

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ІНЕДЖІ (INEGY®)

Склад:

діючі речовини:

1 таблетка містить езетимібу 10 мг та симвастатину 10 мг;

1 таблетка містить езетимібу 10 мг та симвастатину 20 мг;

1 таблетка містить езетимібу 10 мг та симвастатину 40 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілметилцелюлоза, натрію кроскармелоза, кислоти лимонної моногідрат, бутилгідроксіанізол (Е 320), пропілгалат, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби, комбінації. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази в комбінації з іншими гіполіпідемічними засобами. Код АТС С10В А02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Первинна гіперхолестеринемія.

Як допоміжна терапія до дієти у пацієнтів із первинною (гетерозиготною сімейною та несімейною) гіперхолестеринемією або змішаною гіперліпідемією, коли є доцільним застосування комбінованого лікарського засобу:

- для пацієнтів, які не досягли належного результату при лікуванні тільки статинами
- для пацієнтів, які вже лікувалися статинами та езетимібом.

Для зниження частоти виникнення серцево-судинних ускладнень у хворих з ІХС та високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія (ГоСГ).

Як допоміжна терапія до дієти у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією. Пацієнти можуть також отримувати додаткове лікування (наприклад аферез ЛПНЩ).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату.
- Захворювання печінки у стадії загострення або нез'ясоване тривале підвищення рівня сироваткових трансаміназ.
- Одночасне застосування сильнодіючих інгібіторів ізоферменту СУР3А4 (наприклад ітраконазолу, кетоконазолу, посаконазолу, воріконазолу, еритроміцину, кларитроміцину, телітроміцину, інгібіторів ВІЛ-протеази (наприклад нелфінавіру), боцепревіру, талапревіру та нефазодону).
- Одночасне застосування гемфіброзилу, циклоспорину або даназолу.
- Період вагітності або годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Первинна гіперхолестеринемія.

До початку терапії препаратом пацієнтів слід перевести на стандартну холестеринознижувальну дієту, якої вони повинні дотримуватися протягом усього курсу лікування. Дозу препарату підбирають індивідуально з огляду на початковий рівень ХС ЛПНЩ, мети лікування та клінічної відповіді хворого на терапію, що проводиться. Інеджі приймають 1 раз на добу, увечері, незалежно від прийому їжі. Діапазон дозування становить від 10/10 до 10/40 мг на добу. Зазвичай початкова терапевтична доза становить 10/20 мг на добу або 10/40 мг на добу. Після початку лікування або на етапі підбору дози Інеджі рівень ліпідів крові слід контролювати з інтервалом не менше 4 тижнів та при необхідності проводити корекцію дози.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія (ГоСГ).

Рекомендована початкова доза Інеджі – 10/40 мг на добу (увечері). Інеджі слід застосовувати як допоміжний лікувальний засіб до іншої холестеринознижувальної терапії (наприклад, аферез ЛПНЩ) або як терапію при недоступності такого лікування.

Застосування з іншими лікарськими засобами.

Інеджі застосовують не пізніше ніж за 2 години до або не раніше ніж через 4 години після прийому секвестрантів жовчних кислот. Для пацієнтів, які застосовують аміодарон, амлодипін, верапаміл, або дилтіазем, або гіполіпідемічні дози ніацину, доза Інеджі не повинна перевищувати 10/20 мг на добу (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку. Пацієнти літнього віку не потребують корекції дози.

Діти. На початку лікування необхідний нагляд спеціаліста.

Діти віком від 10 років (пубертатний стан: у хлопчиків – стадія Ганнера II та вище, дівчатка – не менше ніж через рік після менархе): клінічний досвід застосування дітям віком від 10 до 17 років обмежений.

Рекомендована початкова доза 10/10 мг один раз на добу. Рекомендований діапазон доз – від 10/10 до 10/40 мг на добу.

Діти віком до 10 років: застосування Інеджі дітям віком до 10 років не рекомендується через недостатність даних з безпеки та ефективності.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Для пацієнтів із печінковою недостатністю легкого ступеня (5-6 балів за шкалою Чайлд-П'ю) корекція дози не потрібна. Інеджі не рекомендований пацієнтам із помірною (7-9 балів за шкалою Чайлд-П'ю) або тяжкою (більше 9 балів за шкалою Чайлд-П'ю) печінковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого ступеня тяжкості коректування дози не потрібне (швидкість клубочкової фільтрації ≥ 60 мл/хв/1,73 м²). Для пацієнтів із хронічною хворобою нирок та швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 60 мл/хв/1,73 м² рекомендована доза Інеджі становить 10/20 мг один раз на добу у вечірній час. Більш високі дози слід застосовувати обережно.

Побічні реакції.

Безпека Інеджі (або одночасного прийому езетимібу та симвастатину, еквівалентного прийому Інеджі) оцінювалася в ході клінічних досліджень за участю 12000 пацієнтів.

Частота виникнення побічних ефектів класифікується таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$) та дуже рідко ($< 1/10000$), включаючи окремі повідомлення. Нижче зазначені побічні реакції спостерігалися у пацієнтів, які лікувалися Інеджі (2404), та виникали частіше, ніж у групі плацебо ($n=1340$).

Побічні реакції, що спостерігалися при лікуванні Інеджі, та виникали частіше, ніж у групі плацебо.

Дані лабораторних досліджень: часто – підвищення АлАТ та/або АсАТ; підвищення креатинфосфокінази у сироватці крові; нечасто – підвищення білірубіну в сироватці крові; підвищення сечової кислоти в крові; підвищення гама-глутамілтрансферази; підвищене міжнародне нормалізоване відношення наявності протеїну в сечі, зменшення маси тіла.

Порушення з боку нервової системи: нечасто – запаморочення; головний біль.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: нечасто – біль або дискомфорт у животі; біль у верхній частині живота; розлади травлення; метеоризм; нудота; блювання.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто – свербіж; висипання.

Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини: нечасто – артралгія; м'язові спазми; міастенія; дискомфорт у кістково-м'язовій системі; біль у шиї; біль у кінцівках.

Психічні порушення: нечасто – порушення сну.

Загальні порушення: нечасто – астенія; підвищена втомлюваність; нездужання; периферичні набряки.

Нижче зазначені побічні реакції спостерігалися у пацієнтів, які лікувалися Інеджі (9595), та виникали частіше, ніж у групі монотерапії статинами (n=8883).

Дані лабораторних досліджень: часто – підвищення АлАТ та/або АсАТ; нечасто – підвищення креатинфосфокінази у сироватці крові; підвищення білірубіну в сироватці крові; підвищення гама-глутамілтрансферази.

