

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Роксатенз-амло, 5 мг + 4 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Роксатенз-амло, 5 мг + 8 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Роксатенз-амло, 5 мг + 8 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Роксатенз-амло, 10 мг + 8 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амлодипин + периндоприл + розувастатин.

Роксатенз-амло, 5 мг + 4 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата), 4 мг периндоприла эрбумина и 10 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Роксатенз-амло, 5 мг + 8 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата), 8 мг периндоприла эрбумина и 10 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Роксатенз-амло, 5 мг + 8 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата), 8 мг периндоприла эрбумина и 20 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Роксатенз-амло, 10 мг + 8 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата), 8 мг периндоприла эрбумина и 20 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Роксатенз-амло, 5 мг + 4 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового с сероватым оттенком цвета, с фаской, с гравировкой «PAR1» на одной стороне таблетки.

Роксатенз-амло, 5 мг + 8 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледного розовато-коричневого цвета, с фаской, с гравировкой «PAR2» на одной стороне таблетки.

Роксатенз-амло, 5 мг + 8 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, с фаской, с гравировкой «PAR5» на одной стороне таблетки.

Роксатенз-амло, 10 мг + 8 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской, с гравировкой «PAR6» на одной стороне таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Роксатенз-амло показан к применению в качестве комбинированной терапии у взрослых в возрасте от 18 лет, состояние которых адекватно контролируется приемом амлодипина, периндоприла и розувастатина или приемом комбинации амлодипина и периндоприла в тех же дозах, что и в препарате Роксатенз-амло при лечении:

- артериальной гипертензии и следующих сопутствующих нарушений липидного обмена:
 - первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемия) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
 - семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна;
- стабильной стенокардии и следующих сопутствующих нарушений липидного обмена:
 - первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемия) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
 - семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендованная доза – 1 таблетка в сутки.

Комбинированный препарат с фиксированными дозами не предназначен для начальной терапии.

При переходе на лечение препаратом Роксатенз-амло необходимо достичь адекватного контроля состояния пациента при одновременном приеме постоянных доз монопрепаратов. Доза препарата Роксатенз-амло должна определяться дозами монопрепаратов, входящих в состав фиксированной комбинации в момент перехода.

Если потребуется изменение дозы одного из действующих веществ в составе фиксированного комбинированного препарата (например, в связи с вновь диагностированным заболеванием, изменением состояния пациента или лекарственным взаимодействием), необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У лиц пожилого возраста нормативный показатель концентрации креатинина в плазме крови должен быть скорректирован с учетом возраста, массы тела и пола.

Перед началом приема препарата необходимо оценить функциональную активность почек и степень снижения артериального давления (АД).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин) применение препарата противопоказано.

У пациентов с КК ≥ 30 мл/мин и < 60 мл/мин рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных активных компонентов, входящих в состав препарата Роксатенз-амло.

У пациентов с КК ≥ 60 мл/мин коррекция дозы не требуется.

На фоне терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и содержание калия в сыворотке крови.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени и пациентам с заболеваниями печени в активной фазе (см. раздел 4.3.).

При печеночной недостаточности средней степени тяжести коррекция дозы не требуется.

У пациентов с печеночной недостаточностью 7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличения системной экспозиции розувастатина. Однако у пациентов с печеночной недостаточностью 8–9 баллов по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение системной экспозиции (см. раздел 5.2.). У таких пациентов следует оценить функцию почек (см. раздел 4.4.).

Опыт применения розувастатина у пациентов с печеночной недостаточностью выше 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Этнические группы

У пациентов монголоидной расы отмечено увеличение системной экспозиции розувастатина (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Генетический полиморфизм

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (площадь под кривой «концентрация–время», AUC) розувастатина по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза розувастатина составляет 20 мг один раз в сутки (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Пациенты, предрасположенные к миопатии

Противопоказано назначение розувастатина в дозе 40 мг пациентам с факторами, которые могут указывать на предрасположенность к развитию миопатии (см. раздел 4.3.). При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для данной группы пациентов составляет 5 мг (см. раздел 4.3.).

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с полипептидом, транспортирующим органические анионы, участвующим в захвате статинов гепатоцитами (OATP1B1), и эффлюксным транспортером (BCRP)). При одновременном

применении розувастатина с некоторыми лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и (или) типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск развития миопатии (включая рабдомиолиз). В таких случаях следует оценить возможность применения альтернативной терапии или временного прекращения приема розувастатина. При необходимости применения указанных выше препаратов следует оценить соотношение «польза – риск» сопутствующей терапии розувастатином и рассмотреть возможность коррекции его дозы (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутри. Таблетку желательно принимать утром, перед приемом пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, не измельчая и не разжевывая, запивая стаканом воды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к амлодипину, периндоприлу, розувастатину, другим производным дигидропиридина, другим ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести. Заболевания печени в активной фазе (включая стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз и любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН))).
- Почечная недостаточность тяжелой степени ($КК < 30$ мл/мин).
- Миопатия.
- Одновременный прием циклоспорина (см. раздел 4.5.).
- Применение у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений.
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Применение у женщин детородного возраста, не использующих адекватные методы контрацепции.
- Тяжелая артериальная гипотензия.
- Шок (включая кардиогенный шок).
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая аортальный стеноз тяжелой степени).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Ангioneвротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ (см. раздел 4.4.).
- Наследственный/идиопатический ангioneвротический отек.
- Одновременное применение с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и (или) с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы 4.5. и 5.1.).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. разделы 4.4. и 4.5.).

- Одновременное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.4. и 4.5.).
- Экстракорпоральные методы лечения с использованием некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью (см. раздел 4.5.).
- Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Амлодипин

Гиперплазия десен

Необходимо поддержание гигиены полости рта и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста может удлиняться период полувыведения ($T_{1/2}$) и снижаться клиренс препарата. Изменения доз не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами данной категории.

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ и площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) амлодипина увеличиваются. Рекомендации по дозированию препарата не установлены. Прием амлодипина необходимо начинать с наиболее низких доз и соблюдать меры предосторожности как в начале лечения, так и при увеличении дозы. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью повышать дозу следует постепенно, обеспечивая тщательный мониторинг клинического состояния.

Почечная недостаточность

Пациенты с почечной недостаточностью могут принимать амлодипин в стандартных дозах. Изменения плазменных концентраций амлодипина не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.

Гипертонический криз

Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Отмена терапии

Несмотря на отсутствие у блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК) синдрома «отмены», прекращение лечения амлодипином желательно проводить, постепенно уменьшая дозу препарата.

Сердечная недостаточность

На фоне применения амлодипина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III и IV функционального класса по классификации NYHA неишемического генеза отмечалось повышение частоты развития отека легких, несмотря на отсутствие признаков ухудшения сердечной недостаточности (см. раздел 5.1.).

Периндоприл

Стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС)

При развитии любого эпизода нестабильной стенокардии в течение первого месяца терапии периндоприлом следует оценить преимущества и риск до продолжения терапии.

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ, такие как периндоприл, могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов с неосложненным течением артериальной гипертензии. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, диализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью ренин-зависимой артериальной гипертензии (см. разделы 4.5. и 4.8.). Симптоматическая артериальная гипотензия может наблюдаться у пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности, вне зависимости от наличия почечной недостаточности. Этот риск более вероятен у пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени, как реакция на прием «петлевых» диуретиков в высоких дозах, гипонатриемию или функциональную почечную недостаточность. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови в начале терапии периндоприлом и во время подбора его дозы (см. разделы 4.2. и 4.8.).

Подобный подход применяется и у пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями, у которых выраженная артериальная гипертензия может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациент должен быть переведен в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует восполнить ОЦК при помощи внутривенного (в/в) введения 0,9 % раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено.

