 10 мг среднее значение площади под кривой «концентрация – время» (AUC) суммарного эзетимиба было в 1,7 раза больше у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5–6 баллов по шкале Чайлд–Пью), чем у здоровых добровольцев. В 14-дневном исследовании применения эзетимиба в

119308

дозе 10 мг в сутки с участием пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (7–9 баллов по шкале Чайлд–Пью) среднее значение AUC суммарного эзетимиба увеличивалось в 4 раза на 1-й и 14-й день по сравнению со здоровыми добровольцами. Для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности коррекция дозы препарата не требуется. Поскольку последствия увеличения значения AUC суммарного эзетимиба неизвестны, эзетимиб не рекомендован пациентам с умеренной и тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд–Пью) степенью печеночной недостаточности (см. Особые указания).

Пациенты с почечной недостаточностью

Эзетимиб

После однократного приема внутрь эзетимиба в дозе 10 мг у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 3–4 стадии (n=8; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не более 30 мл/мин/1,73 м^2) значение AUC суммарного эзетимиба увеличилось примерно в 1,5 раза по сравнению со здоровыми добровольцами (n=9). У пациента после трансплантации почки, получавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, значение AUC суммарного эзетимиба увеличилось в 12 раз.

Симвастатин

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

Пол

Концентрация суммарного эзетимиба в плазме крови немного выше у женщин (менее чем на 20%), чем у мужчин. Степень снижения концентрации ХС ЛПНП и профиль безопасности сопоставимы у мужчин и женщин, принимающих эзетимиб.

Показания к применению

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Препарат Инеджи® показан для снижения риска развития сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или потребность в проведении процедуры реваскуляризации) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической болезнью почек

Препарат Инеджи® показан для снижения риска развития основных сердечно-сосудистых событий (нефатальный инфаркт миокарда или сердечная смерть, инсульт или любая

119308

процедура реваскуляризации) у пациентов с хронической болезнью почек.

Первичная гиперхолестеринемия

Препарат Инеджи® показан пациентам с первичной (гетерозиготной семейной и несемейной) гиперхолестеринемией или смешанной гиперлипидемией в дополнение к диете с целью снижения концентрации общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, аполипопротеина В, триглицеридов, холестерина не липопротеинов высокой плотности и для повышения концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности.

Для дальнейшего снижения концентрации ТГ, ХС не-ЛПВП и повышения ХС ЛПВП у пациентов со смешанной гиперлипидемией лечение препаратом Инеджи® может быть дополнено фенофибратом.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия

Препарат Инеджи® показан для снижения повышенной концентрации ОХС и ХС ЛПНП у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией как в качестве дополнительного лечения к другой гиполипидемической терапии (например, ЛПНП-аферезу), так и при ее отсутствии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.
- Заболевания печени в активной фазе или стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясной этиологии.
- Умеренная и тяжелая степень печеночной недостаточности (7–9 и более баллов по шкале Чайлд–Пью, см. Фармакологические свойства, *Фармакокинетика у отдельных групп пациентов*; Способ применения и дозы).
- При назначении препарата Инеджи® одновременно с фенофибратом для контроля противопоказаний необходимо следовать инструкции по применению фенофибрата.
- Беременность или период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Сопутствующее лечение мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, ингибиторами ВИЧ-протеазы, боцепревиром, телапревиром, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, нефазодоном и препаратами, содержащими кобицистат) (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

119308

- Сопутствующее лечение гемфиброзилом, циклоспорином или даназолом (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

С осторожностью

Тяжелая почечная недостаточность (КК меньше 30 мл/мин); злоупотребление алкоголем; заболевания печени в анамнезе; болезненные ощущения в мышцах или изменение тонуса скелетных мышц неясной этиологии; заболевания желчного пузыря при одновременном назначении препарата Инеджи® с фенофибратом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Инеджи®

Препарат Инеджи® противопоказан беременным.

Симвастатин

Так как безопасность для беременных не доказана и нет данных, что лечение препаратом во время беременности приносит очевидную пользу, прием препарата следует немедленно прекратить при наступлении беременности. Применение симвастатина во время беременности может снизить концентрацию мевалоната (предшественник в биосинтезе холестерина) у плода. Атеросклероз является хроническим заболеванием и обычно прекращение приема гиполипидемических препаратов во время беременности оказывает незначительное влияние на долгосрочные риски, связанные с первичной гиперхолестеринемией. В связи с этим симвастатин не должен применяться у женщин, которые беременны, планируют беременность или подозревают, что они беременны. Лечение препаратом Инеджи® должно быть приостановлено на весь срок беременности или пока беременность не диагностирована, а сама женщина предупреждена о возможной опасности для плода (см. Противопоказания).

Эзетимиб

Клинических данных по применению эзетимиба во время беременности нет.

Данные о выделении действующих веществ препарата Инеджи® с грудным молоком отсутствуют. При необходимости назначения препарата Инеджи® женщине в период лактации следует учитывать, что многие лекарственные препараты выделяются с грудным молоком, и имеется угроза развития серьезных неблагоприятных реакций. Вследствие этого при кормлении грудью прием препарата следует прекратить.

Способ применения и дозы

До начала терапии препаратом Инеджи® пациенты должны перейти на гипохолестеринемическую диету и соблюдать ее на протяжении всего курса лечения. Дозировка применяемого препарата Инеджи® зависит от начальной концентрации

119308

ХС ЛПНП, цели лечения и терапевтического эффекта. Препарат Инеджи® принимают 1 раз в сутки вечером, независимо от времени приема пищи.