Порушення з боку нервової системи: нечасто – парестезія; головний біль.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: нечасто – здуття живота; діарея; сухість у роті; диспепсія; метеоризм; гастроєзофагеальний рефлекс; блювання.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто – свербіж; висипання, кропив'янка.

Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини: часто – міалгія; нечасто – артралгія; біль у спині; м'язові спазми; міастенія; біль у кістково-м'язовій системі; біль у кінцівках.

Психічні порушення: нечасто – порушення сну.

Загальні порушення: нечасто – астенія; біль у грудях; підвищена втомлюваність; периферичні набряки.

Діти (віком від 10 до 17 років)

Під час дослідження за участю пацієнтів віком від 10 до 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (N=248) підвищення АлАТ та/або АсАТ (у 3 рази та більше від верхньої межі норми) спостерігалися у 3 % (4 хворих) у групі езетимібу/симвастатину порівнянно з 2 % (2 хворих) у групі монотерапії симвастатином; ці показники становили відповідно 2 % (2 хворих) і 0 % стосовно підвищення креатинфосфокінази (КФК) (≥ 10 разів від верхньої межі норми).

Про випадки міопатії не повідомлялося.

Пацієнти з хронічною нирковою недостатністю.

Під час дослідження SHARP за участю понад 9000 пацієнтів, які отримували 10/20 мг Інеджі на добу (n=4650) або плацебо (n=4620), профілі безпеки були в середньому порівнянні протягом періоду спостереження 4,9 року. У ході цього дослідження фіксувалися тільки серйозні небажані явища та припинення лікування через будь-які небажані явища. Кількості припинень лікування через небажані явища були порівнянними (10,4 % у пацієнтів, які отримували Інеджі, 9,8 % у пацієнтів, які отримували плацебо). Кількість випадків міопатії/рабдоміолізу становила 0,2 % у пацієнтів, які отримували Інеджі, і 0,1% у пацієнтів, які отримували плацебо. Послідовне підвищення рівнів трансаміназ (у 3 рази та більше від верхньої межі норми) відбулося у 0,7 % пацієнтів, які отримували Інеджі порівнянно з 0,6 % пацієнтів, які отримували плацебо. У ході дослідження не було статистично значущих збільшень частоти заздалегідь обумовлених небажаних явищ, у тому числі раку (9,4 % для Інеджі, 9,5 % для плацебо), гепатиту, холецистектомії або ускладнень жовчнокам'яної хвороби чи панкреатиту.

Дані лабораторних досліджень.

Під час клінічних досліджень виявлено клінічно значуще підвищення сироваткових трансаміназ (АЛТ та /або АСТ – у 3 рази і більше від верхньої межі норми) у 1,7 % пацієнтів, які приймали Інеджі. Подібне підвищення зазвичай було безсимптомне, не пов'язане з холестазом, а показники поверталися до вихідного рівня після відміни терапії або при продовженні лікування. У 0,2 % пацієнтів, які приймали Інеджі, спостерігалось клінічно значуще підвищення КФК (≥ 10 разів від верхньої межі норми).

Досвід постмаркетингового застосування.

Нижчезазначені додаткові побічні реакції були зареєстровані при застосуванні Інеджі або одного з компонентів препарату.

Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи: тромбоцитопенія; анемія

Порушення з боку нервової системи: периферична невропатія; погіршення пам'яті

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: кашель; диспное; інтерстиціальна легенева хвороба

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: запор; панкреатит; гастрит.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: алопеція; ексудативна мультиформна еритема; реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янку, анафілаксію, ангіоедему

Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини: м'язові спазми; міопатія* (в тому числі міозит); рабдоміоліз з гострою нирковою недостатністю або без неї; тендінопатія, іноді ускладнена переломом.

* У ході клінічного дослідження міопатія частіше виникала у пацієнтів, які лікувалися симвастатином у дозуванні 80 мг на добу, порівнянно з пацієнтами, які приймали 20 мг на добу (1 % та 0,02 % відповідно).

Порушення з боку обміну речовин та харчування: зниження апетиту.

Порушення з боку судин: припливи крові; артеріальна гіпертензія.

Загальні порушення: біль.

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів: гепатит/жовтяниця; печінкова недостатність; холецистит.

Порушення з боку статевих органів: еректильна дисфункція.

Психічні порушення: депресія, безсоння.

Рідко повідомлялося про виражений *синдром гіперчутливості*, який включав деякі з таких особливостей: ангіоедема, вовчакоподібний синдром, ревматична поліміалгія, дерматоміозит, васкуліт, тромбоцитопенія, еозинофілія, підвищена ШОЕ, артрит і артралгія, кропив'янка, реакції фоточутливості, гарячка, припливи, задишка та нездужання.

Дані лабораторних досліджень: підвищення лужної фосфатази; зміни показників функцій печінки.

Статини, включаючи симвастатин, підвищують рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) та рівень глюкози в крові.

Рідко повідомлялося про появу когнітивних порушень (втрата пам'яті, забудькуватість, амнезія, погіршення пам'яті, сплутаність свідомості), що пов'язані з прийомом статинів, включаючи симвастатин. Такі порушення зазвичай несерйозні, оборотні після припинення застосування статинів зі змінністю виникнення симптомів у часі (від 1 дня до років) і зникненням симптомів (в середньому за 3 тижні).

Повідомлялося про додаткові побічні ефекти при застосуванні статинів:

- порушення сну, в тому числі кошмарні сновидіння;
- статева дисфункція;
- цукровий діабет: частота виникнення залежить від наявності факторів ризику (рівень глюкози в крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л, індекс маси тіла ≥ 30 кг/м² підвищений рівень тригліцеридів, підвищений артеріальний тиск).

Передозування.

Інеджі. Специфічного лікування передозування не існує. У випадку передозування рекомендується проводити симптоматичне і підтримуюче лікування.

Езетиміб. Езетиміб добре переносився під час клінічних досліджень за участю 15 здорових добровольців, які приймали езетиміб у дозі 50 мг на добу до 14 днів, та 18 пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією, які приймали езетиміб у дозі 40 мг на добу до 56 днів.

Повідомлялося про декілька випадків передозування, у більшості випадків передозування не спричинило небажаних явищ. Небажані явища, які спостерігалися, не були серйозними.

Симвастатин. Повідомлялося про декілька випадків передозування, максимальна прийнята доза становила 3,6 г. Усі пацієнти одужали без ускладнень.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Інеджі протипоказаний у період вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Клінічні дані щодо застосування Інеджі під час вагітності відсутні.

Період годування груддю.

Невідомо, чи виділяються активні компоненти Інеджі в грудне молоко, тому жінкам, які годують груддю, застосування Інеджі протипоказано.

Діти.

