

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Роксатенз-инда, 1,25 мг + 4 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Роксатенз-инда, 1,25 мг + 4 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Роксатенз-инда, 2,5 мг + 8 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Роксатенз-инда, 2,5 мг + 8 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: индапамид + периндоприл + розувастатин.

Роксатенз-инда, 1,25 мг + 4 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 1,25 мг индапамида, 4 мг периндоприла эрбумина, 10 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Роксатенз-инда, 1,25 мг + 4 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 1,25 мг индапамида, 4 мг периндоприла эрбумина, 20 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Роксатенз-инда, 2,5 мг + 8 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 2,5 мг индапамида, 8 мг периндоприла эрбумина, 10 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Роксатенз-инда, 2,5 мг + 8 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 2,5 мг индапамида, 8 мг периндоприла эрбумина, 20 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Роксатенз-инда, 1,25 мг + 4 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красновато-коричневого цвета, с гравировкой PIR1 на одной стороне и фаской.

Роксатенз-инда, 1,25 мг + 4 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового с сероватым оттенком цвета, с гравировкой PIR2 на одной стороне и фаской.

Роксатенз-инда, 2,5 мг + 8 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, с гравировкой PIR3 на одной стороне и фаской.

Роксатенз-инда, 2,5 мг + 8 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-розовато-коричневого цвета, с гравировкой PIR4 на одной стороне и фаской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Роксатенз-инда показан к применению у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет.

Препарат применяется в качестве заместительной терапии при состояниях, которые адекватно контролируются приемом индапамида, периндоприла и розувастатина в тех же дозах, что и в препарате Роксатенз-инда, в составе медикаментозного лечения артериальной гипертензии и сопутствующей дислипидемии при:

- первичной гиперхолестеринемии (тип Па по классификации Фредриксона, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемии);
- смешанной гиперхолестеринемии (тип Пб по классификации Фредриксона);
- семейной гомозиготной гиперхолестеринемии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза – 1 таблетка один раз в сутки.

Комбинированный препарат с фиксированными дозами не подходит для начальной терапии.

При переходе на лечение препаратом Роксатенз-инда необходимо достичь адекватного контроля состояния пациента при одновременном приеме постоянных доз монопрепаратов.

Доза препарата Роксатенз-инда 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 пациентов 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 АД.

Пациенты с почечной недостаточностью

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

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных действующих веществ, входящих в состав препарата Роксатенз-инда (см. раздел 4.4.). Прием препарата Роксатенз-инда в дозировках 2,5 мг + 8 мг + 10 мг и 2,5 мг + 8 мг + 20 мг у данной группы пациентов противопоказан.

У пациентов с КК от 60 мл/мин и выше коррекции дозы не требуется. На фоне терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию креатинина и содержание калия в сыворотке крови.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

При умеренно выраженной печеночной недостаточности коррекции дозы не требуется.

Этнические группы

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина у пациентов монголоидной расы (см. раздел 4.4.). Следует учитывать данный факт при назначении препарата данной группе пациентов. При приеме розувастатина в дозах 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг. Противопоказано назначение розувастатина в дозе 40 мг пациентам монголоидной расы (см. раздел 4.3.).

Генетический полиморфизм

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (площади 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., 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 OATP1B1 и 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., 4.5.).

Дети

Безопасность и эффективность применения у детей и подростков в возрасте младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, предпочтительно утром перед приемом пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к индапамиду и другим производным сульфонида, периндоприлу и другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), розувастатину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибиторов АПФ (см. раздел 4.4.).
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек.
- Почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) (для всех дозировок). Почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин) – для дозировок 2,5 мг + 8 мг + 10 мг и 2,5 мг + 8 мг + 20 мг.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (в том числе с печеночной энцефалопатией).
- Заболевания печени в активной фазе (включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз и повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза (по сравнению с верхней границей нормы)).
- Миопатия.
- Пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений.
- Гипокалиемия.
- Одновременное применение с комбинацией софосбувир + велпатасвир + воксилапревир (см. раздел 4.5.).
- Одновременное применение с неантиаритмическими лекарственными средствами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», нецелесообразно (см. раздел 4.5.).
- Одновременный прием циклоспорина.
- Одновременное применение с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и (или) умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Одновременное применение с комбинацией валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.4., 4.5.). Препарат Роксатенз-инда нельзя принимать ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил.
- Экстракорпоральные методы лечения с использованием некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью.
- Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной функционирующей почки.
- Применение у женщин детородного возраста, не использующих адекватные методы контрацепции.
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

Из-за отсутствия достаточного клинического опыта препарат Роксатенз-инда не следует применять у пациентов, находящихся на гемодиализе, а также у пациентов с нелеченой сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью при следующих состояниях: системные заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка (СКВ), склеродермия), терапия иммунодепрессантами (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), угнетение костномозгового кроветворения, сниженный объем циркулирующей крови (ОЦК) (прием диуретиков, диета с ограничением поваренной соли, рвота, диарея), гипонатриемия, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, нарушение функции печени и почек, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (II–IV функциональный класс по классификации NYHA), гиперурикемия (особенно