У пациентов с первичной гиперлипидемией или смешанной гиперлипидемией

Дозировка применяемого препарата Инеджи® может варьировать от 10 мг+10 мг* (10 мг симвастатина + 10 мг эзетимиба) до 80 мг+10 мг (80 мг симвастатина + 10 мг эзетимиба) в сутки. Обычно рекомендуется начальная доза 20 мг+10 мг (20 мг симвастатина + 10 мг эзетимиба) в сутки. В целях постепенного снижения концентрации ХС ЛПНП может быть рекомендована начальная доза 10 мг в сутки симвастатина и 10 мг в сутки эзетимиба. Для значительного снижения концентрации ХС ЛПНП (более чем на 55%) пациентам может быть рекомендована доза препарата 40 мг+10 мг (40 мг симвастатина + 10 мг эзетимиба) в сутки. Через 2 недели после начала лечения, а также на протяжении всего курса лечения следует контролировать уровень липидов и при необходимости скорректировать дозу препарата. Препарат Инеджи® в дозе 80 мг+10 мг рекомендуется назначать **только** пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, если лечение препаратом в более низких дозах не позволило достичь целевых уровней липидов, а предполагаемая польза терапии превышает возможный риск (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

* дозировка 10 мг+10 мг препарата Инеджи® для России не производится.

Применение у пациентов с ишемической болезнью сердца

В исследовании снижения риска развития сердечно-сосудистых событий (IMPROVE-IT) начальная доза препарата Инеджи® (симвастатин+эзетимиб) составляла 40 мг+10 мг 1 раз в сутки вечером. Доза 80 мг+10 мг рекомендуется только тогда, когда ожидаемая польза превышает возможные риски (см. Особые указания).

Применение у пациентов с нарушением функции почек/хронической болезнью почек

У пациентов с ХБП 1–2 стадии (СКФ не менее 60 мл/мин/1,73 м^2) не требуется коррекции дозы препарата Инеджи®. У пациентов с ХБП и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 препарат Инеджи® назначается в дозе 20 мг+10 мг 1 раз в сутки вечером. У данных пациентов применение препарата Инеджи® в более высокой дозе должно тщательно контролироваться (см. Особые указания; Фармакокинетика, *Фармакокинетика у отдельных групп пациентов*).

Одновременное применение с фенофибратом

При одновременном применении с фенофибратом назначается симвастатин в дозе 10 мг в сутки и эзетимиб в дозе 10 мг в сутки или препарат Инеджи® в дозе 20 мг+10 мг (см. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

При применении препарата Инеджи® в комбинации с фенофибратом для контроля

119308

дозировки фенофибрата и противопоказаний необходимо следовать инструкции по применению назначенного фенофибрата.

Применение у пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией

Пациентам с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (ГоСГ) рекомендуется принимать препарат Инеджи® в дозе 40 мг+10 мг или 80 мг+10 мг 1 раз в сутки вечером. Препарат Инеджи® в дозе 80 мг+10 мг рекомендуется назначать, **только** если предполагаемая польза терапии превышает возможный риск (см. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*). Препарат Инеджи® должен применяться у пациентов с ГоСГ в сочетании с другой гиполипидемической терапией (например, ЛПНП-аферезом). При невозможности проведения дополнительного лечения препарат Инеджи® может назначаться в монотерапии.

Для пациентов, принимающих ломитапид одновременно с препаратом Инеджи®, суточная доза препарата Инеджи® не должна превышать 40 мг+10 мг (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Применение у пожилых пациентов

Для пожилых пациентов не требуется коррекции дозы (см. Фармакокинетика, *Фармакокинетика у отдельных групп пациентов*).

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5–6 баллов по шкале Чайлд–Пью) коррекции дозы не требуется. Препарат Инеджи® не рекомендован пациентам с умеренной (7–9 баллов по шкале Чайлд–Пью) или тяжелой (больше 9 баллов по шкале Чайлд–Пью) степенью печеночной недостаточности (см. Противопоказания; Фармакокинетика, *Фармакокинетика у отдельных групп пациентов*).

Применение с другими лекарственными средствами

Препарат Инеджи® следует принимать по меньшей мере за 2 ч до или через 4 ч после приема секвестрантов желчных кислот.

Для пациентов, принимающих амиодарон, верапамил, амлодипин, дилтиазем или препараты, содержащие элбасвир или гразопревир, одновременно с препаратом Инеджи®, суточная доза препарата Инеджи® не должна превышать 20 мг+10 мг (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Безопасность и эффективность применения препарата Инеджи® одновременно с фибратами, за исключением фенофибрата, не изучены. Поэтому необходимо избегать применения препарата Инеджи® одновременно с фибратами, за исключением фенофибрата (см. Противопоказания; Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

119308

Побочное действие

Безопасность препарата Инеджи® (или одновременного применения симвастатина и эзетимиба в дозах, эквивалентных препарату Инеджи®) изучена в клинических исследованиях с участием около 12 000 пациентов. В целом препарат Инеджи® хорошо переносится пациентами.

По данным контролируемых исследований у пациентов при приеме препарата Инеджи® в монотерапии наблюдались следующие частые (≥1/100 и <1/10) или нечастые (≥1/1000 и <1/100) нежелательные реакции с частотой, превышающей аналогичную частоту при приеме плацебо.

Нарушения психики

Нечастые: нарушения сна.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечастые: головокружение, головная боль.

Нарушения со стороны пищеварительной системы

Нечастые: боль в животе, дискомфорт в области живота, боль в верхней части живота, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечастые: кожный зуд, кожная сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечастые: артралгия, мышечные спазмы, мышечная слабость, скелетно-мышечный дискомфорт, боль в шее, боль в конечности.

Общие нарушения

Нечастые: астения, повышенная утомляемость, недомогание, периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные

Частые: повышение активности «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспарагинаминотрансферазы (АСТ)), повышение активности креатинфосфокиназы (КФК).

Нечастые: повышение концентрации билирубина в крови, повышение концентрации мочевой кислоты в крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, увеличение международного нормализованного отношения (МНО), протеинурия, снижение массы тела.

По данным контролируемых исследований у пациентов при приеме препарата Инеджи® наблюдались следующие частые (≥1/100 и <1/10) или нечастые (≥1/1000 и <1/100) нежелательные реакции с частотой, превышающей аналогичную частоту при приеме статинов в монотерапии.

119308

Нарушения психики

Нечастые: бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечастые: головная боль, парестезия.

Нарушения со стороны пищеварительной системы

Нечастые: вздутие живота, диарея, сухость слизистой оболочки рта, диспепсия, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечастые: кожный зуд, кожная сыпь, крапивница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Частые: миалгия.