Клінічний досвід застосування Інеджі дітям віком від 10 до 17 років обмежений (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Безпека та ефективність застосування Інеджі дітям віком до 10 років не встановлені, тому препарат не рекомендується для застосування цій категорії пацієнтів.

Особливості застосування.

Міопатія/рабдоміоліз.

У постмаркетинговому дослідженні повідомлялося про випадки міопатії та рабдоміолізу при застосуванні езетимібу. Більшість пацієнтів, в яких розвинувся рабдоміоліз, приймали статини одночасно з езетимібом. Однак про випадки рабдоміолізу повідомлялося дуже рідко при монотерапії езетимібом і дуже рідко у випадку застосування езетимібу з іншими засобами, з якими пов'язаний ризик виникнення рабдоміолізу.

Симвастатин, подібно до інших інгібіторів ГМГ-(гідроксиметилглутарил)-КоА-редуктази, іноді може спричиняти міопатію, що проявляється болем у м'язах, слабкістю або млявістю та підвищенням рівня креатинкінази у 10 або більше разів від верхньої межі норми (ВМН) іноді міопатія набуває форму рабдоміолізу з або без гострої ниркової недостатності внаслідок міоглобінурії, та дуже рідко – з летальним наслідком. Ризик розвитку міопатії підвищується при високих рівнях ГМГ-КоА-редуктазної інгібіторної активності плазми. Як і з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу

залежить від дози симвастатину. За даними клінічних досліджень, з 41,413 пацієнтів, що лікувалися симвастатином, 24,747 (приблизно 60 %) спостерігалися протягом 4 років і випадки міопатії були зафіксовані у 0,03 %, 0,08 % та 0,61 % для доз 20, 40 та 80 мг/добу, відповідно. Під час досліджень за станом пацієнтів велося ретельне спостереження і взаємодіючі лікарські препарати були виключені.

У ході клінічних досліджень за участю пацієнтів з інфарктом міокарда в анамнезі, які приймали симвастатин у дозуванні 80 мг/добу (середня тривалість спостереження 6,7 року), випадки міопатії становили приблизно 1 % порівняно з 0,02 % для пацієнтів, які приймали 20 мг/добу. Приблизно половина цих випадків міопатії виникла під час першого року лікування. Кількість випадків міопатії під час кожного наступного року лікування становила приблизно 0,1%. У ході клінічних досліджень за участю понад 9000 пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які були рандомізовані для отримання Інеджі 10/20 мг на добу (n=4650) або плацебо (n=4620) (середній період спостереження 4,9 року), кількість випадків міопатії становила 0,2 % для Інеджі та 0,1 % для плацебо.

Знижена функція білків-переносників

При зниженій функції печінкових білків-переносників з сімейства OATP може збільшуватися системна експозиція симвастатинової кислоти і підвищуватися ризик міопатії та рабдоміолізу.

У пацієнтів, які несуть алель гену SLCO1B1 (c.521T>C), що кодує менш активний білок OATP1B1, відзначається збільшена системна експозиція симвастатинової кислоти і підвищений ризик міопатії. Без прив'язки до генетичного тестування ризик розвитку міопатії, пов'язаної з високими дозами (80 мг) симвастатину, становить, в цілому, приблизно 1 %. Результати дослідження SEARCH показують, що гомозиготні носії алелі С (яких позначають як CC), які приймають симвастатин у дозі 80 мг, мають 15 %-й ризик розвитку міопатії протягом року, тоді як ризик у гетерозиготних носіїв алелі С (СТ) становить 1,5 %. Відповідний показник ризику у пацієнтів з найбільш розповсюдженим генотипом (ТТ) становить 0,3 % (див. розділ 5.2). Подібне специфічне генотипування не розповсюджене у клінічній практиці. За можливості, перш ніж призначати симвастатин в дозі 80 мг окремим пацієнтам, слід вважати доцільним проведення у них генотипування на наявність алелі С в рамках оцінки співвідношення користь-ризик, і уникати призначення високих доз тим, хто виявиться носієм генотипу CC. Однак відсутність цього гену за результатами генотипування не виключає можливості розвитку міопатії у цих пацієнтів.

Вимірювання рівня креатинкінази.

Рівень креатинкінази (КК) не слід вимірювати після інтенсивного фізичного навантаження або при наявності будь-яких ймовірних альтернативних причин підвищення КК, які ускладнюють інтерпретацію отриманих значень. Якщо рівні КК значно підвищені на вихідному рівні (перевищують ВМН більше ніж у 5 разів), необхідно виконати повторне вимірювання через 5-7 днів для підтвердження результатів.

Перед початком лікування.

Усіх пацієнтів, які починають лікування Інеджі або для яких дозу Інеджі підвищують, повинні потрібно проінформувати про ризик виникнення міопатії та необхідність термінового повідомлення про появу болю у м'язах, млявості та слабкості неясної етіології.

З обережністю слід застосовувати у пацієнтах з факторами схильності до рабдоміолізу. Для визначення відносного вихідного значення необхідно виміряти рівень КК перед початком лікування у таких ситуаціях:

- літній вік (понад 65 років);
- жіноча стать;
- ниркова недостатність;
- неконтрольований гіпотиреоз;
- індивідуальні або спадкові сімейні м'язові порушення в анамнезі;
- м'язова токсичність, спричинена статинами або фібратами, в анамнезі;
- зловживання алкоголем.

У таких ситуаціях необхідно враховувати можливу користь від лікування, рекомендується також клінічне спостереження. Якщо пацієнт до цього мав порушення з боку м'язів при лікуванні фібратом або статином, терапію статиновмісним засобом (таким як Інеджі) необхідно призначати обережно. Якщо рівні КК значно підвищуються порівняно з вихідним рівнем (більше ніж у 5 разів вище ВМН), лікування не починають.

Під час лікування.

Якщо під час лікування Інеджі у пацієнта з'являється біль у м'язах, слабкість або судоми, необхідно вимірювати рівні КК. Якщо ці рівні будуть значно підвищеними (більше ніж у 5 разів вищими за ВМН),

лікування необхідно припинити. Якщо м'язові симптоми будуть серйозними і спричинять дискомфорт, лікування припиняють навіть при рівнях КК, менших, ніж п'ятиразове значення ВМН. Якщо міопатія допускається з будь-якої іншої причини, лікування необхідно припинити. Якщо симптоми проходять і рівні КК повертаються до нормальних, можна почати лікування малими дозами Інеджі або ввести новий статин-вмісний засіб за умови ретельного спостереження. Високий ступінь міопатії спостерігався у пацієнтів, переведених на дозу симвастатину 80 мг. Рекомендуються періодичні вимірювання рівнів КК, оскільки це може виявити субклінічні форми міопатії. Однак гарантії, що такий моніторинг попередить появу міопатії, немає. Терапію Інеджі необхідно тимчасово припинити за кілька днів до проведення великих оперативних втручань та у ранній післяопераційний період.