У некоторых пациентов с ХСН и нормальным или сниженным АД периндоприл может вызывать дополнительное снижение АД. Этот эффект предсказуем и обычно не требует прекращения терапии. При появлении симптомов выраженного снижения АД следует уменьшить дозу препарата или прекратить его прием.

Стеноз митрального клапана/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП)

Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка (аортальный стеноз, ГОКМП), а также пациентам со стенозом митрального клапана.

Почечная недостаточность

Пациентам с почечной недостаточностью (КК < 60 мл/мин) начальную дозу периндоприла следует корректировать в соответствии со значением КК (см. раздел 4.2.), а в дальнейшем в зависимости от терапевтического эффекта. Следует проводить регулярный контроль концентрации креатинина и содержания калия в сыворотке крови.

Артериальная гипотензия, которая иногда развивается в начале приема ингибиторов АПФ у пациентов с симптоматической ХСН, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. Возможно развитие острой почечной недостаточности (ОПН), как правило, обратимой. У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов.

Лечение таких пациентов начинают под тщательным медицинским наблюдением с применением низких доз препарата и дальнейшим адекватным подбором доз. Следует

временно прекратить лечение диуретиками и проводить регулярный контроль содержания калия и креатинина в плазме крови на протяжении первых нескольких недель терапии.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без указания на наличие предшествующего заболевания сосудов почек может повышаться концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно при одновременном применении периндоприла и диуретика. Данные изменения обычно выражены незначительно и носят обратимый характер. Вероятность развития этих нарушений выше у пациентов с почечной недостаточностью в анамнезе. В таких случаях может потребоваться снижение дозы и (или) прекращение лечения диуретиком и (или) периндоприлом.

Гемодиализ

У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран, были отмечены случаи развития анафилактических реакций на фоне терапии ингибиторами АПФ. В подобных ситуациях следует рассмотреть возможность назначения гипотензивного препарата другого класса или использования диализной мембраны другого типа.

Трансплантация почки

Опыт применения периндоприла у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует.

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел 4.3.). Прием диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

На фоне приема ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, верхних и нижних конечностей, губ, языка, голосовых складок и (или) гортани (см. раздел 4.8.). Это может произойти в любой период терапии. При появлении симптомов следует немедленно прекратить прием препарата и продолжить наблюдение за пациентом до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для купирования симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов требуется неотложная терапия, в том числе, подкожное введение эпинефрина (адреналина) и (или) обеспечение проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов этой группы (см. раздел 4.3.).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечаются жалобы на боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии, ультразвукового исследования

органов брюшной полости или во время хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с жалобами на боль в области живота, принимающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника (см. раздел 4.8.).

Одновременное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил

Одновременное применение периндоприла с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил, противопоказано, так как повышен риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.3.). Применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил, возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после прекращения приема комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3. и 4.5.).

При одновременном приеме ингибиторов АПФ с другими ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрил) может быть повышен риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.5.). У пациентов, получающих периндоприл, перед началом лечения ингибиторами энкефалиназы (например, рацекадотрил) необходимо провести тщательную оценку соотношения «польза – риск».

Одновременное применение с ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

При одновременном применении с ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) повышается риск развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся или не сопровождающийся дыхательной недостаточностью).

Анафилактикоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата развивались угрожающие жизни анафилактикоидные реакции. Для предотвращения таких реакций следует временно прекращать прием ингибиторов АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактикоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактикоидных реакций у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время проведения десенсибилизирующей терапии (например, яд перепончатокрылых насекомых). Развития подобных реакций можно избежать путем временной отмены ингибиторов АПФ до начала процедуры десенсибилизации, однако при случайном или неаккуратном возобновлении лечения эти реакции могут развиваться вновь.

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При значительном повышении активности «печеночных» ферментов в сыворотке крови или появлении желтухи на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата и продолжать наблюдение за пациентом (см. раздел 4.8.).

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек при отсутствии

других факторов риска нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани на фоне терапии иммунодепрессантами, аллопуринолом или прокаинамидом, или при сочетании этих факторов риска, особенно при наличии исходного нарушения функции почек.

У некоторых пациентов развивались тяжелые инфекции, в ряде случаев устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать лечащему врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Этнические группы

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека при применении ингибиторов АПФ более высок по сравнению с пациентами других рас. Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, очевидно, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас.

Данный эффект возможно связан с выраженным преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Кашель

На фоне терапии ингибиторами АПФ может возникать упорный сухой кашель, который прекращается после отмены препарата. Это следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики кашля.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

У пациентов, которым планируется проведение обширных операций или применение средств для анестезии, вызывающих артериальную гипотензию, применение периндоприла может блокировать образование ангиотензина II на фоне компенсаторного высвобождения ренина. Лечение следует прекратить за сутки до операции. При развитии артериальной гипотензии по указанному механизму следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе, и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, снижение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния, в частности дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз, и одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), пищевых добавок/препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин, ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм). Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в плазме крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием периндоприла и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5.).

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом, получающих гипогликемические средства для приема

внутри или инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в крови (см. раздел 4.5.).

Литий

Одновременное применение комбинации периндоприла с препаратами лития не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушении функции почек (включая ОПН) при одновременном применении ингибиторов АПФ с АРА II или алискиреном. Поэтому двойная блокада РААС посредством сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется (см. разделы 4.5. и 5.1.). Если терапия с помощью двойной блокады признана абсолютно необходимой, ее следует проводить только под строгим медицинским наблюдением и при регулярном контроле функции почек, содержания электролитов в плазме крови и АД.

Противопоказано одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.3.) и не рекомендуется у других пациентов.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не восприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС. Поэтому прием периндоприла не рекомендован.

Розувастатин

Печеночная недостаточность

Данные или опыт применения препарата у пациентов с более чем 9-ю баллами по шкале Чайлд-Пью отсутствуют (см. раздел 5.2.).

Почечные эффекты

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая в большинстве случаев была транзиторной. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессировании заболевания почек. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

При применении розувастатина во всех дозах и в особенности при приеме доз, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих эффектах в отношении скелетной мускулатуры: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.

Сообщалось, что в нескольких случаях ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) вызывали развитие *de novo* или усугубляли ранее существовавшую генерализованную миастению гравис или глазную миастению (см. раздел 4.8.). В случае возникновения или утяжеления симптомов миастении прием препарата Роксатенз-амло следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Определение активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови

Определение сывороточной активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин повышения ее активности. Это может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае, если исходная сывороточная активность КФК существенно превышена (более чем в 5 раз выше ВГН), через 5–7 дней следует провести повторное определение. Не следует начинать

терапию, если результаты повторного анализа подтверждают исходную высокую сывороточную активность КФК (более чем в 5 раз превышает ВГН).

До начала терапии

Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, должен назначаться с осторожностью пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза; необходимо оценить соотношение «польза – риск» и провести клиническое наблюдение.

Во время терапии

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного обращения к врачу в случае неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять сывороточную активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если сывороточная активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН), или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если сывороточная активность КФК не более чем в 5 раз по сравнению с ВГН). Если симптомы исчезают, и сывороточная активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о возобновлении применения розувастатина или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном медицинском наблюдении. Рутинный контроль сывороточной активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови во время терапии или при прекращении применения статинов, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной систем, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

По данным клинических исследований признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии не отмечено. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фиброевой кислоты (например, гемфиброзил), циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах (≥ 1 г в сутки), азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеазы ВИЧ и макролидные антибиотики. При одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы гемфиброзил увеличивает риск развития миопатии. Таким образом, одновременное применение розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется. Преимущества дальнейшего изменения плазменной концентрации липидов при комбинированном применении розувастатина с фибратами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах должны быть тщательно взвешены с учетом возможного риска. Противопоказан прием розувастатина в дозе 40 мг одновременно с фибратами (см. разделы 4.5. и 4.8.).