Нечастые: артралгия, боль в спине, мышечные спазмы, мышечная слабость, скелетно-мышечная боль, боль в конечности.

Общие нарушения

Нечастые: астения, боль в груди, повышенная утомляемость, периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные

Частые: повышение активности АЛТ и/или АСТ.

Нечастые: повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности КФК, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы.

Одновременное применение препарата Инеджи® с фенофибратом

В контролируемом клиническом исследовании профиль нежелательных реакций, наблюдавшийся при одновременном применении препарата Инеджи® и фенофибрата, соответствовал профилям, наблюдавшимся при приеме каждого препарата в монотерапии.

Пациенты с ишемической болезнью сердца

В клиническом исследовании IMPROVE-IT (исследовании снижения риска развития сердечно-сосудистых событий) 18144 пациента с ИБС принимали препарат Инеджи® в дозе 40 мг+10 мг (n=9067; из которых 6% пациентов была проведена титрация дозы Инеджи® до 80 мг+10 мг) или симвастатин в дозе 40 мг (n=9077; из которых 27% пациентов была проведена титрация дозы до 80 мг). Профиль безопасности препаратов был сходным в двух группах за весь период наблюдения (медиана длительности наблюдения составила 6 лет). Частота прекращения приема препарата из-за развития нежелательных явлений составила 10,6% в группе пациентов, принимавших препарат Инеджи®, и 10,1% в группе пациентов, принимавших симвастатин. Частота развития миопатии составила 0,2% в группе пациентов, принимавших препарат Инеджи®, и 0,1% в группе пациентов, принимавших симвастатин, где миопатия определялась как

119308

необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше верхней границы нормы (ВГН) или двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН. Частота развития рабдомиолиза составила 0,1% в группе пациентов, принимавших препарат Инеджи®, и 0,2% в группе пациентов, принимавших симвастатин, где рабдомиолиз определялся как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, или активностью КФК не менее 10000 МЕ/мл без признаков нарушения функции почек. Частота постепенного повышения активности «печеночных» трансаминаз (не менее чем в 3 раза выше ВГН) была 2,5% в группе пациентов, принимавших препарат Инеджи®, и 2,3% в группе пациентов, принимавших симвастатин (см. Особые указания). Нежелательные явления со стороны желчного пузыря наблюдались у 3,1% пациентов, принимавших препарат Инеджи® и 3,5% пациентов, принимавших симвастатин. Частота госпитализации с холецистэктомией была 1,5% в обеих группах. Рак (определялся как любое новое злокачественное новообразование) диагностировался в течение исследования у 9,4% пациентов, принимавших препарат Инеджи®, и 9,5% пациентов, принимавших симвастатин.

Пациенты с хронической болезнью почек

В клиническом исследовании SHARP (исследование кардио- и нефропротективного действия) с участием 4650 пациентов, принимавших препарат Инеджи® в дозе 20 мг+10 мг 1 раз в сутки, и 4620 пациентов, принимавших плацебо, профили безопасности были сопоставимы в течение всего периода наблюдения (медиана длительности наблюдения 4,9 года). В данном клиническом исследовании регистрировались только серьезные нежелательные явления и прекращение приема препарата по причине развития нежелательных явлений. Частота прекращения приема препарата была сопоставима в обеих группах (10,4% в группе пациентов, принимавших препарат Инеджи®, и 9,8% в группе пациентов, принимавших плацебо). Частота развития миопатии/рабдомиолиза составила 0,2% в группе пациентов, принимавших препарат Инеджи®, и 0,1% в группе пациентов, принимавших плацебо. Постепенное повышение активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза выше ВГН) наблюдалось у 0,7% пациентов, принимавших препарат Инеджи®, и у 0,6% пациентов, принимавших плацебо (см. Особые указания). В данном клиническом исследовании не наблюдалось статистически достоверного увеличения частоты таких нежелательных явлений, как

119308

злокачественные новообразования (9,4% в группе пациентов, принимавших препарат Инеджи®, и 9,5% в группе пациентов, принимавших плацебо), гепатит, холецистэктомия или осложнения желчнокаменной болезни или панкреатита.

Пострегистрационные наблюдения

В период пострегистрационного наблюдения применения препарата Инеджи® или в ходе клинических или пострегистрационных исследований при приеме одного из активных компонентов препарата также наблюдались следующие нежелательные реакции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, анемия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нарушение аппетита.

Нарушения психики: депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: периферическая нейропатия.

Нарушения со стороны сосудов: «приливы» крови к коже лица, повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, интерстициальное заболевание легких.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: запор, панкреатит, гастрит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит/желтуха, фатальная и нефатальная печеночная недостаточность, холелитиаз, холецистит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: алопеция, реакции повышенной чувствительности, в том числе кожная сыпь, крапивница, анафилаксия, ангионевротический отек, мультиформная эритема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: судороги мышц, миопатия/рабдомиолиз (см. Особые указания).

Были получены очень редкие (<1/10000) сообщения о развитии иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (аутоиммунной миопатии), обусловленной приемом ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов). Иммуноопосредованная миопатия характеризуется слабостью проксимальных мышц и повышенной активностью КФК в сыворотке крови, которые сохраняются, несмотря на отмену лечения статином. На биопсии мышц видна некротизирующая миопатия без значительного воспаления. Улучшение наблюдается при терапии иммунодепрессивными средствами (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Нарушения со стороны половых органов: эректильная дисфункция.

Общие расстройства: болевой синдром.

Лабораторные и инструментальные данные: нарушение показателей функции печени.

Аллергические и иммунопатологические реакции: редко (≥1/10000 и <1/1000) развивался

119308

синдром гиперчувствительности, который проявлялся ангионевротическим отеком, волчаночноподобным синдромом, ревматической полимиалгией, дерматомиозитом, васкулитом, тромбоцитопенией, эозинофилией, увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), артритом, артралгиями, крапивницей, фоточувствительностью, лихорадкой, «приливами» крови к коже лица, одышкой и общей слабостью.