Засоби зменшення ризику виникнення міопатії, спричиненої взаємодією лікарських препаратів.

Ризик виникнення міопатії та рабдоміолізу значно підвищується при одночасному прийомі Інеджі та сильнодіючих інгібіторів СYP3A4 (таких як ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, воріконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавір), боцепревір, телапревір, нефазодон, а також циклоспорин, даназол та гемфіброзил. Застосування цих лікарських засобів одночасно з Інеджі протипоказано.

Через присутність в Інеджі такого компонента, як симвастатин, ризик виникнення міопатії та рабдоміолізу також підвищується при одночасному застосуванні інших фібратів, гіполіпідемічних доз (більше на добу) ніацину або при одночасному застосуванні аміодарону, амлодипіну, верапамілу або дилтіазему з певними дозами Інеджі. Ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз, при одночасному застосуванні з фуридовою кислотою збільшується Інеджі.

Отже, щодо інгібіторів СYP3A4, застосування Інеджі одночасно з ітраконазолом, кетоконазолом, посаконазолом, воріконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавіром), боцепревіром, телапревіром, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином і нефазодоном протипоказано. Якщо короткотермінове лікування сильнодіючими інгібіторів СYP3A4 неминуче, терапію Інеджі слід припинити протягом курсу лікування. Крім того, необхідно дотримуватися обережності при комбінуванні Інеджі з деякими іншими, менш сильними інгібіторами СYP3A4: флуконазолом, верапамілом, дилтіаземом. Слід уникати одночасного споживання грейпфрутового соку та Інеджі.

Спільного використання Інеджі в дозах, що перевищують 10/20 мг на добу, з гіполіпідемічними дозами (більше 1 г на добу) ніацину слід уникати, окрім випадків, якщо очікуваний клінічний ефект переважатиме підвищений ризик розвитку міопатії.

Рідкісні випадки розвитку міопатії/рабдоміолізу були пов'язані з одночасним прийомом ГМГ-КоА-редуктази та ліпідонормалізуючої дози (більше 1 г на добу) ніацину (нікотинової кислоти), кожен з цих засобів може призвести до міопатії при введенні поодиночі.

При призначенні комбінованої терапії симвастатином та ліпідонормалізуючою дозою (більше 1 г на добу) ніацину (нікотинової кислоти) лікарі повинні оцінити потенційну користь та ризик і ретельно спостерігати за пацієнтами на випадок появи будь-яких ознак та симптомів болю у м'язах, млявості або слабкості, особливо упродовж перших місяців терапії та в разі підвищення дози будь-якого лікарського засобу.

Необхідно уникати комбінованого застосування Інеджі в дозах вище 10/20 мг на добу разом з аміодароном, амлодипіном, верапамілом або дилтіаземом. Пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, позначені як помірні інгібітори СYP3A4, в терапевтичних дозах одночасно з Інеджі, особливо у великих дозах, можуть мати підвищений ризик виникнення міопатії.

Безпека та ефективність одночасного застосування Інеджі та фібратів не досліджувалися. Існує великий ризик виникнення міопатії при застосуванні симвастатину разом з фібратами (особливо з гемфіброзилом). Тому одночасне застосування Інеджі та гемфіброзилу протипоказане, а одночасне застосування з іншими фібратами не рекомендується.

Пацієнти, які приймають фуридову кислоту та Інеджі, потребують ретельного спостереження. Можна розглянути можливість тимчасового припинення лікування Інеджі.

Печінкові ферменти.

Під час контрольованих клінічних випробувань у пацієнтів, які застосовували симвастатин та езетиміб, спостерігалася підвищення активності сироваткових трансаміназ (у 3 рази та більше від ВМН) (див. розділ «Побічні реакції»). У контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні за участю більше 9000 пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, які приймали препарат в дозі 10 мг/20 мг щоденно (n=4650) або плацебо (n=4620) (середній період спостереження 4,9 року) частота випадку послідовного

підвищення трансаміназ (у 3 рази та більше від ВМН) становила 0,7 % для Інеджі та 0,6 % для плацебо (див. розділ «Побічні реакції»). Рекомендується проведення функціональних печінкових проб перед початком терапії Інеджі та, за клінічними показаннями, протягом лікування. Слід приділити особливу увагу пацієнтам, в яких виявлений підвищений рівень трансаміназ сироватки. Таким пацієнтам слід негайно повторити аналіз і в подальшому проводити його частіше. Якщо рівень трансаміназ продовжує зростати, а саме, якщо він перевищує ВМН у 3 рази і більше та не змінюється, препарат необхідно відмінити. Необхідно звернути увагу на те, що АЛТ може виділятися м'язами, однак підвищення рівня АЛТ та креатинінази може свідчити про міопатію (див. *Міопатія/рабдоміоліз*).

У постмаркетингових дослідженнях рідко повідомлялось про печінкову недостатність у пацієнтів, що приймали статини, включаючи симвастатин. Якщо під час лікування виникали серйозні ушкодження печінки з клінічними симптомами та/або гіпербілірубінемія або жовтяниця, слід негайно припинити лікування препаратом. Якщо інших причин виникнення ушкодження печінки не виявлено, прийом препарату не поновлювати.

Інеджі з обережністю застосовують пацієнтам, які вживають алкоголь у значних кількостях та/або мають захворювання печінки в анамнезі. За захворювання печінки у стадії загострення або тривале підвищення з нез'ясованих причин рівня сироваткових трансаміназ є протипоказанням до застосування Інеджі.

Печінкова недостатність. Оскільки ефекти підвищеного вмісту езетимібу в пацієнтів із печінковою недостатністю помірного або тяжкого ступеня невідомі, езетиміб не рекомендований для застосування цієї категорії пацієнтів

Цукровий діабет. Деякі дані свідчать про те, що клас статинів може підвищувати рівень глюкози плазми крові і в деяких пацієнтів, з високим ризиком розвитку діабету, може спричинити рівень гіперглікемії, що вимагає призначення цукрознижувальних препаратів. Однак, зниження кардіоваскулярного ризику переважає ризик виникнення гіперглікемії і таким чином збільшення рівня глюкози плазми крові не може бути причиною припинення лікування статинами. Пацієнтам з факторами ризику (рівень глюкози плазми крові натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л, індекс маси тіла ≥ 30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, підвищений артеріальний тиск) необхідний контроль клінічних та біохімічних показників відповідно до національних стандартів медичної допомоги.

Діти віком від 10 до 17 років.