Через 2–4 недели после начала лечения и (или) при повышении дозы розувастатина необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Функция печени

Рекомендуется проводить определение функциональных проб печени до начала терапии и через 3 месяца после ее начала. Применение розувастатина следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза превышает ВГН.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома до начала лечения розувастатином должна проводиться терапия основных заболеваний.

Этнические группы

В ходе фармакокинетических исследований у представителей монголоидной расы отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди представителей европеоидной расы (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Одновременное применение розувастатина с ингибиторами протеазы ВИЧ не рекомендуется до тех пор, пока не отрегулирована доза розувастатина (см. разделы 4.2. и 4.5.).

Интерстициальная болезнь легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось об исключительно редких случаях интерстициальной болезни легких (см. раздел 4.8.). Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальную болезнь легких следует прекратить терапию статинами.

Сахарный диабет 2 типа

У пациентов с концентрацией глюкозы в крови от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия розувастатином ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Амлодипин

Комбинации, не рекомендуемые к применению

Дантролен (внутривенное введение)

У лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапсом на фоне применения верапамила и внутривенного введения дантролена, сопровождавшиеся гиперкалиемией. Вследствие риска развития гиперкалиемии следует исключить одновременный прием БМКК, в том числе амлодипина, у пациентов, подверженных риску злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

Комбинации, требующие особого внимания

Индукторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении индукторов изофермента CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме крови может изменяться. Поэтому необходимо контролировать АД и корректировать дозу как во время, так и после одновременного применения, особенно с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, препараты Зверобоя продырявленного).

Ингибиторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении дилтиазема в дозе 180 мг и амлодипина в дозе 5 мг у пациентов в возрасте от 69 до 87 лет с артериальной гипертензией отмечается повышение системной экспозиции амлодипина на 57 %. Одновременное применение амлодипина и эритромицина у здоровых добровольцев (от 18 до 43 лет) не приводит к значительным изменениям экспозиции амлодипина (увеличение AUC на 22 %). Несмотря на то, что клиническое значение этих эффектов до конца не ясно, они могут быть более ярко выражены у пациентов пожилого возраста.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол) могут приводить к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем. Следует с осторожностью применять амлодипин и ингибиторы изофермента

СYP3A4.

Кларитромицин – ингибитор изофермента СYP3A4. У пациентов, принимающих одновременно кларитромицин и амлодипин, повышен риск снижения АД. Пациентам, принимающим такую комбинацию, рекомендуется находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Комбинации, требующие внимания

Такролимус

При одновременном применении с амлодипином повышается риск увеличения концентрации такролимуса в плазме крови. Для того, чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении с амлодипином, следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и корректировать дозу такролимуса в случае необходимости.

Ингибиторы mTOR (mammalian target of rapamycin)

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус, являются субстратами изофермента СYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента СYP3A. При совместном применении амлодипин может увеличивать экспозицию ингибиторов mTOR.

Циклоспорин

Исследования одновременного применения амлодипина и циклоспорина у здоровых добровольцев и всех групп пациентов, за исключением пациентов после трансплантации почки, не проводились. Различные исследования взаимодействия амлодипина с циклоспорином у пациентов после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может не приводить к какому-либо эффекту, либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40 %. Следует принимать во внимание эти данные и контролировать концентрацию циклоспорина в плазме крови у этой группы пациентов при одновременном применении циклоспорина и амлодипина. При необходимости доза циклоспорина должна быть снижена.

Симвастатин

Одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводит к повышению экспозиции симвастатина на 77 %. В таких случаях следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг в сутки.

Другие комбинации лекарственных средств

Амлодипин может безопасно применяться для терапии артериальной гипертензии вместе с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ. У пациентов со стабильной стенокардией амлодипин можно комбинировать с другими антиангинальными средствами, например, с нитратами пролонгированного или короткого действия, бета-адреноблокаторами.

В отличие от других БМКК клинически значимого взаимодействия амлодипина (III поколение БМКК) не было обнаружено при одновременном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе и с индометацином.

Возможно усиление антиангинального и антигипертензивного действия БМКК при одновременном применении с тиазидными и «петлевыми» диуретиками, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами, а также усиление их антигипертензивного действия при одновременном применении с альфа₁-адреноблокаторами, нейролептиками.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного

инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).

Амлодипин может также безопасно применяться одновременно с антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

Однократный прием 100 мг силденафила у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь): амлодипин при однократном и повторном применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

Противовирусные средства (ритонавир): увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе и амлодипина.

Нейролептики и изофлуран: усиление антигипертензивного действия производных дигидропиридина.

Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.

При одновременном применении БМКК с препаратами лития (для амлодипина данные отсутствуют), возможно, усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Не оказывает влияние на концентрацию в сыворотке крови дигоксина и его почечный клиренс.

Не оказывает существенного влияния на действие варфарина (протромбиновое время).

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

В исследованиях *in vitro* амлодипин не влияет на связывание с белками плазмы крови дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина.

Грейпфрутовый сок: одновременный однократный прием 240 мл грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина. Тем не менее, не рекомендуется применять грейпфрутовый сок и амлодипин одновременно, так как при генетическом полиморфизме изофермента CYP3A4 возможно повышение биодоступности амлодипина и, вследствие этого, усиление антигипертензивного эффекта.

Алюминий- или магнийсодержащие антациды: их однократный прием не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Периндоприл

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате одновременного приема ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных реакций, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая ОПН), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы 4.3., 4.4. и 5.1.).

Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые лекарственные препараты или классы препаратов могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен и алискиренсодержащие препараты, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, АРА II, НПВП, гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, лекарственные препараты,

содержащие триметоприм, в том числе, ко-тримоксазол (фиксированная комбинация сульфаметоксазола и триметоприма). Сочетание этих лекарственных препаратов повышает риск гиперкалиемии.

Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3.)

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

Противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и (или) умеренным или тяжелым нарушением функции почек и не рекомендуется у других пациентов: возрастает риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Одновременная терапия с ингибиторами АПФ и АРА II

Противопоказано применение ингибиторов АПФ в сочетании с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.3.).

Экстракорпоральная терапия

Экстракорпоральные методы лечения, ведущие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с использованием некоторых высокопроточных мембран (например, полиакрилонитриловых), и аферез ЛПНП с использованием декстрана сульфата, противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактоидных реакций (см. раздел 4.3.). Если пациенту необходима экстракорпоральная терапия, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или другого класса антигипертензивных препаратов.

Одновременное применение с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил

Одновременное применение периндоприла с комбинированными лекарственными препаратами, содержащими валсартан + сакубитрил, противопоказано, так как подавление неприлизина одновременно с применением ингибитора АПФ может увеличить риск развития ангионевротического отека. Применение комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил, возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинированного лекарственного препарата, содержащего валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Одновременное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4.)

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, повышен риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Одновременная терапия с ингибиторами АПФ и АРА II

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая ОПН) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД.

Эстрамустин

Одновременное применение может привести к повышению риска нежелательных реакций, таких как ангионевротический отек.

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)

При одновременном применении с ко-тримоксазолом (сульфаметоксазол + триметоприм) может повышаться риск развития гиперкалиемии (см. раздел 4.4.).

Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид), препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли

Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4.). Если одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови.

Особенности применения спиронолактона и эплеренона при сердечной недостаточности описаны далее по тексту.

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение периндоприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить регулярный контроль концентрации лития в плазме крови (см. раздел 4.4.).

Одновременное применение, которое требует особой осторожности

Гипогликемические средства (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь)

По результатам эпидемиологических исследований применение ингибиторов АПФ может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Как правило, это наблюдается в первые недели проведения одновременной терапии и у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен

Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать уровень АД и, в случае необходимости, дозировку гипотензивных препаратов.