Также были получены редкие пострегистрационные сообщения о когнитивных нарушениях (например, различные нарушения памяти — забывчивость, снижение памяти, амнезия, спутанность сознания), связанные с применением статинов. Данные когнитивные нарушения были зарегистрированы при приеме всех статинов. Сообщения в целом были классифицированы как несерьезные, с различной длительностью до появления симптомов (от 1 суток до нескольких лет) и временем их разрешения (медиана 3 недели). Симптомы были обратимыми и проходили после отмены терапии статином.

Следующие нежелательные явления сообщались при применении некоторых статинов:

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

Одновременное применение эзетимиба и фенофибрата

В многоцентровом двойном слепом клиническом исследовании длительностью до 1 года с участием пациентов со смешанной гиперлипидемией частота клинически значимого повышения (более чем в 3 раза выше ВГН) активности «печеночных» трансаминаз сыворотки крови составила 4,5% в группе пациентов, принимавших фенофибрат в монотерапии, и 2,7% в группе пациентов, принимавших эзетимиб одновременно с фенофибратом. Частота холецистэктомии составила 0,6% в группе пациентов, принимавших фенофибрат в монотерапии, и 1,7% в группе пациентов, принимавших эзетимиб одновременно с фенофибратом (см. Особые указания). Не наблюдалось повышения активности КФК (более чем в 10 раз выше ВГН) ни в одной из групп лечения в данном исследовании.

Лабораторные показатели

По данным контролируемых клинических исследований клинически значимое повышение активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ и/или АСТ более чем в 3 раза выше ВГН) наблюдалось у 1,7% пациентов, принимавших препарат Инеджи®. Данные изменения протекали бессимптомно, не были связаны с холестазом и проходили самостоятельно при прекращении или продолжении лечения.

У 0,2% пациентов, принимавших препарат Инеджи®, наблюдалось клинически значимое повышение активности КФК (более чем в 10 раз выше ВГН).

Сообщалось о повышении концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и

119308

концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак при приеме статинов, включая симвастатин.

Передозировка

Симвастатин

Сообщалось о нескольких случаях передозировки симвастатином без клинически значимых последствий для пациентов; максимальная принятая доза составила 3,6 г.

Эзетимиб

В клинических исследованиях с участием 15 здоровых добровольцев, принимавших эзетимиб в дозе 50 мг в сутки на протяжении 14 дней, 18 пациентов с первичной гиперхолестеринемией, принимавших эзетимиб в дозе 40 мг в сутки на протяжении 56 дней, и 27 пациентов с гомозиготной ситостеролемией, принимавших эзетимиб в дозе 40 мг в сутки на протяжении 26 недель, эзетимиб хорошо переносился.

Сообщалось о нескольких случаях передозировки; в большинстве случаев передозировка не вызвала нежелательных явлений. Нежелательные явления, которые имели место, не были серьезными.

Препарат Инеджи®

Нет специфического лечения передозировки препаратом Инеджи®. В случае передозировки рекомендуется проводить симптоматическое и поддерживающее лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат Инеджи®

Не наблюдалось клинически значимого фармакокинетического взаимодействия эзетимиба и симвастатина при их одновременном применении.

Препарат Инеджи® биоэквивалентен комбинации эзетимиба и симвастатина.

Многочисленные механизмы могут способствовать потенциальному взаимодействию с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Лекарственные средства или продукты растительного происхождения, ингибирующие определенные ферменты метаболизма (например, CYP3A4) и/или транспортеры (например, OATP1B), могут увеличивать концентрацию симвастатина и гидроксикислоты симвастатина в плазме крови и приводить к повышению риска развития миопатии/рабдомиолиза.

Для всех применяющихся одновременно лекарственных средств необходимо обратиться к инструкции по медицинскому применению для получения дополнительной информации об их потенциальных взаимодействиях с симвастатином, и/или возможном влиянии на ферменты или транспортеры, для возможной коррекции доз или режима дозирования.

119308

Противопоказанные комбинации лекарственных средств

Противопоказана сопутствующая терапия следующими лекарственными средствами:

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4. В доклинических исследованиях было показано, что эзетимиб не индуцирует изоферменты цитохрома P450, участвующие в метаболизме лекарственных средств. Между эзетимибом и лекарственными средствами, метаболизирующимися под действием изоферментов 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 цитохрома P450 или N-ацетилтрансферазы, клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось. Симвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4, но не ингибирует активность этого изофермента. Это позволяет предположить, что прием симвастатина не оказывает влияния на концентрацию в плазме крови лекарственных средств, метаболизирующихся под действием изофермента CYP3A4. Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 увеличивают риск развития миопатии за счет снижения скорости выведения симвастатина, входящего в состав препарата Инеджи®. Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, **итраконазола, кетоконазола, позаконазола, вориконазола, эритромицина, кларитромицина, телитромицина, ингибиторов ВИЧ-протеазы, боцепревира, телапревира, нефазодона, препаратов, содержащих кобицистат**) и симвастатина **противопоказано** (см. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Гемфиброзил, циклоспорин или даназол (см. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Гемфиброзил: одновременный прием гемфиброзила повышает концентрацию суммарного эзетимиба приблизительно в 1,7 раза, однако это повышение не рассматривается как клинически значимое (см. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Циклоспорин: у пациентов, перенесших трансплантацию почки, с КК более 50 мл/мин, принимавших циклоспорин в постоянной дозе, однократный прием эзетимиба в дозе 10 мг приводил к увеличению среднего значения AUC суммарного эзетимиба в 3,4 раза (от 2,3 до 7,9 раз) по сравнению с данным показателем у здоровых добровольцев. У одного пациента после трансплантации почки и с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ 13,2 мл/мин/1,73 м^2), принимавшего комплексную терапию, включая циклоспорин, наблюдалось 12-кратное увеличение значения AUC суммарного эзетимиба в сравнении с группой контроля. В клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев, принимавших в течение 8 дней эзетимиб в дозе 20 мг 1 раз в сутки в сочетании с однократной дозой 100 мг циклоспорина на 7 день терапии эзетимибом, было выявлено увеличение значения AUC циклоспорина в среднем на 15% (от снижения на 10% до увеличения на 51%) в сравнении с данным показателем у здоровых добровольцев,

119308

принявших циклоспорин однократно в дозе 100 мг в монотерапии (см. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Комбинации с другими лекарственными средствами

Фенофибрат. В исследовании с участием 183 пациентов, принимавших препарат Инеджи® в дозе 20 мг+10 мг в сутки и фенофибрат в дозе 160 мг в сутки в течение 12 недель, не наблюдалось нежелательных явлений со стороны желчного пузыря и симптомов миопатии (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Одновременный прием фенофибрата повышает концентрацию суммарного эзетимиба приблизительно в 1,5 раза, однако это повышение не рассматривается как клинически значимое.