Ефективність та безпека езетимібу, що вводився одночасно з симвастатином, пацієнтам віком від 10 до 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, оцінювалися в контрольованих клінічних дослідженнях за участю хлопчиків (стадія Таннера II або вище) та дівчаток (не менше ніж через рік після менархе). Під час цього обмеженого контрольованого дослідження взагалі не спостерігалось жодного помітного впливу на ріст і статеве дозрівання хлопчиків або дівчаток підліткового віку або жодної дії на тривалість менструального циклу у дівчаток. Однак дія езетимібу на ріст та статеве дозрівання упродовж періоду лікування більше 33 тижнів не вивчалася. Безпека та ефективність езетимібу, що вводився одночасно з симвастатином у дозуванні більше 40 мг на добу, у пацієнтів віком від 10 до 17 років не вивчалися. Езетиміб не вивчався у пацієнтів віком до 10 років або у дівчаток до перших місячних. Довгострокова ефективність терапії езетимібом у пацієнтів віком до 17 років для зниження захворюваності та смертності в зрілому віці не досліджувалася.

Фібрати.

Безпека та ефективність застосування Інеджі з фібратами не досліджувалися *Антикоагулянти.*

Якщо Інеджі застосовується на тлі прийому варфарину або іншого кумаринового антикоагулянта, або флуїндіону, слід належним чином моніторувати Міжнародний Нормалізований Індекс (МНІ).

Інтерстиціальна легенева хвороба.

Повідомлялося про випадки інтерстиціальної легеневої хвороби, спричинені деякими статинами, включаючи симвастатин, особливо при тривалій терапії. Симптоми прояву можуть включати диспное, непродуктивний кашель і погіршення загального стану здоров'я (підвищена втомлюваність, втрата маси тіла, висока температура тіла). Якщо є підозри на те, що у пацієнта розвинулася інтерстиціальна хвороба легенів, терапію Інеджі слід припинити.

Допоміжні речовини.

Пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, вродженою недостатністю лактази або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози не повинні застосовувати цей лікарський препарат.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Досліджень щодо впливу на здатність керувати автотранспортом або працювати з технікою не проводилося. Але деякі побічні ефекти, про які повідомлялося при застосуванні Інеджі, можуть впливати на здатність деяких пацієнтів керувати автотранспортом або іншими механізмами. Індивідуальна відповідь на прийом Інеджі може бути різною.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічна взаємодія.

Взаємодія з гіполіпідемічними лікарськими препаратами, які можуть спричинити міопатію при монотерапії. Ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз, підвищується при одночасному застосуванні симвастатину з фібратами. Крім того, існує фармакокінетична взаємодія симвастатину з гемфіброзілом, що призводить до підвищення концентрації симвастатину в плазмі крові. Рідкісні випадки розвитку міопатії/рабдоміолізу були пов'язані з одночасним застосуванням симвастатину та ліпідонормалізуючих доз ніацину (більше 6 г на добу).

Фібрати можуть збільшувати виділення холестерину в жовч, що призводить до жовчнокам'яної хвороби. У ході доклінічних досліджень на собаках езетиміб збільшував рівень холестерину в міхуровій жовчі. Незважаючи на те, що актуальність цього доклінічного висновку для людини невідома, одночасне застосування Інеджі з фібратами не рекомендується.

Фармакокінетичні взаємодії.

Рекомендації щодо одночасного призначення Інеджі з іншими лікарськими засобами у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення міопатії/рабдоміолізу.

Взаємодіючі засоби	Рекомендації з призначення
Сильнодіючі інгібітори СYP3A4 Ітраконазол, Кетоконазол, Посаконазол, Воріконазол, Еритроміцин, Кларитроміцин, Телітроміцин, Інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад, нельфінавір), Боцепревір, Телапревір, Нефазодон, Циклоспорин, Даназол, Гемфіброзил	Застосування з Інеджі протипоказано
Інші фібрати	Застосування з Інеджі не рекомендується
Аміодарон, Амлодипін, Верапаміл, Дилтіазем Ніацин (більше 1 г на добу)	Доза Інеджі не повинна перевищувати 10/20 мг на добу
Фузидова кислота	Пацієнти потребують ретельного моніторингу. Можливо тимчасове припинення лікування Інеджі
Грейпфрутовий сік	Під час лікування Інеджі слід уникати вживання грейпфрутового соку

Вплив інших лікарських засобів на Інеджі та його складові.

Інеджі.

Ніацин. У ході дослідження за участю 15 дорослих здорових добровольців одночасне застосування Інеджі (10/20 мг на добу упродовж 7 днів) призвело до невеликого підвищення середнього значення АUC ніацину (22 %) та нікотинурової кислоти (19 %). Такі підвищення не мають клінічного значення.

Дослідження взаємодії лікарських засобів з великими дозами симвастатину не проводилися.

Езетиміб.

Антациди. Одночасний прийом антацидів призводить до зниження ступеня абсорбції езетимібу, але не впливає на його біодоступність. Зниження ступеня абсорбції не вважається клінічно значущим.

Холестирамін. При комбінованому застосуванні з холестираміном середнє значення AUC сумарного езетимібу (езетиміб та езетиміб-глюкуронід) зменшувалося приблизно на 55 %. При комбінованому застосуванні Інеджі й холестираміну поступове зниження ЛПНЩ може зменшитися.

Циклоспорин. У ході дослідження за участю 8 пацієнтів після трансплантації нирки з кліренсом креатиніну > 50 мл/хв при стабільній дозі циклоспорину одна доза езетимібу 10 мг призводить до підвищення у 3,4 раза (діапазон становить від 2,3 до 7,9 раза) середньої AUC загального езетимібу порівняно з відповідним показником у контрольній здоровій популяції пацієнтів, які отримували тільки езетиміб, в іншому дослідженні (n=17). У різних дослідженнях пацієнт із трансплантованою ниркою і тяжкою нирковою недостатністю, який отримував циклоспорин та багато інших лікарських засобів, продемонстрував 12-разове збільшення експозиції езетимібу, порівняно з контрольними пацієнтами, які отримували тільки езетиміб. Під час перехресних досліджень у двох періодах за участю 12 здорових добровольців щоденне введення 20 мг езетимібу протягом 8 днів з однією дозою 100 мг циклоспорину на 7-й день призводило до збільшення AUC циклоспорину в середньому на 15 % (діапазон від зменшення на 10 % до збільшення на 51 %), порівняно з відповідним показником при введенні однієї дози 100 мг циклоспорину. Контрольоване дослідження впливу одночасного прийому езетимібу на експозицію циклоспорину у пацієнтів із трансплантованою ниркою не проводилося. Паралельний прийом Інеджі та циклоспорину протипоказаний.