Калийнесберегающие диуретики

У пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и (или) соли, в начале терапии ингибитором АПФ может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При артериальной гипертензии у пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и (или) соли, диуретики должны быть либо отменены до начала применения ингибитора АПФ (при этом калийнесберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен) либо ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

При применении диуретиков в случае ХСН ингибитор АПФ должен быть назначен в очень низкой дозе, возможно после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика.

Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина в плазме крови) должна контролироваться в первые недели применения ингибиторов АПФ.

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

Применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АПФ: при терапии сердечной недостаточности II–IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка < 40 % и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками, существует риск гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов.

Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушения функции почек.

Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и содержание калия в плазме крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем.

НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г в сутки)

Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП), может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие ОПН, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, и рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

Рацекадотрил

Известно, что ингибиторы АПФ (например, периндоприл) могут вызывать развитие ангионевротического отека. Риск его развития может быть повышен при одновременном применении с рацекадотрилом (лекарственный препарат, применяемый для лечения острой диареи).

Ингибиторы mTOR (мишени рапамицина млекопитающих) (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

При одновременном применении с ингибиторами mTOR повышается риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4.).

Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза)

Пациенты, получавшие ингибиторы АПФ и получающие алтеплазу для тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека.

Одновременное применение, которое требует определенной осторожности

Гипотензивные препараты и вазодилататоры

Антигипертензивный эффект периндоприла может усиливаться при одновременном применении с другими гипотензивными, сосудорасширяющими средствами, включая нитраты короткого и пролонгированного действия.

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может повышать риск развития ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) глиптином.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики) и средства

для общей анестезии

Одновременное применение с ингибиторами АПФ может приводить к усилению антигипертензивного действия (см. раздел 4.4.).

Симпатомиметики

Могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота

При применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, пациентами, получающими внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), в редких случаях сообщалось о развитии нитритоидных реакций – симптомокомплексе, включающем в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Розувастатин

Влияние применения других препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, в частности, OATP1B1 и BCRP. Одновременное применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии (см. разделы 4.2., 4.4. и Таблицу 1).

Циклоспорин

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина были, в среднем, в 7 раз выше значений, которые отмечались у здоровых добровольцев (см. Таблицу 1). Препарат Роксатенз-амло противопоказан пациентам, одновременно применяющим циклоспорин (см. раздел 4.3.). Одновременное применение с розувастатином не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременный прием с ингибитором протеазы может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. Таблицу 1). Например, в фармакокинетическом исследовании одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило примерно к трехкратному и семикратному увеличению AUC и максимальной концентрации (C_{max}) розувастатина, соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательной оценки возможности коррекции дозы препарата на основании ожидаемого увеличения уровня экспозиции розувастатина (см. разделы 4.2. и 4.4. и Таблицу 1).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению C_{max} и AUC розувастатина в плазме крови в 2 раза (см. раздел 4.4.). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, но возможно фармакодинамическое взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты, а также никотиновая кислота в липидснижающих дозах (≥ 1 г в сутки) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении в монотерапии (см. раздел 4.4.). При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в

липидснижающих дозах (≥ 1 г в сутки) начальная доза препарата не должна превышать 5 мг; прием в дозе 40 мг противопоказан при одновременном назначении с фибратами (см. разделы 4.2 и 4.4.).

Эзетимиб

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг в сутки и эзетимиба в дозе 10 мг в сутки сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией в 1,2 раза (см. Таблицу 1). Нельзя исключить увеличение риска возникновения нежелательных реакций из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом.

Антациды

Одновременное применение розувастатина и антацидов в форме суспензии, содержащих алюминия и (или) магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50 %. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC_(0-t) розувастатина на 20 % и его C_{max} – на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого применением эритромицина.

Изоферменты системы цитохрома P450

Результаты исследований, проводимые в условиях *in vivo* и *in vitro*, показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этой системы изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов системы цитохрома P450.

Клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4) не отмечено.

Взаимодействия с лекарственными средствами, которые требуют коррекции дозы розувастатина (см. Таблицу 1)

Дозу розувастатина следует корректировать при необходимости его одновременного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу розувастатина, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного приема лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза розувастатина при одновременном применении с гемфиброзилом – 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Коррекция начальной дозы розувастатина не требуется, если ожидается увеличение экспозиции менее чем в 2 раза, однако при увеличении дозы розувастатина выше 20 мг следует соблюдать осторожность.

Таблица 1. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (показатели AUC приведены в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических исследований

Увеличение экспозиции розувастатина в 2 и более раза		
Режим терапии препаратами, взаимодействующими с розувастатином	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина по сравнению с монотерапией ¹
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг/100 мг/100 мг) + воксилапревир 100 мг один раз в сутки, 15 дней	10 мг однократно	Увеличение в 7,4 раза
Циклоспорин 75–200 мг два раза в сутки, 6 месяцев	10 мг один раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Даролутамид 600 мг два раза в сутки, 5 дней	5 мг однократно	Увеличение в 5,2 раза
Регорафениб 160 мг один раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг один раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Роксадустат 200 мг четыре раза в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,9 раза
Велпатасвир 100 мг один раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг /паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг/дасабувир 400 мг два раза в сутки	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Терифлуномид	Нет данных	Увеличение в 2,5 раза
Энаседениб 100 мг один раз в сутки, 28 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,4 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг один раз в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг один раз в сутки, 7 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 17 дней	20 мг один раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза

Капматиниб 400 мг два раза в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 часа	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Фостаматиниб 100 мг два раза в сутки	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Увеличение экспозиции розувастатина менее чем в 2 раза		
Тафамидис 61 мг два раза в сутки в течение первых двух дней, затем один раз в сутки с третьего по девятый дни	10 мг однократно	Увеличение в 1,97 раза
Фебуксостат 120 мг один раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Гемфиброзил 600 мг два раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 7 дней	10 мг один раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг два раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедазон 400 мг два раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза ²
Эзетимиб 10 мг один раз в сутки, 14 дней	10 мг один раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза ²
Снижение экспозиции розувастатина		
Эритромицин 500 мг четыре раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 20 %
Байкалин 50 мг три раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

¹ Данные, представленные в виде кратного изменения AUC, являются отношением значения этого показателя на фоне сопутствующей терапии к значению показателя при монотерапии розувастатином. Данные, представленные в виде %, являются разницей в % между показателем AUC на фоне сопутствующей терапии и

значением показателя при монотерапии розувастатином.

² Было проведено несколько исследований лекарственного взаимодействия с розувастатином в разных дозах, а в таблице показаны наиболее значимые соотношения.

Следующие лекарственные препараты и их комбинации не оказывали клинически значимого эффекта на экспозицию розувастатина при их одновременном применении: алеглитазар 0,3 мг, 7 дней; фенофибрат 67 мг три раза в сутки, 7 дней; флуконазол 200 мг один раз в сутки, 11 дней; фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 8 дней; кетоконазол 200 мг два раза в сутки, 7 дней; рифампицин 450 мг один раз в сутки, 7 дней; силимарин 140 мг три раза в сутки, 5 дней.

Влияние применения розувастатина на другие препараты

Антагонисты витамина К

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение его дозы у пациентов, принимающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин или другие антикоагулянты кумаринового ряда), может приводить к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Пероральные контрацептивы/заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

Одновременное применение розувастатина и контрацептивов для приема внутрь увеличивает AUC этинилэстрадиола и AUC норгестрела на 26 % и 34 % соответственно. Такое увеличение концентрации в плазме крови должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов.

Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и ЗГТ отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичный эффект и при применении данной комбинации. Однако подобная комбинация широко применялась женщинами во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Прочие лекарственные препараты

Дигоксин

На основании результатов специфических исследований лекарственного взаимодействия не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Фузидовая кислота

Исследования лекарственного взаимодействия розувастатина с фузидовой кислотой не проводились. При одновременном проведении системной терапии фузидовой кислотой и статинами может повышаться риск развития миопатии, включая рабдомиолиз. Механизм данного взаимодействия (является ли оно фармакодинамическим или фармакокинетическим, или и тем, и другим) пока не изучен. Сообщалось о развитии рабдомиолиза (в том числе, с летальным исходом) у пациентов, применявших данную комбинацию.

Если системная терапия фузидовой кислотой является необходимой, лечение розувастатином следует прекратить на период приема фузидовой кислоты (см. раздел 4.4.).

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Роксатенз-амло противопоказано при беременности.

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина при беременности не установлена.

В опытах на животных наблюдались признаки репродуктивной токсичности при применении высоких доз амлодипина.

Применение при беременности возможно только в случае отсутствия более безопасной альтернативы, и когда заболевание несет большой риск для матери и плода.

Периндоприл

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется в течение I триместра беременности. Применение ингибиторов АПФ противопоказано во время II и III триместров беременности.

Имеющиеся данные о тератогенности ингибиторов АПФ в I триместре беременности не убедительны, однако полностью исключить указанный риск нельзя. При планировании беременности следует прекратить прием препарата и назначить альтернативную гипотензивную терапию, имеющую установленный профиль безопасности для применения во время беременности. При выявлении беременности следует немедленно прекратить прием препарата и при необходимости назначить другую гипотензивную терапию.

Во II и III триместрах беременности воздействие ингибиторов АПФ на плод может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденных (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если ингибитор АПФ применялся во II и III триместрах беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование почек и костей черепа плода. Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, нуждаются в тщательном медицинском наблюдении, так как существует риск развития артериальной гипотензии.

Розувастатин

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Поскольку холестерин (ХС) и другие продукты биосинтеза ХС важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы для плода превышает пользу применения препарата при беременности для матери. В ходе исследований на животных были получены ограниченные доказательства репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3.).

В случае наступления беременности в процессе терапии прием препарата должен быть немедленно прекращен.

Лактация

Применение препарата Роксатенз-амло противопоказано в период грудного вскармливания.

Амлодипин

Амлодипин выделяется с грудным молоком. Доля материнской дозы, получаемая ребенком, оценивалась в межквартильном диапазоне от 3 % до 7 %, максимально 15 %. Влияние амлодипина на детей грудного возраста неизвестно. Решение о продлении/прекращении грудного вскармливания или продолжении/прекращении терапии амлодипином должно быть принято с учетом пользы от грудного вскармливания для ребенка и пользы применения амлодипина для матери.

Периндоприл

Ввиду отсутствия информации о применении периндоприла в период грудного вскармливания, его прием не рекомендован, предпочтительным является применение

альтернативных препаратов с установленным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденных или недоношенных детей.

Розувастатин

Розувастатин выделяется с молоком у крыс. Данные о выделении розувастатина в грудное молоко у человека отсутствуют (см. раздел 4.3.).

Фертильность

Амлодипин

В сперме некоторых пациентов при применении БМКК отмечались обратимые биохимические изменения в головке сперматозоида. Однако клинических данных относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность недостаточно. В исследовании на крысах наблюдалось нежелательное влияние на фертильность самцов.

Периндоприл

Не выявлено влияния периндоприла на репродуктивную функцию или фертильность.

Розувастатин

Данные о влиянии розувастатина на репродуктивную функцию отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Роксатенз-амло оказывает слабое или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Как следствие, способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами может быть снижена.

При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать возможность головокружения в период лечения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении амлодипина являются сонливость, головокружение, головная боль, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, боль в животе, тошнота, припухлость в области лодыжек, отек и утомляемость.

Профиль безопасности периндоприла соответствует профилю безопасности ингибиторов АПФ.

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении периндоприла являются головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, шум в ушах, артериальная гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, дисгевзия, диспепсия, тошнота, рвота, зуд, сыпь, мышечные спазмы и астения.

Нежелательные реакции, наблюдаемые при применении розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. В ходе проведения контролируемых клинических исследований менее 4 % пациентов, принимавших розувастатин, досрочно завершили участие в исследовании в связи с нежелательными реакциями.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции при применении амлодипина, периндоприла и розувастатина, зарегистрированные в ходе клинических исследований и в пострегистрационном опыте применения, представлены в соответствии с перечнем системно-органных классов (СОК) в

последовательности медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В пределах каждой категории нежелательные реакции указаны в порядке уменьшения серьезности.

СОК	Нежелательная реакция	Частота		
		Амлодипин	Периндоприл	Розувастатин
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	-	Нечасто*	-
	Агранулоцитоз или панцитопения	-	Очень редко	-
	Снижение гемоглобина и снижение гематокрита	-	Очень редко	-
	Лейкопения/нейтропения	Очень редко	Очень редко	-
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	-	Очень редко	-
	Тромбоцитопения	Очень редко	Очень редко	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек	Очень редко	-	Редко
Эндокринные нарушения	Сахарный диабет ¹	-	-	Часто
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия	-	Нечасто*	-
	Гиперкалиемия, чаще преходящая	-	Нечасто*	-
	Гипонатриемия	-	Нечасто*	-
	Гипергликемия	Очень редко	-	-
Психические нарушения	Перепады настроения	Нечасто	Нечасто	-
	Расстройства сна	-	Нечасто	-

	Бессонница	Нечасто	-	-
	Депрессия	Нечасто	-	Частота неизвестна
	Спутанность сознания	Редко	Очень редко	-
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	Часто	Часто
	Головная боль	Часто	Часто	Часто
	Вертиго	-	Часто	-
	Парестезия	Нечасто	Часто	-
	Дисгевзия (расстройство вкуса)	Нечасто	Часто	-
	Экстрапирамидные расстройства (экстрапирамидный синдром)	Частота неизвестна	-	-
	Сонливость	Часто	Нечасто*	-
	Обморок	Нечасто	Нечасто*	-
	Полинейропатия	-	-	Очень редко
	Потеря памяти	-	-	Очень редко
	Периферическая нейропатия	Очень редко	-	Частота неизвестна
	Миастения гравис	-	-	Частота неизвестна
	Нарушения сна (включая бессонницу и кошмарные сновидения)	-	-	Частота неизвестна
	Тремор	Нечасто	-	-
	Гипестезия	Нечасто	-	-
	Гипертонус	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Часто	Часто	-
	Диплопия	Часто	-	-
	Глазная миастения	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа	Шум в ушах	Нечасто	Часто	-

слуха и лабиринта				
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Часто	Нечасто*	
	Тахикардия	-	Нечасто*	-
	Стенокардия (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко	-
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	Нечасто	Очень редко	-
	Инфаркт миокарда, возможно вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Очень редко	-
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия (и эффекты, связанные с артериальной гипотензией)	Нечасто	Часто	-
	Васкулит	Очень редко	Нечасто*	-
	Инсульт, возможно вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко	-
	«Приливы крови» к коже лица	Часто	Редко*	-
	Синдром Рейно	-	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Часто	Часто	Частота неизвестна
	Кашель	Нечасто	Часто	Частота неизвестна
	Бронхоспазм	-	Нечасто	-
	Эозинофильная пневмония	-	Очень редко	-
	Ринит	Нечасто	Очень редко	-
Нарушения со стороны желудочно-	Боль в животе	Часто	Часто	Часто
	Запор	Часто	Часто	Часто