Другие фибраты. Безопасность и эффективность одновременного применения препарата Инеджи® и фибратов (за исключением фенофибрата) не изучены. Предполагается, что фибраты могут повышать выделение холестерина с желчью, что может привести к желчнокаменной болезни.

Безопасность и эффективность применения эзетимиба в комбинации с другими фибратами не изучены. В доклиническом исследовании на собаках эзетимиб повышал концентрацию холестерина в желчи. Хотя значение этих данных для человека пока не известно, одновременное применение препарата Инеджи® с фибратами (за исключением фенофибрата) до получения дополнительных данных по результатам клинических исследований не рекомендуется.

Амиодарон. Риск развития миопатии/рабдомиолиза повышается при одновременном применении амиодарона с препаратом Инеджи®. В клиническом исследовании частота развития миопатии у пациентов, принимавших одновременно симвастатин в дозе 80 мг и амиодарон, составила 6% (см. Способ применения и дозы; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Колестирамин. Одновременный прием колестирамина уменьшает среднее значение AUC суммарного эзетимиба приблизительно на 55%. Данное взаимодействие может уменьшить эффект дополнительного снижения концентрации ХС ЛПНП при одновременном применении препарата Инеджи® и колестирамина.

Блокаторы «медленных» кальциевых каналов. Риск развития миопатии/рабдомиолиза повышается при одновременном применении верапамила, дилтиазема или амлодипина с препаратом Инеджи® (см. Способ применения и дозы; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Ломитапид. Риск развития миопатии/рабдомиолиза может повышаться при одновременном применении ломитапида с препаратом Инеджи® (см. Способ применения

119308

и дозы; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, дронедарон). При одновременном применении препаратов, обладающих умеренной ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4, и симвастатина (входит в состав препарата Инеджи®), особенно в более высоких дозах, может повыситься риск развития миопатии (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*). При одновременном применении препарата Инеджи® и умеренных ингибиторов изоферментов CYP3A4 может потребоваться снижение дозы препарата Инеджи®.

Ранолазин (умеренный ингибитор изофермента CYP3A4). При одновременном применении ранолазина и симвастатина (входит в состав препарата Инеджи®) может повыситься риск развития миопатии (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*). При одновременном применении препарата Инеджи® и ранолазина может потребоваться снижение дозы препарата Инеджи®.

Ингибиторы транспортного белка OATP1B1. Гидроксикислота симвастатина является субстратом транспортного белка OATP1B1. Одновременное применение ингибиторов транспортного белка OATP1B1 и симвастатина может привести к увеличению плазменной концентрации гидроксикислоты симвастатина и повышению риска развития миопатии (см. Противопоказания; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Ингибиторы белка устойчивости рака молочной железы (BCRP). Симвастатин является субстратом эффлюксного транспортера BCRP. Одновременное применение симвастатина и ингибиторов BCRP (например, элбасвира и гразопревира) может привести к увеличению плазменной концентрации симвастатина и повышению риска развития миопатии. При одновременном применении препарата симвастатина и ингибиторов BCRP может потребоваться коррекция дозы препарата Инеджи® (см. Способ применения и дозы; Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Фузидовая кислота. При одновременном применении фузидовой кислоты и симвастатина (входит в состав препарата Инеджи®) может повыситься риск развития миопатии (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Никотиновая кислота. В исследовании с участием 15 взрослых здоровых добровольцев, принимавших одновременно препарат Инеджи® в дозе 20 мг+10 мг в сутки в течение 7 дней и никотиновую кислоту (в липиднижающих дозах — не менее 1 г/сут) в форме таблеток с замедленным высвобождением в дозе 1000 мг в сутки в течение 2 дней и 2000 мг в сутки в течение 5 дней, наблюдалось небольшое увеличение среднего значения AUC никотиновой кислоты (на 22%) и никотинилглицина (на 19%), а также увеличение среднего значения AUC эзетимиба (на 9%), суммарного эзетимиба (на 26%), симвастатина

119308

(на 20%) и β-гидроксикислоты симвастатина (на 35%). При одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (не менее 1 г/сут) описаны случаи развития миопатии/рабдомиолиза (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Колхицин. При одновременном применении колхицина и симвастатина (входит в состав препарата Инеджи®) у пациентов с почечной недостаточностью описаны случаи развития миопатии и рабдомиолиза. При комбинированной терапии данными средствами такие пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Даптомицин. При одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и даптомицина может повыситься риск развития миопатии и/или рабдомиолиза (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Непрямые антикоагулянты. Симвастатин в дозе 20–40 мг в сутки потенцирует эффект кумариновых антикоагулянтов: протромбиновое время, определенное как международное нормализованное отношение (МНО), возрастает от исходного уровня 1,7 до 1,8 у здоровых добровольцев и от 2,6 до 3,4 у пациентов с гиперхолестеринемией. У пациентов, принимающих кумариновые антикоагулянты, протромбиновое время должно определяться до начала терапии препаратом Инеджи®, а также достаточно часто в начальный период лечения для исключения значительных изменений этого показателя. Как только достигается стабильный показатель МНО, его дальнейшее определение следует проводить с интервалами, рекомендуемыми для контроля пациентов, получающих терапию антикоагулянтами. При изменении дозы препарата Инеджи® или после его отмены также рекомендуется регулярное измерение протромбинового времени. У пациентов, не принимавших антикоагулянты, терапия симвастатином не была связана с возникновением кровотечений или изменениями протромбинового времени.

Прием эзетимиба (10 мг 1 раз в сутки) одновременно с варфарином не оказывал значимого влияния на биодоступность варфарина и на протромбиновое время у взрослых здоровых мужчин. В пострегистрационном периоде были получены сообщения об увеличении показателя МНО у пациентов, принимавших одновременно эзетимиб с варфарином или флуиндионом (данные пациенты также принимали другие лекарственные средства) (см. Особые указания).