Фібрати. Паралельний прийом фенофібрату або гемфіброзилу підвищує концентрації загального езетимібу приблизно у 1,5-1,7 раза відповідно. Хоча такі підвищення не вважаються клінічно значущими, спільний прийом Інеджі з гемфібромілом протипоказаний, а з іншими фібратами – не рекомендований.

Симвастатин.

Симвастатин є субстратом метаболізму за участю ізоферменту системи цитохрому P450 3A4. Сильні інгібітори цитохрому P450 3A4 підвищують ризик виникнення міопатії та рабдоміолізу внаслідок збільшення інгібуючої дії концентрації ГМГ-КоА-редуктази в плазмі під час терапії симвастатином. Такими інгібіторами є ітраконазол, кетоконазол, посаконазол, воріконазол, еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавір), боцепревір, телапревір та нефазодон. Спільний прийом ітраконазолу призводив до збільшення експозиції симвастатинової кислоти (активний метаболіт бета-гідроксикислоти) більше, ніж у 10 разів. Телітроміцин викликав збільшення експозиції симвастатинової кислоти в 11 разів.

Комбінація з ітраконазолом, кетоконазолом, посаконазолом, воріконазолом, інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад, нелфінавіром), боцепревіром, телапревіром, еритроміцином, кларитроміцином, телітроміцином та нефазодоном протипоказана, як і комбінація з гемфіброзілом, циклоспорином та даназолом. Якщо короткотермінове лікування сильнодіючими інгібіторами CYP 3A4 неможливе, терапію Інеджі необхідно припинити на період усього курсу лікування. Необхідно дотримуватися обережності при комбінуванні Інеджі з менш сильними інгібіторами CYP3A4: флуконазолом, верапамілом або дилтіаземом. Флуконазол. Повідомлялося про рідкісні випадки рабдоміолізу, пов'язані зі спільним прийомом симвастатину та флуконазолу.

Циклоспорин. Ризик розвитку міопатії/рабдоміолізу підвищується при спільному прийомі циклоспорину з Інеджі, тому застосування Інеджі з циклоспорином протипоказане. Хоча цей механізм ще повністю не зрозумілий, циклоспорин спричинив збільшення AUC інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Можливо, збільшення AUC для симвастатинової кислоти частково відбувається через інгібіцію CYP3A4 та/або білка OATP1B1.

Даназол. Ризик появи міопатії та рабдоміолізу підвищується при одночасному прийомі даназолу та Інеджі, тому застосування Інеджі з даназолом протипоказане.

Гемфіброзил. Гемфіброзил збільшує AUC симвастатинової кислоти у 1,9 раза, можливо, внаслідок інгібіції глюкуронування та/або білка OATP1B1. Одночасний прийом з гемфіброзілом протипоказаний.

Аміодарон. Ризик появи міопатії та рабдоміолізу підвищується при одночасному прийомі аміодарону та симвастатину (див. розділ «Особливості застосування»). В ході клінічних досліджень про виникнення міопатії повідомляли 6 % пацієнтів, які отримували 80 мг симвастатину та аміодарон. Таким чином, доза Інеджі не повинна перевищувати 10/20 мг на добу для пацієнтів, які проходять одночасне лікування аміодароном.

Блокатори кальцієвих каналів.

- Верапаміл. Ризик виникнення міопатії та рабдоміолізу збільшується при одночасному прийомі верапамілу та симвастатину в дозі 40 мг або 80 мг. У ході фармакокінетичного дослідження одночасне введення симвастатину та верапамілу призводило до збільшення експозиції симвастатиновою кислотою у 2,3 рази, можливо, частково внаслідок інгібіції СYP3A4. Тому доза Інеджі не повинна перевищувати 10/20 мг на добу для пацієнтів, які проходять одночасне лікування верапамілом.
- Дилтіазем. Ризик виникнення міопатії та рабдоміолізу підвищується при спільному прийомі дилтіазему та симвастатину у дозі 80 мг. У ході фармакокінетичного дослідження одночасне введення симвастатину та дилтіазему призводило до збільшення експозиції симвастатиновою кислотою у 2,7 рази, можливо, внаслідок інгібіції СYP3A4. Тому доза Інеджі не повинна перевищувати 10/20 мг на добу для пацієнтів, які проходять одночасне лікування дилтіаземом.
- Амлодипін. Пацієнти, які приймають амлодипін спільно з симвастатином, мають підвищений ризик виникнення міопатії. У ході фармакокінетичного дослідження спільний прийом симвастатину та амлодипіну призводив до збільшення експозиції симвастатиновою кислотою у 1,6 рази. Тому доза Інеджі не повинна перевищувати 10/20 мг на добу для пацієнтів, які проходять одночасне лікування амлодипіном. Помірні інгібітори СYP3A4.
Пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, що мають помірну інгібуючу дію на СYP3A4, спільно з Інеджі, особливо у високих дозах, можуть мати підвищений ризик розвитку міопатії.

Інгібітори білка-переносника OATP1B1: Симвастатинова кислота є субстратом білка-переносника OATP1B1. Супутнє призначення лікарських засобів, які відомі як інгібітори білка-переносника OATP1B1, може призводити до збільшення концентрації симвастатинової кислоти у плазмі крові і до підвищення ризику розвитку міопатії.

Фузидова кислота. Ризик виникнення міопатії, включаючи рабдоміоліз, може збільшуватися при спільному прийомі фузидової кислоти та Інеджі (див. розділ «Особливості застосування»). Специфічні шляхи метаболізму фузидової кислоти у печінці невідомі, однак можна припускати взаємодію між фузидовою кислотою та інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, які метаболізуються СYP-3A4.

Грейпфрутовий сік. Грейпфрутовий сік є інгібітором цитохрому P450 3A4. Одночасне вживання великих кількостей (більше 1 л на день) грейпфрутового соку та симвастатину призводило до збільшення експозиції симвастатиновою кислотою у 7 разів. Вживання 240 мл грейпфрутового соку вранці та прийом симвастатину ввечері також призводило до збільшення у 1,9 рази. Таким чином, під час лікування Інеджі вживання грейпфрутового соку слід уникати.

Колхіцин. Існували повідомлення про виникнення міопатії та рабдоміолізу при одночасному прийомі колхіцину та симвастатину у пацієнтів з нирковою недостатністю. Рекомендується ретельне клінічне спостереження пацієнтів, які приймають таку комбінацію.

Рифампіцин. Через те, що рифампіцин є сильним індуктором СYP3A4, у пацієнтів, які проходять тривале лікування рифампіцином (наприклад, лікування туберкульозу), може зменшитися ефективність симвастатину. У ході фармакокінетичного дослідження за участю здорових добровольців площа під кривою залежності концентрації від часу (AUC) для симвастатинової кислоти була меншою на 93 % при спільному прийомі рифампіцину.