кишечного тракта	Диарея	Часто	Часто	Частота неизвестна
	Диспепсия	Часто	Часто	-
	Тошнота	Часто	Часто	Часто
	Рвота	Нечасто	Часто	-
	Сухость слизистой оболочки полости рта	Нечасто	Нечасто	-
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко	Редко
	Изменение привычного режима функционирования кишечника (включая диарею и запор)	Часто	-	-
	Гастрит	Очень редко	-	-
	Гиперплазия десен	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови	Очень редко	-	Редко
	Гепатит цитолитический или холестатический (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко	Очень редко
	Желтуха	Очень редко	-	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд	Нечасто	Часто	Нечасто
	Кожная сыпь	Нечасто	Часто	Нечасто
	Крапивница	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Ангioneвротический отек лица, губ, конечностей, слизистой оболочки языка, голосовых складок и (или) гортани (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Нечасто	-
	Реакции фоточувствительности	Очень редко	Нечасто*	-
	Пемфигоид	-	Нечасто*	-
	Усугубление течения псориаза		Редко*	-
	Повышенное	Нечасто	Нечасто	-

	потоотделение			
	Мультиформная эритема	Очень редко	Очень редко	-
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	-	Частота неизвестна
	Алопеция	Нечасто	-	-
	Пурпура	Нечасто	-	-
	Изменение цвета кожи	Нечасто	-	-
	Экзантема	Нечасто	Часто	-
	Экфолиативный дерматит	Очень редко	-	-
	Токсический эпидермальный некролиз	Частота неизвестна	-	-
	Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)	-	-	Частота неизвестна
	Лихеноидная лекарственная сыпь			Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Спазмы мышц	Часто	Часто	-
	Артралгия	Нечасто	Нечасто*	Очень редко
	Миалгия	Нечасто	Нечасто*	Часто
	Миопатия (включая миозит)	-	-	Редко
	Рабдомиолиз	-	-	Редко
	Тендинопатии, иногда осложненные разрывом сухожилия	-	-	Частота неизвестна
	Разрыв мышцы	-	-	Редко
	Волчаночноподобный синдром	-	-	Редко
	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия	-	-	Частота неизвестна
	Отек лодыжек	Часто	-	-
	Боль в спине	Нечасто	-	-

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	-	Нечасто	-
	ОПН	-	Очень редко	-
	Гематурия	-	-	Очень редко
	Анурия/Олигурия	-	Редко*	-
	Нарушение мочеиспускания	Нечасто	-	-
	Никтурия	Нечасто	-	-
	Поллакиурия	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто	-
	Гинекомастия	Нечасто	-	Очень редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Часто	Часто	Часто
	Общая слабость	Часто	-	-
	Боль в грудной клетке	Нечасто	Нечасто*	-
	Боль	Нечасто	-	-
	Недомогание	Нечасто	Нечасто*	-
	Периферические отеки	-	Нечасто*	-
	Пирексия	-	Нечасто*	-
	Отек	Очень часто	-	Частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации мочевины в плазме крови	-	Нечасто*	-
	Повышение концентрации креатинина в плазме крови	-	Нечасто*	-
	Повышение концентрации билирубина в плазме крови	-	Редко	-
	Повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови	-	Редко	-
	Увеличение массы тела,	Нечасто	-	-

	снижение массы тела			
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падение	-	Нечасто*	-

¹ Частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов в плазме крови, артериальная гипертензия в анамнезе).

*Преимущественно в сочетании с холестазом.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения нежелательных реакций, как правило, дозозависима.

Описание отдельных нежелательных реакций

Дополнительная информация при применении розувастатина

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

У пациентов, получающих терапию розувастатином, анализ мочи с помощью тест-полоски выявлял наличие протеинурии преимущественно канальцевого типа. Изменение количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдались когда-либо во время лечения менее чем у 1 % пациентов, получавших 10–20 мг розувастатина, и приблизительно у 3 % пациентов, получавших 40 мг розувастатина. Небольшое увеличение частоты изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до +) отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает спонтанно на фоне продолжающейся терапии. Обзор результатов клинических исследований и постмаркетингового опыта применения к настоящему моменту не выявил причинно-следственной связи между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

У пациентов, получавших розувастатин, наблюдалась гематурия, и результаты клинических исследований показывают, что данное явление возникает редко.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

При применении розувастатина во всех дозах, и в особенности в дозах, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих эффектах в отношении скелетной мускулатуры: миалгия, миопатия (включая миозит), в редких случаях – рабдомиолиз с ОПН или без нее.

У пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое повышение активности КФК в плазме крови. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК в плазме крови более чем в 5 раз по сравнению с ВГН терапия должна быть прекращена (см. раздел 4.4.).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у небольшого числа пациентов, получавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое повышение активности трансаминаз в плазме крови. В большинстве случаев оно было незначительно, бессимптомно и кратковременно.

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) сообщалось о следующих нежелательных реакциях: сексуальная дисфункция; сообщалось об исключительно редких случаях интерстициальной болезни легких, особенно при длительном применении препарата (см. раздел 4.4.).

Частота сообщений о случаях рабдомиолиза, серьезных нарушений со стороны почек и серьезных нарушений со стороны печени (преимущественно связанных с повышением активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови) была выше на фоне приема розувастатина в дозе 40 мг.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

Телефон: +7 7172 235 135

Адрес электронной почты: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

Адрес электронной почты: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Телефон: +996 (312) 21 92 86

Адрес электронной почты: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.dlsmi.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Данные о передозировке ограничены.

Имеющиеся данные позволяют предположить, что значительная передозировка амлодипина может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и развитию рефлекторной тахикардии (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в том числе с развитием шока и летального исхода).

При передозировке ингибиторов АПФ может отмечаться выраженное снижение АД, шок, нарушение водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство, кашель.

Клиническая картина передозировки розувастатина не описана. При единовременном приеме нескольких суточных доз препарата фармакокинетические параметры розувастатина не изменяются.

Лечение

Специального лечения нет. В случае передозировки пациенту показано симптоматическое лечение и заместительная терапия при необходимости. Меры неотложной помощи направлены на удаление препарата из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): промывание желудка и (или) прием активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса. При выраженном снижении АД следует уложить пациента с возвышенным положением нижних конечностей, при необходимости провести коррекцию гиповолемии (например, в/в инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида). Необходим контроль функции печени и сывороточной активности КФК.

Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, удаляется с помощью гемодиализа.

Гемодиализ для амлодипина и розувастатина неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; гиполипидемические средства, комбинации; гиполипидемические средства в комбинации с другими средствами.

Код АТХ: C10BX14.

Препарат Роксатенз-амло – комбинированный препарат, содержащий амлодипин – БМКК, периндоприл – ингибитор АПФ, и розувастатин – селективный, конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Фармакологические свойства препарата обусловлены фармакологическими свойствами каждого из действующих веществ, входящих в его состав.

Механизм действия

Амлодипин

Амлодипин – производное дигидропиридина, блокирует «медленные» кальциевые каналы, снижает трансмембранный ток ионов кальция в кардиомиоциты и в гладкомышечные клетки сосудов.

Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим действием на гладкомышечные клетки сосудов.

Периндоприл

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (сосудосуживающее вещество), кроме этого АПФ стимулирует секрецию альдостерона и

разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.

В результате периндоприл:

- снижает секрецию альдостерона;
- по принципу отрицательной обратной связи увеличивает активность ренина в плазме крови;
- при длительном применении уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), что обусловлено, в основном, действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой ионов натрия или жидкости или развитием рефлексной тахикардии.

Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови.

Периндоприл действует посредством своего основного активного метаболита – периндоприлата. Другие его метаболиты неактивны.

Действие периндоприла приводит к:

- расширению вен (снижение преднагрузки на сердце), обусловленного изменением метаболизма простагландинов;
- уменьшению ОПСС (снижение постнагрузки на сердце).