Влияние применения препарата Инеджи® на протромбиновое время не изучено.

Антациды. Одновременный прием антацидов снижает скорость всасывания эзетимиба, но не оказывает влияния на его биодоступность. Это снижение скорости всасывания не рассматривается как клинически значимое.

119308

Другие виды взаимодействия

Сок грейпфрута содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4 и могут повысить концентрацию в плазме крови препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4. При употреблении сока в обычном количестве (1 стакан 250 мл в день) этот эффект минимальный (наблюдается увеличение активности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на 13% при оценке по значению AUC) и не имеет клинического значения. Однако употребление сока грейпфрута в больших объемах значительно повышает активность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в плазме крови. В связи с этим необходимо избегать употребления сока грейпфрута при терапии препаратом Инеджи® (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Особые указания

При одновременном применении препарата Инеджи® и фенофибрата необходимо следовать инструкции по применению назначенного фенофибрата.

Миопатия/Рабдомиолиз

Симвастатин, как и другие статины, может вызывать миопатию, которая проявляется в виде мышечной боли, болезненности или слабости и сопровождается повышением активности КФК (более чем в 10 раз выше ВГН). Миопатия может проявляться в форме рабдомиолиза, иногда сопровождающегося вторичной острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобинурией. В редких случаях наблюдался летальный исход. Риск развития миопатии увеличивается при повышении концентрации в плазме крови веществ, обладающих ингибирующим действием в отношении ГМГ-КоА-редуктазы (т.е. при повышении концентрации симвастатина и гидроксикислоты симвастатина в плазме крови), которое, в частности, может быть вызвано взаимодействием с лекарственными средствами, которые могут оказывать влияние на метаболизм симвастатина и/или транспортеры (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Факторы риска развития миопатии включают пожилой возраст (65 лет и старше), женский пол, неконтролируемый гипотиреоз и нарушение функции почек.

Как и при лечении другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы риск развития миопатии/рабдомиолиза зависит от дозы симвастатина. В клинических исследованиях (медиана длительности наблюдения 4 года) частота развития миопатии при применении симвастатина в дозах 20, 40 и 80 мг в сутки составляла 0,03%, 0,08% и 0,61% соответственно. В этих исследованиях пациенты находились под тщательным наблюдением, а ряд препаратов, которые могут взаимодействовать с симвастатином, не применялся.

119308

В клиническом исследовании, в котором пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе принимали симвастатин в дозе 80 мг в сутки (медиана длительности наблюдения 6,7 года), частота развития миопатии составила примерно 1,0%, а у пациентов, принимавших симвастатин в дозе 20 мг в сутки, — 0,02%. Примерно половина случаев развития миопатии была зарегистрирована в течение первого года лечения. Частота развития миопатии в течение каждого следующего года лечения составляла примерно 0,1%.

У пациентов, принимающих симвастатин в дозе 80 мг в сутки, риск развития миопатии выше, чем при применении других статинов, вызывающих сопоставимое снижение концентрации ХС ЛПНП. Следовательно, препарат Инеджи® в дозе 80 мг+10 мг в сутки следует назначать только пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, у которых терапия препаратом в более низких дозах не позволила достичь желаемого терапевтического эффекта, а предполагаемая польза лечения превосходит возможный риск. Если пациенту, принимающему препарат Инеджи® в дозе 80 мг+10 мг, требуется лечение другим препаратом, который может взаимодействовать с препаратом Инеджи®, необходимо снизить дозу препарата Инеджи® или назначить комбинацию эзетимиба с другим статином, обладающим меньшим потенциалом к возможному лекарственному взаимодействию (см. Противопоказания; Способ применения и дозы).

Все пациенты, которые начинают терапию препаратом Инеджи®, а также пациенты, которым необходимо увеличить дозу препарата, должны быть предупреждены о возможности возникновения миопатии и проинформированы о необходимости незамедлительного обращения к врачу в случае возникновения любых необъяснимых мышечных болей, болезненности в мышцах или мышечной слабости. Терапия препаратом Инеджи® должна быть немедленно прекращена, если миопатия подозревается или диагностирована. Наличие вышеперечисленных симптомов и более чем 10-кратное по сравнению с ВГН повышение активности КФК указывают на наличие миопатии. В большинстве случаев после немедленного прекращения приема симвастатина симптомы миопатии разрешаются, а активность КФК снижается (см. Побочное действие).

У пациентов, начинающих принимать препарат Инеджи® или переходящих на повышенные дозы препарата, целесообразно периодическое определение активности КФК, однако оно не гарантирует предотвращения развития миопатии.

Многие пациенты, перенесшие рабдомиолиз во время терапии симвастатином, имели осложненный анамнез, в том числе нарушение функции почек, как правило, вследствие сахарного диабета. Такие пациенты требуют более тщательного наблюдения.

Терапия препаратом Инеджи® должна быть временно прекращена за несколько дней до выполнения больших хирургических вмешательств, а также в послеоперационном

119308

периоде.

В клиническом исследовании IMPROVE-IT 18144 пациента с ИБС были рандомизированы и принимали препарат Инеджи® в дозе 40 мг+10 мг ежедневно (n=9067) или симвастатин в дозе 40 мг ежедневно (n=9077) (медиана длительности наблюдения составила 6 лет). Частота развития миопатии составила 0,2% в группе пациентов, принимавших препарат Инеджи®, и 0,1% в группе пациентов, принимавших симвастатин, где миопатия определялась как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше ВГН или двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН. Частота развития рабдомиолиза составила 0,1% в группе пациентов, принимавших препарат Инеджи®, и 0,2% в группе пациентов, принимавших симвастатин, где рабдомиолиз определялся как необъяснимая мышечная слабость или мышечная боль, сопровождающаяся повышением активности КФК не менее чем в 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, двумя последовательными повышениями активности КФК от 5 до 10 раз выше ВГН с признаками нарушения функции почек, или активностью КФК не менее 10000 МЕ/мл без признаков нарушения функции почек (см. Побочное действие).