Вплив Інеджі на фармакокінетику інших лікарських засобів з езетимібом.

Доклінічні дослідження показали, що езетиміб не індукє ферментів системи цитохрому P450, що метаболізують препарат. Не спостерігалось жодних клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій між езетимібом та препаратами, що метаболізуються ферментами системи цитохрому P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 та 3A4 або N-ацетилтрансфераз.

Антикоагулянти. Спільне застосування езетимібу (10 мг один раз на добу) не мало значного впливу на біодоступність варфарину та протромбіновий час у ході дослідження за участю дванадцяти здорових дорослих чоловіків. Однак були післяреєстраційні повідомлення про збільшення Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів, яким додавали варфарин або флуїндіон. При додаванні Інеджі до варфарину, іншого кумаринового антикоагулянту або флуїндіону необхідно здійснювати моніторинг МНВ.

Симвастатин.

Симвастатин не має інгібіторної дії на цитохром P450 3A4. Тому не очікується, що симвастатин буде впливати на концентрації у плазмі субстанцій, що метаболізуються цитохромом P450 3A4.

Пероральні антикоагулянти. Під час двох клінічних досліджень, одне – за участю звичайних добровольців, а друге – за участю пацієнтів з гіперхолестеринемією, симвастатин у дозуванні 20-40 мг на добу помірно підсилював дію кумаринових антикоагулянтів: протромбіновий час, що оцінювався як Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), підвищувався порівняно з вихідним рівнем в 1,7-1,8 та 2,6-3,4 раза у добровольців та пацієнтів відповідно. Дуже рідко повідомлялося про випадки підвищеного МНВ. У пацієнтів, які приймали кумаринові антикоагулянти, протромбіновий час потрібно визначати перед початком лікування Інеджі і достатньо часто на ранніх етапах лікування для контролю за змінами протромбінового часу. Якщо протромбіновий час буде стабільним, його значення можна контролювати через інтервали, рекомендовані для пацієнтів, які приймають кумаринові антикоагулянти. При зміні дози або припиненні лікування Інеджі необхідно повторити цю процедуру. Лікування симвастатином не пов'язане з кровотечею або змінами протромбінового часу у пацієнтів, які не приймають антикоагулянти.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Інеджі – гіполіпідемічний препарат, що пригнічує інтестинальну абсорбцію холестерину і споріднених рослинних стеролів, а також пригнічує ендогенний синтез холестерину.

Препарат містить езетиміб і симвастатин, два гіполіпідемічні компоненти з механізмом дії, що доповнює один одного. Інеджі знижує підвищений рівень загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), аполіпопротеїду В (апо-В), тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїдів проміжної щільності (ХС ЛППЩ) та підвищує рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) шляхом подвійної дії – пригнічення абсорбції і синтезу холестерину.

Езетиміб. Езетиміб пригнічує інтестинальну абсорбцію холестерину. Езетиміб має механізм дії, відмінний від інших класів холестеринознижувальних препаратів (наприклад, статинів, секвестрантів жовчних кислот (смоли), фібратів та рослинних станолів). Молекулярною мішенню езетимібу є переносник стеролів Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), що відповідає за всмоктування холестерину та фітостеролів у кишечнику. Езетиміб локалізується на щітковій смужці тонкої кишки й пригнічує абсорбцію холестерину, зменшуючи доставку інтестинального холестерину в печінку, статини знижують синтез холестерину в печінці, й разом ці механізми забезпечують додаткове зниження холестерину. Після 2-тижневого застосування у 18 пацієнтів з гіперхолестеринемією езетиміб на 54 % знижував абсорбцію холестерину порівняно з плацебо. Езетиміб не впливає на абсорбцію тригліцеридів, жирних кислот, жовчних кислот, прогестерону, етинілестрадіолу або жиророзчинних вітамінів А і D.

Симвастатин. Після прийому внутрішньо симвастатин, що є неактивним лактоном, піддається гідролізу в печінці з утворенням активної β -гідроксикислотної форми – потужного інгібітору ГМГ-КоА-редуктази. Цей фермент каталізує ранній і найбільш значимий етап біосинтезу холестерину – перетворення ГМГ-КоА в мевалонат. Симвастатин знижує як підвищені, так і нормальні концентрації ХС ЛПНЩ. ЛПНЩ утворюються з протеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і в основному катаболізуються високоафінними ЛПНЩ-рецепторами. Механізм ЛПНЩ-знижувального ефекту симвастатину може включати як зниження концентрації ХС ЛПДНЩ, так і індукцію рецепторів ЛПНЩ, що призводить до зменшення продукції та підвищення катаболізму ХС ЛПНЩ. При лікуванні симвастатином також значно знижується концентрація аполіпопротеїду В. Крім того, симвастатин помірно збільшує рівень ХС ЛПВЩа та знижує рівень ТГ в плазмі крові. У результаті цих змін знижується співвідношення загального ХС/ЛПВЩ та ЛПНЩ/ЛПВЩ.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Езетиміб. Після прийому внутрішньо езетиміб швидко всмоктується і кон'югує з утворенням фармакологічно активного фенольного глюкуроніду (езетиміб-глюкуронід). Максимальна концентрація (C_{max}) у плазмі крові досягається через 1-2 год для езетимібу-глюкуроніду і через 4-12 год для езетимібу. Абсолютну біодоступність езетимібу визначити неможливо, оскільки ця сполука не розчинна у воді. Прийом їжі (з низьким або високим вмістом жиру) не впливає на біодоступність езетимібу, зокрема таблеток езетимібу по 10 мг.

Симвастатин. Після перорального прийому симвастатину концентрація активної β -гідроксикислоти в системному кровотоці становить менше 5 % прийнятої дози (після первинної екстракції в печінці). Крім β -гідроксикислоти, в плазмі людини виділяються ще 4 активних метаболіти. При безпосередньому прийомі симвастатину перед їжею (натще) концентрація в плазмі крові як активних, так і загальних інгібіторів не змінювалася.

Розподіл.

Езетиміб. Езетиміб та езетиміб-глюкуронід зв'язуються з білками плазми на 99,7 % і 88-92 % відповідно.

Симвастатин. 95 % симвастатину і β -гідроксикислоти зв'язуються з білками плазми крові.

Фармакокінетичні дослідження показали, що симвастатин не накопичується в тканинах. Максимальний рівень інгібіторів спостерігається через 1,3–2,4 год після прийому препарату.

Метаболізм.