При изучении показателей гемодинамики у пациентов с ХСН было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- увеличение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса;
- усиление мышечного периферического кровотока.

В результате значительно улучшаются результаты пробы с физической нагрузкой.

Розувастатин

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалоновую кислоту, предшественник ХС. Основной мишенью действия розувастатина является печень, что способствует снижению концентрации ХС.

Розувастатин увеличивает число «печеночных» рецепторов к ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что, в свою очередь, приводит к ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Фармакодинамические эффекты

Амлодипин

Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим действием на гладкомышечные клетки сосудов.

Механизм антиангинального действия до конца не изучен, предположительно уменьшение ишемии миокарда связано с двумя эффектами:

1) амлодипин расширяет периферические артериолы и, таким образом, снижает ОПСС (постнагрузку). Поскольку частота сердечных сокращений при этом остается неизменной, происходит уменьшение нагрузки на сердце, снижается потребность миокарда в энергии и кислороде;

2) механизм действия амлодипина также, вероятно, включает расширение основных коронарных артерий и коронарных артериол как в неизмененных, так и в ишемизированных участках миокарда, что увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов со спазмом коронарных артерий (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).

У пациентов с артериальной гипертензией прием амлодипина один раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение АД в положении «лежа» и «стоя» на протяжении 24 часов. В связи с медленным развитием антигипертензивного эффекта амлодипин не вызывает острую артериальную гипотензию.

У пациентов со стенокардией прием амлодипина один раз в сутки увеличивает время выполнения физической нагрузки, время до развития приступа стенокардии и до депрессии сегмента ST на 1 мм, а также снижает частоту приступов стенокардии и потребность в приеме таблеток нитроглицерина.

Амлодипин не оказывает неблагоприятного влияния на обмен веществ, на концентрацию липидов в плазме крови и может применяться у пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Периндоприл

Периндоприл эффективен при терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести: мягкой, умеренной и тяжелой. Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4–6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов. Через 24 часа после приема препарата наблюдается выраженное (порядка 80 %) остаточное ингибирование АПФ.

Стабильное снижение АД достигается в течение 1 месяца на фоне применения препарата и не сопровождается тахифилаксией. Прекращение лечения не приводит к развитию синдрома «отмены».

Обладает сосудорасширяющими свойствами и восстанавливает эластичность крупных артерий, корректирует гистоморфометрические изменения сопротивления артерий и приводит к снижению гипертрофии левого желудочка.

Комбинация ингибитора АПФ и тиазидного диуретика приводит к снижению риска гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Розувастатин

Розувастатин снижает повышенные сывороточные концентрации холестерина-липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего ХС, триглицеридов (ТГ), повышает сывороточную концентрацию холестерина-липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает сывороточные концентрации аполипопротеина В (Апо В), ХС-неЛПВП, холестерина-липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (Апо А-I) (см. Таблицы 2 и 3), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и соотношение Апо В/Апо А-I.

Таблица 2. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по Фредриксону) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	Количество пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	Апо В	Апо А-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0

10 мг	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 мг	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 мг	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Таблица 3. Дозозависимый эффект у пациентов с гипертриглицеридемией (тип IIb и IV по Фредриксону) (среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	Количество пациентов	ТГ	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ХС-нелПВП	ХС-ЛПОНП	ТГ-ЛПОНП
Плацебо	26	1	5	1	-3	2	2	6
10 мг	23	-37	-45	-40	8	-49	-48	-39
20 мг	27	-37	-31	-34	22	-43	-49	-40
40 мг	25	-43	-43	-40	17	-51	-56	-48

Терапевтический эффект развивается в течение одной недели после начала терапии розувастатином, через 2 недели лечения достигает 90 % от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-й неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата.

Клиническая эффективность и безопасность

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией.

У 80 % пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) на фоне приема препарата в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигала значений менее 3 ммоль/л. У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получавших розувастатин в дозе 20–80 мг, отмечалась положительная динамика показателей липидного профиля (исследование с участием 435 пациентов). После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель терапии) отмечалось снижение концентрации ХС-ЛПНП на 53 %. У 33 % пациентов достигалась концентрация ХС-ЛПНП менее 3 ммоль/л. У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозе 20 мг и 40 мг, среднее снижение концентрации ХС-ЛПНП составляло 22 %.

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 до 817 мг/дл, получавших розувастатин в дозе от 5 мг до 40 мг один раз в сутки в течение 6 недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови (см. таблицу 3).

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении концентрации триглицеридов и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах в отношении концентрации ХС-ЛПВП (см. раздел 4.4.).

Результаты проведенного исследования JUPITER (Обоснование применения статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина) у 17 802 пациентов показали, что розувастатин существенно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений (252 в группе плацебо по сравнению с 142 в группе розувастатина) ($p < 0,001$) со снижением относительного риска на 44 %. Эффективность терапии была отмечена через 6 первых месяцев применения препарата. Отмечено статистически значимое

снижение на 48 % комбинированного критерия, включавшего смерть от сердечно-сосудистых причин, инсульт и инфаркт миокарда (соотношение рисков: 0,52, 95 % доверительный интервал 0,40–0,68, $p < 0,001$), уменьшение на 54 % возникновения фатального или нефатального инфаркта миокарда (соотношение рисков: 0,46, 95 % доверительный интервал 0,30–0,70) и на 48 % – фатального или нефатального инсульта. Общая смертность снизилась на 20 % в группе розувастатина (соотношение рисков: 0,80, 95 % доверительный интервал 0,67–0,97, $p = 0,02$). Профиль безопасности у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг, был, в целом, схож с профилем безопасности в группе плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Амлодипин

Абсорбция

После приема внутрь амлодипин хорошо всасывается, $C_{\max}$ в плазме крови отмечается через 6–12 часов. Абсолютная биодоступность составляет от 64 до 80 %. Одновременный прием пищи не оказывает влияния на биодоступность амлодипина.

Распределение

Объем распределения (V_d) составляет около 21 л/кг. В исследованиях *in vitro* было показано, что около 97,5 % циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Амлодипин активно метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, выводится почками 10 % принятой дозы в неизменном виде, 60 % – в виде неактивных метаболитов.

Элиминация

Конечный $T_{1/2}$ амлодипина из плазмы крови составляет примерно 35–50 часов, что позволяет принимать препарат один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность

Данные по применению амлодипина у пациентов с нарушением функции печени ограничены. У пациентов с нарушением функции печени отмечается снижение клиренса амлодипина, что приводит к удлинению $T_{1/2}$ и повышению AUC примерно на 40–60 %.

Лица пожилого возраста

Время от приема препарата до достижения $C_{\max}$ амлодипина в плазме крови не различается у пациентов пожилого и более молодого возраста. У пациентов пожилого возраста отмечается тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$. Увеличение AUC и $T_{1/2}$ у пациентов с ХСН соответствует предполагаемой величине для данной возрастной группы.

Периндоприл

Абсорбция

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается. $C_{\max}$ в плазме крови достигается через 1 час после приема внутрь. $T_{1/2}$ периндоприла из плазмы крови составляет 1 час.

Распределение

V_d свободного периндоприлата составляет примерно 0,2 л/кг. Степень связывания периндоприлата с белками плазмы крови (в основном с АПФ) составляет около 20 % и носит дозозависимый характер.

Биотрансформация

Периндоприл является пролекарством, т. е. не обладает фармакологической активностью. Около 27 % от дозы периндоприла, принятой внутрь, поступает в кровоток в виде активного метаболита – периндоприлата. Помимо активного метаболита – периндоприлата, образуется еще 5 метаболитов, которые не обладают фармакологической активностью. $C_{\max}$ периндоприлата в плазме крови достигается через 3–4 часа после приема внутрь.

Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому периндоприл следует принимать один раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Существует линейная зависимость концентрации периндоприла в плазме крови от принятой внутрь дозы.