сопровождаящая подагрой и уратным нефролитиазом), лабильность артериального давления (АД), применение у пациентов пожилого возраста, негроидной расы, спортсменов (возможна положительная реакция при допинг-контроле), аллергическая реакция на пенициллин в анамнезе, проведение гемодиализа с использованием высокопроточных полиакрилнитриловых мембран (например, AN69), перед процедурой афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (например, ядом перепончатокрылых), состояние после трансплантации почки, стеноз аортального и (или) митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), двусторонний стеноз почечных артерий, одновременное применение с препаратами лития, золота, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), баклофеном, кортикостероидами, аллопуринолом, лекарственными препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, гиперкалиемия; сопутствующий прием ингибиторов энкефалиназы (например, рацекадотрил), ингибиторов mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин); наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – почечная недостаточность, гипотиреоз, наследственные заболевания мышц в анамнезе (в том числе в семейном) и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, чрезмерное употребление алкоголя, состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина, расовая принадлежность (монголоидная раса – японцы и китайцы), одновременное применение с фибратами, заболевания печени в анамнезе, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, проведение общей анестезии, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судороги, одновременное применение с эзетимибом.

Индапамид + периндоприл + розувастатин

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) применение препарата Роксатенз-инда противопоказано.

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин) рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных действующих веществ, входящих в состав препарата Роксатенз-инда (см. раздел 4.2.). Прием препарата Роксатенз-инда в дозировках 2,5 мг + 8 мг + 10 мг и 2,5 мг + 8 мг + 20 мг у данной группы пациентов противопоказан.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение препаратом следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить комбинированную терапию, либо используя низкие дозы комбинации периндоприла и индапамида, либо применяя эти препараты отдельно. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания калия и концентрации креатинина в сыворотке крови через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца. Развитие почечной недостаточности чаще происходит у пациентов с тяжелой ХСН или исходным нарушением функции почек, в том числе при стенозе почечной артерии.

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий применение препарата Роксатенз-инда не рекомендуется.

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в частности, 40 мг в сутки), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая выявлялась при помощи тест-полосок и в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Такая протеинурия не свидетельствует об остром заболевании или прогрессировании сопутствующего заболевания почек.

Пациенты пожилого возраста

Перед началом приема препарата необходимо оценить функциональную активность почек и содержание калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае снижения ОЦК и потери электролитов, что позволяет избежать резкого снижения АД.

Индапамид + периндоприл

Применение комбинации индапамида и периндоприла не сопровождалось существенным снижением частоты нежелательных реакций, за исключением гипокалиемии, по сравнению с приемом отдельных компонентов препарата в наименьших разрешенных для применения дозах (см. раздел 4.8.). В начале терапии двумя гипотензивными препаратами, которые пациент не получал ранее, нельзя исключить увеличения частоты развития идиосинкразии. Тщательное наблюдение за пациентом позволяет свести этот риск к минимуму.

Литий

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

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

У пациентов с гипонатриемией (особенно со стенозом почечной артерии, в том числе двусторонним) существует риск внезапного развития артериальной гипотензии. Поэтому следует обращать внимание на возможные симптомы обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови. При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться внутривенное (в/в) введение 0,9 % раствора натрия хлорида.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, либо используя низкие дозы комбинации периндоприла и индапамида, либо только один из препаратов.

Реноваскулярная гипертензия

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

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, применение ингибиторов АПФ может быть эффективным у пациентов с реноваскулярной гипертензией (как ожидающих хирургического вмешательства, так и при невозможности его проведения).

У пациентов с диагностированным или предполагаемым стенозом почечной артерии лечение комбинацией индапамид + периндоприл следует начинать в условиях стационара.

Риск артериальной гипотензии и (или) почечной недостаточности (у пациентов с ХСН, нарушением водно-электролитного баланса и т. д.)

При некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечных артерий, ХСН или циррозом печени с отеками и асцитом.

Применение ингибиторов АПФ вызывает блокаду РААС, и поэтому может сопровождаться резким снижением АД и (или) повышением концентрации креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата или в течение первых двух недель терапии. Иногда эти состояния развиваются остро и в другие сроки терапии. В таких случаях при возобновлении терапии рекомендуется применять комбинацию индапамид + периндоприл в более низкой дозе и затем постепенно ее увеличивать.

Сердечная недостаточность/тяжелая сердечная недостаточность

У пациентов с ХСН (IV функциональный класс по классификации NYHA) и пациентов с сахарным диабетом 1 типа (опасность спонтанного увеличения содержания ионов калия) лечение должно начинаться с более низких доз комбинации периндоприла и индапамида и под тщательным врачебным контролем.

Пациенты с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (ИБС) не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов, комбинацию периндоприла и индапамида необходимо применять совместно с бета-адреноблокаторами.

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 сывороточной активности «печеночных» ферментов или появлении желтухи на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата и продолжать наблюдение за пациентом.

При нарушении функции печени тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут вызывать (особенно в случае электролитного дисбаланса) печеночную энцефалопатию, которая может прогрессировать до печеночной комы. В этом случае следует немедленно прекратить прием диуретика.

