ЛСР-008640/08 от 25.10.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

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 № 4

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* Нечастые: нарушения сна. *Нарушения со стороны нервной системы*	**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*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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 (аланинамино-трансферазы (АЛТ) и/или аспарагинами-нотрансферазы (АСТ)), повышение активности креатинфосфокиназы (КФК). Нечастые: повышение концентрации билирубина в крови, повышение концентрации мочевой кислоты в крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, увеличение между-народного нормализованного отношения (МНО), протеинурия, снижение массы тела. По данным контролируемых исследований у пациентов при приеме препарата Инеджи®	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 (аланинамино-трансферазы (АЛТ) и/или аспарагинами-нотрансферазы (АСТ)), повышение активности креатинфосфокиназы (КФК). Нечастые: повышение концентрации билирубина в крови, повышение концентрации мочевой кислоты в крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, увеличение между-народного нормализованного отношения (МНО), протеинурия, снижение массы тела. По данным контролируемых исследований у пациентов при приеме препарата Инеджи®

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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 отеки. *Лабораторные и инструментальные данные* Частые: повышение активности АЛТ и/или АСТ. Нечастые: повышение концентрации	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 отеки. *Лабораторные и инструментальные данные* Частые: повышение активности АЛТ и/или АСТ. Нечастые: повышение концентрации

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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, 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%	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%

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
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 нервной системы:* периферическая нейропатия, генерализованная миастения (Myasthenia gravis) (см. Особые указания, *Генерализованная миастения (Myasthenia gravis) / глазная миастения*).
Нарушения со стороны органа зрения: обострение глазной миастении (см. Особые указания, *Обострение генерализованной миастении (Myasthenia gravis) / глазной*	*Нарушения со стороны органа зрения:* глазная миастения (см. Особые указания, *Генерализованная миастения (Myasthenia gravis) / глазная миастения*).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
миастении).	
Нарушения со стороны сосудов: «приливы» крови к коже лица, повышение артериального давления.	*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 дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* кашель, интерстициальное заболевание легких.
Нарушения со стороны пищеварительной системы: запор, панкреатит, гастрит.	*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 печени и желчевыводящих путей:* гепатит/желтуха, фатальная и нефатальная печеночная недостаточность, холелитиаз, холецистит, лекарственное поражение печени (ЛПП).
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 кожи и подкожных тканей:* алопеция, реакции повышенной чувствительности, в том числе кожная сыпь, плоский лишай, крапивница, анафилаксия, ангионевротический отек, тяжёлые кожные побочные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), лекарственно-индуцированную сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) и многоформную эритему.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: судороги мышц, миопатия/рабдомиолиз (см. Особые указания).	*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* судороги мышц, миопатия/рабдомиолиз (см. Особые указания).
Были получены очень редкие (<1/10000) сообщения о развитии иммуно-опосредованной 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	Были получены очень редкие (<1/10000) сообщения о развитии иммуно-опосредованной некротизирующей миопатии (аутоиммунной миопатии), обусловленной приемом ингибиторов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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 применением статинов. Данные когнитивные нарушения были зарегистрированы при приеме всех статинов. Сообщения в целом были	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, 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 —

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
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	**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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	**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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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 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 взаимо-действовать с препаратом Инеджи®, необходимо снизить дозу препарата	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 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 взаимо-действовать с препаратом Инеджи®, необходимо снизить дозу препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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. 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	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. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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, 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	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, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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).	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, принимающих верапамил или дилтиазем, 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 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	• *Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4.* При одновременном применении лекарственных средств, обладающих умеренной ингибирующей

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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®.	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).	• *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	• *Фузидовая кислота.* Одновременное применение фузидовой кислоты и препарата Инеджи® может повысить риск развития миопатии (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Не рекомендуется одновременное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 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	• *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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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**	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**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
китайской национальности, чем у пациентов других национальностей (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).	**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).	• *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).	• *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	***Генерализованная миастения (Myasthenia gravis) / глазная миастения***
Статины могут в редких случаях усугублять состояние у пациентов с генерализованной миастенией (Myasthenia gravis) или глазной миастенией (см. Побочное действие). Препарат следует применять с	В некоторых случаях статины вызывали возникновение или обострение ранее существовавшей генерализованной миастении (Myasthenia gravis) или глазной миастении (см. Побочное действие). В

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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 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	случае возникновения этих состояний препарат следует отменить. Известны случаи рецидивов этих состояний при повторном приеме того же или других статинов. ***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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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	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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
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 (7–9 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	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 (7–9 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 23.10.2023 № 21127
(Входящий МЗ №4259668)

Старая редакция	Новая редакция
дозе 80 мг/сут, пациенты в возрасте старше 65 лет имели повышенный риск развития миопатии по сравнению с пациентами младше 65 лет.	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