В клиническом исследовании пациенты с ХБП принимали препарат Инеджи® в дозе 20 мг+10 мг в сутки (n=4650) или плацебо (n=4620) (медиана длительности наблюдения 4,9 года). Частота развития миопатии/рабдомиолиза составила 0,2% в группе пациентов, принимавших препарат Инеджи®, и 0,1% в группе пациентов, принимавших плацебо.

В клиническом исследовании, в котором пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний принимали симвастатин в дозе 40 мг 1 раз в сутки (медиана длительности наблюдения 3,9 года), частота развития миопатии была приблизительно 0,24% среди пациентов китайской национальности (n=5468) и 0,05% среди пациентов другой национальности (n=7367). Несмотря на то, что в данном клиническом исследовании единственными представителями монголоидной расы были пациенты китайской национальности, необходимо соблюдать осторожность при назначении симвастатина пациентам монголоидной расы, в частности назначать его в низких дозах.

Поскольку препарат Инеджи® содержит симвастатин, риск развития миопатии/рабдомиолиза увеличивается при одновременном применении препарата Инеджи® со следующими лекарственными средствами:

Противопоказанные комбинации лекарственных средств

- *Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4.* Сопутствующая терапия мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 в терапевтических дозах (**например,**

119308

итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, ингибиторами протеазы ВИЧ, боцепревиром, телапревиром, нефазодоном или препаратами, содержащими кобицистат) противопоказана. Если избежать кратковременного лечения мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 нельзя, терапию препаратом Инеджи® следует прекратить на период их применения (см. Противопоказания; Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

- *Гемфиброзил, циклоспорин или даназол.* Одновременное применение этих лекарственных средств с препаратом Инеджи® противопоказано (см. Противопоказания; Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

Другие лекарственные средства

- *Фенофибрат.* **В клиническом исследовании, в котором 183 пациента принимали препарат Инеджи® в дозе 20 мг+10 мг одновременно с фенофибратом 160 мг 1 раз в сутки в течение 12 недель, не наблюдалось случаев развития миопатии.** Одновременное применение препарата Инеджи® в дозе больше 20 мг+10 мг и фенофибрата больше 160 мг в сутки не изучалось. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Инеджи® в комбинации с фенофибратом, поскольку фенофибрат может вызывать развитие миопатии при монотерапии. В другом 12-недельном клиническом исследовании, в котором 411 пациентов принимали симвастатин в дозе 20 мг и фенофибрат в дозе 160 мг в сутки, также наблюдалась хорошая переносимость комбинированной терапии. В случае подозрения на развитие желчнокаменной болезни при одновременном применении препарата Инеджи® и фенофибрата показаны проведение исследования желчного пузыря и назначение альтернативного гиполипидемического лечения (см. инструкцию по медицинскому применению фенофибрата).
- *Другие фибраты.* Безопасность и эффективность одновременного применения препарата Инеджи® и фибратов, за исключением фенофибрата, не изучены. **Поэтому необходимо избегать одновременного применения препарата Инеджи® и фибратов, за исключением фенофибрата. Одновременное применение препарата Инеджи® и гемфиброзила противопоказано** (см. Противопоказания).
- *Амиодарон.* **У пациентов, принимающих амиодарон, доза препарата Инеджи® не должна превышать 20 мг+10 мг в сутки** (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).
- *Блокаторы «медленных» кальциевых каналов.* **Верапамил, дилтиазем или амлодипин: у пациентов, принимающих верапамил или дилтиазем, доза**

119308

препарата Инеджи® не должна превышать 20 мг+10 мг в сутки (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

- *Ломитапид.* **У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих ломитапид, доза препарата Инеджи® не должна превышать 40 мг+10 мг в сутки** (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).
- *Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4.* При одновременном применении лекарственных средств, обладающих умеренной ингибирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4, и симвастатина (входит в состав препарата Инеджи®), особенно в более высоких дозах, может повыситься риск развития миопатии. При одновременном применении препарата Инеджи® с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 может потребоваться коррекция дозы препарата Инеджи®.
- *Ингибиторы белка устойчивости рака молочной железы (BCRP).* Одновременное применение симвастатина и ингибиторов BCRP (например, элбасвира и гразопревира) может привести к увеличению плазменной концентрации симвастатина и повышению риска развития миопатии, поэтому может потребоваться коррекция дозы препарата Инеджи®. Несмотря на то, что одновременное применение симвастатина с элбасвиром и гразопревиром не изучалось, для пациентов, получающих препарат Инеджи® одновременно с препаратами, содержащими элбасвир или гразопревир, доза препарата Инеджи® не должна превышать 20 мг+10 мг в сутки (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).
- *Фузидовая кислота.* Одновременное применение фузидовой кислоты и препарата Инеджи® может повысить риск развития миопатии (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Не рекомендуется одновременное применение препарата Инеджи® и фузидовой кислоты. Если применение системных препаратов фузидовой кислоты необходимо, препарат Инеджи® должен быть отменен на период проведения данной терапии. В исключительных случаях, когда необходима длительная терапия системными препаратами, содержащими фузидовую кислоту, например для лечения тяжелых инфекций, возможность одновременного применения препарата Инеджи® и фузидовой кислоты должна рассматриваться индивидуально в каждом отдельном случае и комбинированная терапия должна проводиться под тщательным медицинским наблюдением.
- *Никотиновая кислота (в липиднижающих дозах — не менее 1 г/сут).* При одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут) описаны случаи развития миопатии/рабдомиолиза. В