Езетиміб. Первинний метаболізм езетимібу відбувається в тонкому кишечнику і печінці шляхом кон'югації з глюкуронідом (реакція II фази) з подальшим виведенням із жовчю. Мінімальний окисний метаболізм (реакція I фази) спостерігався на всіх етапах трансформації езетимібу. Езетиміб та езетиміб-глюкуронід є основними речовинами, що визначаються в плазмі крові, становлять приблизно 10–20 % і 80–90 % від загального вмісту препарату в плазмі відповідно. Езетиміб та езетиміб-глюкуронід повільно виводяться з плазми крові в процесі кишково-печінкової рециркуляції. Період напіввиведення для езетимібу та езетиміб-глюкуроніду становить приблизно 22 год.

Симвастатин. Симвастатин – неактивний лактон, що швидко гідролізується *in vivo* у відповідну β -гідроксикислоту, сильний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази. Гідроліз відбувається переважно в печінці, швидкість гідролізу в плазмі дуже низька.

Симвастатин добре всмоктується і піддається активній екстракції під час першого проходження через печінку. Екстракція в печінці залежить від швидкості печінкового кров'яного потоку. Первинною мішенню фармакологічної дії препарату є печінка з подальшою екскрецією метаболітів у жовч. Потрапляння активних метаболітів в системну циркуляцію досить низьке. Період напіввиведення β -гідроксикислоти при внутрішньовенному введенні становить 1,9 год.

Виведення.

Езетиміб. Після прийому добровольцями внутрішньо 20 мг ^{14}C -езетимібу в плазмі крові було виявлено 93 % сумарного езетимібу (від загальної радіоактивності плазми). Приблизно 78 % і 11 % від прийнятої радіоактивної дози було виведено з калом і сечею відповідно протягом 10 днів. Через 48 год у плазмі крові рівнів радіоактивності, що визначаються, не спостерігалось.

Симвастатин. Симвастатинова кислота активно захоплюється гепатоцитами за допомогою переносника OATP1B1. Протягом 96 годин після прийому внутрішньо радіоактивного симвастатину людиною 13 % радіоактивного препарату було виведено із сечею і 60 % – з фекаліями. Кількість препарату, виділеного з фекаліями, складалася як з абсорбованого препарату, що екскретувався з жовчю, так і з неабсорбованого препарату. Після внутрішньовенного введення β -гідроксикислотного метаболіту тільки 0,3 % уведеної дози було виведено із сечею у формі інгібіторів.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів.

Діти. Абсорбція і метаболізм езетимібу однакові в дітей (10-18 років) та дорослих. Немає даних щодо фармакокінетики езетимібу в дітей до 10 років. Клінічне застосування в педіатричній практиці і у дорослих пацієнтів обмежено даними про пацієнтів із ГоСГ (гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією), гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією або ситостеролемією.

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку (понад 65 років) концентрація в плазмі крові загального езетимібу приблизно вдвічі вища, ніж у молодших пацієнтів (18-45 років). Зниження ХС ЛПНЩ і профіль безпеки приблизно однакові у пацієнтів літнього віку і молодих пацієнтів, які приймають езетиміб.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Після одноразового прийому 10 мг езетимібу значення середньої площі під кривою «концентрація-час» (AUC) для загального езетимібу було в 1,7 раза вище у пацієнтів із печінковою недостатністю легкого ступеня (5–6 балів за шкалою Чайлд–П'ю), ніж у здорових добровольців. Протягом 14-денного дослідження застосування езетимібу (по 10 мг щодня) у пацієнтів із печінковою недостатністю помірного ступеня (7-9 балів за шкалою Чайлд–П'ю) значення AUC для загального езетимібу зростало приблизно в 4 рази в 1-й та 14-й день порівняно з таким показником у здорових добровольців. Пацієнтам із печінковою недостатністю легкого ступеня корекція дози не потрібна. Оскільки ефекти підвищеного вмісту езетимібу в

пацієнтів із печінковою недостатністю помірного або тяжкого ступеня невідомі, езетиміб не рекомендований для застосування у цій категорії хворих.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Езетиміб. Після одноразового прийому 10 мг езетимібу в пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (n=8; кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) середнє значення AUC зростало в 1,5 раза порівняно з таким показником у здорових добровольців (n=9).

У одного пацієнта, який мав нирковий трансплантат й отримував мультитерапію, в тому числі циклоспорин, рівень загального езетимібу був вищий у 12 разів.

Симвастатин. У ході дослідження пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв) після прийому аналогічних інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази загальна концентрація інгібіторів була вдвічі вищою, ніж у здорових добровольців.

Стать. Загальна концентрація езетимібу трохи вища (приблизно 20 %) у жінок, ніж у чоловіків. Рівень зниження ХС ЛПНЩ і профіль безпеки приблизно однакові в чоловіків і жінок, які приймають езетиміб.

Поліморфізм SLCO1B1

У носіїв алелі с.521Т>С гену SLCO1B1 спостерігається зменшена активність білка OATP1B1. Середня експозиція (AUC) головного активного метаболіту – симвастатинової кислоти – становить 120 % у гетерозиготних носіїв (СТ) алелі С і 221 % у гомозиготних (СС) носіїв, у порівнянні з пацієнтами, які мають найпоширеніший генотип (ТТ). Алель С у європейській популяції зустрічається з частотою 18 %, при цьому гомозиготний генотип СС виявляють з частотою 1,5 %. У пацієнтів з поліморфізмом гену SLCO1B1 існує ризик підвищеної експозиції симвастатинової кислоти, що може збільшувати ризик розвитку рабдоміолізу (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: від білого до майже білого кольору, капсулоподібної форми, двоопукла пресована таблетка маркована 311 (для дозування 10 мг/10 мг); 312 (для дозування 10 мг/20 мг); 313 (для дозування 10 мг/40 мг).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30°C, у недоступному для дітей місці *Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.*

Упаковка.

Для дозування 10 мг/10 мг:

По 10 таблеток у блістері. По 3 блістера в картонній коробці.

По 14 таблеток у блістері. По 1 або 2 блістера в картонній коробці.

По 7 таблеток у блістері. По 2 або 4 блістера в картонній коробці.

Для дозування 10 мг/20 мг:

По 10 таблеток у блістері. По 3 блістера в картонній коробці.

По 14 таблеток у блістері. 1 або 2 блістера в картонній коробці.

Для дозування 10 мг/40 мг:

По 14 таблеток у блістері. По 2 блістера в картонній коробці.

По 10 таблеток у блістері. По 3 блістера в картонній коробці.

По 7 таблеток у блістері. 1, 2 або 4 блістера в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Виробник нерозфасованої продукції:

МСД Інтернешнл ГмбХ (філія Сінгапур), Сінгапур MSD International GmbH (Singapore branch), Singapore 21 Tuas Causeway 6, 637766, Сінгапур/21 Tuas South Avenue 6, 637766, Singapore

Пакування, випуск серії:

Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди Merck, Sharp & Dohme B.V., the Netherlands

Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem the Netherlands