Элиминация

Периндоприлат выводится из организма почками. Конечный $T_{1/2}$ свободной фракции составляет около 17 часов, равновесное состояние достигается в течение 4-х суток.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью проводится с учетом степени нарушения функции почек (показателя КК).

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетика периндоприла изменяется у пациентов с циррозом печени: печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Однако количество образующегося периндоприлата не уменьшается, поэтому коррекции дозы не требуется (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Лица пожилого возраста

Выведение периндоприлата замедлено у лиц пожилого возраста, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью.

Розувастатин

Абсорбция

$C_{\max}$ розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20 %.

Распределение

Метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным органом, синтезирующим ХС и метаболизирующим ХС-ЛПНП. V_d розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Биотрансформация

Подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %). Розувастатин является неспецифическим субстратом системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты

CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами являются N-десметилрозувастатин и лактоновые метаболиты.

N-десметилрозувастатин примерно на 50 % менее активен, чем розувастатин; лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию плазменной ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Элиминация

Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Приблизительно 5 % выводится почками в неизменном виде. $T_{1/2}$ плазмы крови составляет примерно 19 часов (не изменяется при увеличении дозы препарата). Средний геометрический плазменный клиренс – 50 л в час (коэффициент вариации – 21,7 %). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс «печеночного» захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик ХС, выполняющий важную роль в «печеночной» элиминации розувастатина.

Линейность (нелинейность)

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном применении.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени ($КК < 30$ мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметилрозувастатина – в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, примерно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью 7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличения системной экспозиции розувастатина. У двух пациентов с печеночной недостаточностью 8–9 баллов по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение системной экспозиции, по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с печеночной недостаточностью выше 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Возраст и пол

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина (см. подраздел «Дети»).

Этнические группы

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC и C_{max} в плазме крови розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с пациентами европеоидной расы, у индийцев показано увеличение медианы AUC и C_{max} в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди пациентов европеоидной и негроидной рас.

Генетический полиморфизм

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 и BCRP. У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение показателя AUC розувастатина в 1,6 и 2,4 раза соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.

5.3. Данные доклинической безопасности

Амлодипин

Репродуктивная токсичность

Исследования репродуктивной токсичности на крысах и мышах показали увеличение периода вынашивания, увеличение продолжительности родоразрешения и снижение выживаемости потомства при применении амлодипина в дозах, превышающих максимальные рекомендованные для человека приблизительно в 50 раз (при расчете в мг/кг).

Нарушение фертильности

При применении амлодипина в дозах до 10 мг/кг/день (что в 8 раз* превышает максимальную рекомендованную для человека дозу 10 мг при расчете в мг/м²), влияния на фертильность у крыс, получавших амлодипин (самцы в течение 64 дней и самки в течение 14 дней до спаривания), обнаружено не было. В другом исследовании на крысах, в котором самцы получали амлодипина безилат в течение 30 дней в дозе, сравнимой с дозой для человека (при расчете в мг/кг), было обнаружено снижение концентрации фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме крови, а также уменьшение плотности спермы и количества зрелых сперматид и клеток Сертоли.

Канцерогенез, мутагенез

У крыс и мышей, получавших амлодипин с кормом в течение 2 лет, в концентрациях, рассчитанных для обеспечения суточной дозы 0,5, 1,25, и 2,5 мг/кг/сут, признаков канцерогенности обнаружено не было. Наивысшая доза (для мышей – аналогичная максимальной рекомендованной клинической дозе 10 мг при расчете в мг/м², а для крыс – в 2 раза* ее превышающая) была близка к максимальной переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

В ходе исследований мутагенеза ни на генном, ни на хромосомном уровне эффектов, связанных с применением препарата, обнаружено не было.

*Из расчета на массу пациента 50 кг.

Периндоприл

В исследованиях хронической токсичности (на крысах и обезьянах) при пероральном приеме было выявлено, что органом-мишенью являются почки, нарушения носят обратимый характер.

Мутагенности в исследованиях *in vitro* и *in vivo* отмечено не было.

Исследования репродуктивной токсичности (на крысах, мышах, кроликах и обезьянах) не выявили признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Однако было показано, что ингибиторы АПФ, как класс, оказывают нежелательное воздействие на позднее развитие плода, что приводит к гибели плода и врожденным нарушениям у грызунов и кроликов: наблюдались поражения почек и рост перинатальной и постнатальной смертности. Ни у самцов, ни у самок не отмечалось нарушения фертильности.

Канцерогенности в исследованиях длительного применения препарата на крысах и мышах отмечено не было.

Розувастатин

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, генотоксичности и канцерогенного потенциала, особый вред для человека не выявлен. Специфические тесты для оценки влияния на рецепторы hERG не проводились. Наблюдались следующие нежелательные реакции, не отмеченные в клинических исследованиях, но наблюдавшиеся у животных при уровнях воздействия, аналогичных уровням воздействия в клинических условиях: в исследованиях токсичности при многократном введении гистопатологические изменения в печени, вероятно, обусловленные фармакологическим действием розувастатина, наблюдались у мышей, крыс и, в меньшей степени, с влиянием на желчный пузырь, у собак, но не у обезьян. Кроме того, при более высоких дозах у обезьян и собак наблюдалась тестикулярная токсичность. Репродуктивная токсичность была очевидна у крыс: уменьшение размера помета, веса помета и выживаемости детенышей наблюдалось при дозах, токсичных для самок, когда системная экспозиция в несколько раз превышала уровень терапевтической экспозиции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Роксатенз-амло, 5 мг + 4 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 200

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 112

Кросповидон, тип А

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт

Макрогол 3350

Титана диоксид (Е171)

Железа оксид желтый (Е172)

Железа оксид красный (Е172)

Железа оксид черный (Е172)

Тальк

Роксатенз-амло, 5 мг + 8 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 200

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 112

Кросповидон, тип А

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Поливиниловый спирт

Макрогол 3350

Титана диоксид (Е171)

Железа оксид желтый (Е172)

Железа оксид красный (Е172)

Железа оксид черный (Е172)

Тальк

Роксатенз-амло, 5 мг + 8 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 200
Целлюлоза микрокристаллическая, тип 112
Кросповидон, тип А
Кремния диоксид коллоидный безводный
Магния стеарат
Пленочная оболочка
Поливиниловый спирт
Макрогол 3350
Титана диоксид (Е171)
Железа оксид желтый (Е172)
Тальк

Роксатенз-амло, 10 мг + 8 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 200
Целлюлоза микрокристаллическая, тип 112
Кросповидон, тип А
Кремния диоксид коллоидный безводный
Магния стеарат
Пленочная оболочка
Поливиниловый спирт
Макрогол 3350
Титана диоксид (Е171)
Тальк

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С, в оригинальном блистере для защиты от света.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида и фольги алюминиевой.

По 3, 6 или 9 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения
АО «КРКА, д.д., Ново место»
Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место
Телефон: +386 7 331 21 11
Факс: +386 7 332 15 37
Адрес электронной почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «КРКА-РУС»
143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Телефон: +7 (495) 994 70 70
Факс: +7 (495) 994 70 78
Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь
Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь
220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315
Телефон: 8 740 740 9230
Факс: 8 740 740 9230
Адрес электронной почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан
ТОО «КРКА Казахстан»
050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601
Телефон: +7 (727) 311 08 09
Адрес электронной почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения
Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения
0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103
Телефон: +374 11 560011
Адрес электронной почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика
Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане
720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А
Телефон: +996 (312) 66 22 50
Адрес электронной почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000745)-(РГ-RU)
ЛП-№000745-ГП-BY
ЛП-№(000745)-(ГП-AM)
ЛП-№(000745)-(ГП-KG)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Роксатенз-амло доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).