ЛСР-008640/08 от 14.06.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Инеджи®

торговое наименование лекарственного препарата

симвастатин + эзетимиб

международное непатентованное или группировочное наименование

таблетки, 20 мг + 10 мг, 40 мг + 10 мг, 80 мг + 10 мг

лекарственная форма, дозировка

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

наименование производителя, страна

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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*	**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*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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. *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	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. *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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	***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,	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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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 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.	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 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	***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.	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 крови и лимфатической системы:* тромбоцитопения, анемия.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нарушение аппетита.	*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*: нарушение аппетита.
Нарушения психики: депрессия.	*Нарушения психики:* депрессия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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, плоский лишай, 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	*Нарушения со стороны нервной системы:* периферическая нейропатия, обострение генерализованной миастении (Myasthenia gravis) (см. Особые указания, *Обострение генерализованной миастении (Myasthenia gravis) / глазной миастении*). *Нарушения со стороны органа зрения:* обострение глазной миастении (см. Особые указания, *Обострение генерализованной миастении (Myasthenia gravis) / глазной миастении*). *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, плоский лишай, крапивница, анафилаксия, ангионевротический отек, мультиформная эритема. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* судороги мышц, миопатия/рабдомиолиз (см. Особые указания).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 синдром гиперчувствительности, который проявлялся ангионевротическим отеком, волчаночноподобным синдромом, ревматической полимиалгией, дерматомиозитом, васкулитом, тромбоцитопенией, эозинофилией, увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), артритом, артралгиями,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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 концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак при приеме статинов, включая симвастатин.	«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 концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак при приеме статинов, включая симвастатин.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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.	**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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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. 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	**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. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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).	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	**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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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:	**Поскольку препарат Инеджи® содержит симвастатин, риск развития миопатии/рабдомиолиза увеличивается при одновременном применении препарата Инеджи® со следующими лекарственными средствами:**
Противопоказанные комбинации лекарственных средств	*Противопоказанные комбинации лекарственных средств*
• *Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4.* Сопутствующая терапия мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 в терапевтических дозах **(например, итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, ингибиторами протеазы ВИЧ, боцепревиром, телапревиром,**	• *Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4.* Сопутствующая терапия мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 в терапевтических дозах **(например, итраконазолом, кетоконазолом, позаконазолом, вориконазолом, эритромицином, кларитромицином, телитромицином, ингибиторами протеазы ВИЧ, боцепревиром, телапревиром,**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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).	**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).	• *Гемфиброзил, циклоспорин или даназол.* Одновременное применение этих лекарственных средств с препаратом Инеджи® противопоказано (см. Противопоказания; Взаимодействие с другими лекарственными средствами).
Другие лекарственные средства	*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	• *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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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).	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).	• *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).	• *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,**	• *Блокаторы «медленных» кальциевых каналов.* **Верапамил, дилтиазем или амлодипин: у пациентов,**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
принимающих верапамил или дилтиазем, доза препарата Инеджи® не должна превышать 20 мг+10 мг в сутки (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).	**принимающих верапамил или дилтиазем, доза 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).	• *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®.	• *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	• *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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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).	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	• *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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
медицинским наблюдением. • *Никотиновая кислота (в липидснижающих дозах — не менее 1 г/сут).* При одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (не менее 1 г/сут) описаны случаи развития миопатии/рабдомиолиза. В 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 липидснижающих дозах (не менее 1 г/сут). Таким образом, преимущество одновременного применения симвастатина с никотиновой кислотой в липидснижающих 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	медицинским наблюдением. • *Никотиновая кислота (в липидснижающих дозах — не менее 1 г/сут).* При одновременном применении симвастатина и никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (не менее 1 г/сут) описаны случаи развития миопатии/рабдомиолиза. В 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 липидснижающих дозах (не менее 1 г/сут). Таким образом, преимущество одновременного применения симвастатина с никотиновой кислотой в липидснижающих 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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).	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	• *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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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). ***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).	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). ***Обострение генерализованной миастении (Myasthenia gravis) / глазной миастении*** Статины могут в редких случаях усугублять состояние у пациентов с генерализованной миастенией (Myasthenia gravis) или глазной миастенией (см. Побочное действие). Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с этими состояниями. ***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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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,	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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® 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–	«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® противопоказано. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, и/или пациентов с нарушением функции печени препарат Инеджи® следует применять с особой осторожностью. Активное заболевание печени или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.06.2023 № 10898
(Входящий МЗ №4243968)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

Специалист по работе с регуляторными органами и фармакобезопасности ООО «Органон» Д.С. Дворяк