119308

клиническом исследовании (медиана длительности наблюдения 3,9 года) с участием пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и хорошо контролируемой концентрацией ХС-ЛПНП с применением симвастатина в дозе 40 мг/сут с или без эзетимиба 10 мг было показано отсутствие дополнительного положительного эффекта на исходы сердечно-сосудистых заболеваний при одновременном применении никотиновой кислоты в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут). Таким образом, преимущество одновременного применения симвастатина с никотиновой кислотой в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут) должно быть тщательно взвешено относительно потенциальных рисков комбинированной терапии. Кроме того, в данном исследовании частота развития миопатии составила приблизительно 0,24% среди пациентов китайской национальности при приеме симвастатина в дозе 40 мг или симвастатина/эзетимиба в дозе 40/10 мг по сравнению с 1,24% среди пациентов китайской национальности при приеме симвастатина в дозе 40 мг или симвастатина/эзетимиба в дозе 40/10 мг одновременно с ларопипрантом/никотиновой кислотой замедленного высвобождения в дозе 40 мг/2 г. **Несмотря на то, что в данном клиническом исследовании единственными представителями монголоидной расы были пациенты китайской национальности, не рекомендуется одновременное применение препарата Инеджи® с никотиновой кислотой в липиднижающих дозах (не менее 1 г/сут) у пациентов монголоидной расы, поскольку частота развития миопатии выше у пациентов китайской национальности, чем у пациентов других национальностей** (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

- *Даптомицин.* При одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и даптомицина были получены сообщения о развитии миопатии и/или рабдомиолиза. Следует соблюдать осторожность при назначении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы одновременно с даптомицином, т.к. любой из этих агентов при применении по отдельности может вызывать миопатию и/или рабдомиолиз. Следует рассмотреть вопрос о временной приостановке применения препарата Инеджи® у пациентов, принимающих даптомицин (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).
- *Непрямые антикоагулянты.* При одновременном применении препарата Инеджи® с непрямыми антикоагулянтами, включая варфарин или флуиндион, необходимо тщательно контролировать значения МНО (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

119308

Ферменты печени

В клинических исследованиях одновременного применения эзетимиба и симвастатина наблюдалось постепенное повышение активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза выше ВГН) (см. Побочное действие).

В клиническом исследовании IMPROVE-IT 18144 пациента с ИБС были рандомизированы и принимали препарат Инеджи® в дозе 40 мг+10 мг ежедневно (n=9067) или симвастатин в дозе 40 мг ежедневно (n=9077) (медиана длительности наблюдения составила 6 лет). Частота постепенного повышения активности «печеночных» трансаминаз (не менее чем в 3 раза выше ВГН) была 2,5% в группе пациентов, принимавших препарат Инеджи®, и 2,3% в группе пациентов, принимавших симвастатин (см. Побочное действие).

В клиническом исследовании пациенты с ХБП принимали препарат Инеджи® в дозе 20 мг+10 мг в сутки (n=4650) или плацебо (n=4620) (медиана длительности наблюдения 4,9 года). Частота постепенного повышения активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза выше ВГН) была 0,7% в группе пациентов, принимавших препарат Инеджи®, и 0,6% в группе пациентов, принимавших плацебо (см. Побочное действие).

Перед началом лечения, а затем в соответствии с клиническими показаниями всем пациентам рекомендуется проводить исследование функции печени. Пациентам, у которых планируется повысить дозу препарата Инеджи® до 80 мг+10 мг в сутки, следует проводить дополнительные исследования функции печени, прежде чем перейти к указанной дозировке, затем через 3 месяца после начала ее применения и далее регулярно повторять (например, 1 раз в полгода) на протяжении первого года лечения. Особое внимание следует уделять пациентам с повышенной активностью «печеночных» трансаминаз. Этим пациентам необходимо повторить исследования функции печени в ближайшее время и в последующем проводить регулярно до нормализации активности «печеночных» трансаминаз. В тех случаях, когда активность «печеночных» трансаминаз нарастает, особенно при устойчивом превышении ВГН в 3 раза, препарат следует отменить. Причиной повышения активности АЛТ может быть повреждение мышц, поэтому рост активности АЛТ и КФК может указывать на развитие миопатии (см. Особые указания, *Миопатия/Рабдомиолиз*).

Были получены редкие пострегистрационные сообщения о фатальных и нефатальных случаях развития печеночной недостаточности у пациентов, принимающих статины, в том числе симвастатин. Если при лечении препаратом Инеджи® развивается тяжелое поражение печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией или желтухой, необходимо незамедлительно прекратить терапию. Если другой причины развития данной патологии не было выявлено, повторное назначение препарата Инеджи®

119308

противопоказано.

У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, и/или пациентов с нарушением функции печени препарат Инеджи® следует применять с особой осторожностью. Активное заболевание печени или необъяснимое повышение активности «печеночных» трансаминаз являются противопоказаниями к назначению препарата Инеджи®.

Печеночная недостаточность

Поскольку последствия увеличенного значения AUC суммарного эзетимиба неизвестны, препарат Инеджи® не рекомендован пациентам с умеренной (7–9 баллов по шкале Чайлд–Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд–Пью) степенью печеночной недостаточности (см. Фармакологические свойства, *Фармакокинетика у отдельных групп пациентов*; Противопоказания).

Пациенты пожилого возраста

Поскольку пожилой возраст (старше 65 лет) является предрасполагающим фактором для развития миопатии, препарат Инеджи® следует назначать с осторожностью пациентам пожилого возраста. В клинических исследованиях с участием пациентов, принимавших симвастатин в дозе 80 мг/сут, пациенты в возрасте старше 65 лет имели повышенный риск развития миопатии по сравнению с пациентами младше 65 лет.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, однако некоторые нежелательные реакции, наблюдавшиеся при применении препарата Инеджи®, могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Индивидуальная переносимость препарата Инеджи® может варьироваться (см. Побочное действие).

Форма выпуска

Таблетки 20 мг+10 мг, 40 мг+10 мг и 80 мг+10 мг.

По 10 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ/Аклар® и фольги алюминиевой.

По 1, 2, 3, 5 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

119308

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Производитель

Произведено:

Мерк Шарп и Доум Лимитед, Соединенное Королевство

Merck Sharp & Dohme Limited, United Kingdom

Shotton Lane, Cramlington, Northumberland NE23 3JU, United Kingdom

или

МСД Интернэшнл ГмбХ (Сингапур Бранч), Сингапур

MSD International GmbH (Singapore Branch), Singapore

21 Tuas South Avenue 6, Singapore 637766

Выпускающий контроль качества:

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands

Претензии потребителей направлять по адресу

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1

г. Москва, Россия, 119021

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

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

МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0000000001 ФГБУ НЦЭСМП

119308