Индапамид

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакции фоточувствительности. В случае развития реакции фоточувствительности следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Содержание натрия в плазме крови

До начала лечения необходимо определить содержание натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. На начальном этапе терапии снижение содержания натрия в плазме крови может быть бессимптомным, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Пациентам пожилого возраста

и пациентам с циррозом печени показан более частый контроль содержания натрия в плазме крови.

Любой диуретический препарат может вызывать гипонатриемию, приводящую иногда к крайне тяжелым последствиям.

Гипонатриемия в сочетании с гиповолемией могут быть причиной обезвоживания и ортостатической гипотензии.

Сопутствующее снижение содержания хлора в плазме крови может привести к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу (частота развития и степень выраженности этого эффекта незначительны).

Содержание калия в плазме крови

Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Гипокалиемия может быть причиной развития нарушений со стороны мышц. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, в основном на фоне тяжелой гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемии (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из групп высокого риска: пациенты пожилого возраста, истощенные пациенты (как получающие, так и не получающие сочетанную медикаментозную терапию), пациенты с циррозом печени (в том числе с отеками и асцитом), пациенты с ИБС, ХСН. У таких пациентов гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмии.

Комбинированное применение периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае применения других гипотензивных средств, в комбинации с диуретиком необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови.

Гипокалиемия, выявленная в сочетании с низкой концентрацией магния в сыворотке крови, может быть резистентной к лечению, если не корректировать содержание магния в сыворотке крови.

Содержание магния в плазме крови

Было показано, что тиазиды и родственные им диуретики, включая индапамид, увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипомагниемии (см. разделы 4.5., 4.8.).

Удлинение интервала QT

К группе повышенного риска также относятся пациенты с увеличенным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств. Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений ритма сердца, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть летальной.

Во всех описанных выше случаях необходим регулярный контроль начала терапии.

При выявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

Содержание кальция в плазме крови

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уменьшают выведение кальция почками, что может вызывать незначительное временное повышение содержания кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть связана с недиагностированным ранее гиперпаратиреозом. В таких случаях необходимо провести исследование функции паращитовидных желез, предварительно отменив прием диуретических средств.

Диуретические средства и функция почек

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (концентрация креатинина в плазме крови у взрослых пациентов ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л). У пациентов пожилого возраста нормативный показатель концентрации креатинина в плазме крови должен быть скорректирован с учетом возраста, массы тела и пола в соответствии с формулой Кокрофта:

$$KK = (140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела} / 0,814 \times \text{концентрация креатинина в плазме крови},$$

где: возраст указан в годах, масса тела – в кг, концентрация креатинина – в мкмоль/л.

Для женщин эту формулу следует скорректировать, умножая полученный результат на коэффициент 0,85.

В начале лечения диуретиками у пациентов из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение СКФ и повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не опасна для пациентов с неизменной функцией почек, однако у пациентов с почечной недостаточностью ее выраженность может усиливаться.

Мочевая кислота

У пациентов с повышенной концентрацией мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры.

Спортсмены

Индапамид может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Хориоидальный выпот/острая миопия/вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды и их производные могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой миопии и острому приступу вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии тиазидным/тиазидоподобным препаратом. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием тиазидного/тиазидоподобного препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы является аллергическая реакция на производные сульфонамида или пенициллин в анамнезе.

Периндоприл

Калийсберегающие диуретики, препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли

Как правило, одновременное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия и калийсодержащих заменителей пищевой соли не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

Двойная блокада РААС

Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность (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., 5.2.). Если двойная блокада необходима, то лечение должно выполняться под строгим наблюдением специалиста при регулярном контроле функции почек, содержания калия в плазме крови и АД. Ингибиторы АПФ не должны применяться одновременно с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией.

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. После отмены ингибитора АПФ нейтропения и агранулоцитоз проходят самостоятельно. С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (в том числе СКВ, склеродермия) на фоне терапии иммунодепрессантами, аллопуринолом или прокаинамидом, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

У некоторых пациентов развивались тяжелые инфекции, резистентные, в ряде случаев, к интенсивной антибиотикотерапии. При применении периндоприла у таких пациентов рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в плазме крови. При появлении любых симптомов инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка) пациентам необходимо обратиться к врачу.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

На фоне приема ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, 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 полного купирования симптомов. Как правило, отек лица и губ лечения не требует, 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 следует немедленно начать проведение соответствующей терапии, например, ввести подкожно раствор эпинефрина (адреналина) в разведении 1:1000 (0,3–0,5 мл) и (или) обеспечить проходимость дыхательных путей.

Сообщалось о более высоком риске развития ангионевротического отека у пациентов негроидной расы.

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, принимающих ингибиторы АПФ, с жалобами на боль в области живота при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать

возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Совместное применение периндоприла с комбинацией валсартан + сакубитрил (ингибитор неприлизина) противопоказано, так как подавление активности неприлизина на фоне совместного применения ингибитора АПФ может увеличивать риск развития ангионевротического отека. Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3., 4.5.).

Совместное применение ингибиторов АПФ с ингибиторами энкефалиназы (например, рацекадотрил), ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинами (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может приводить к повышению риска развития ангионевротического отека (например, отек верхних дыхательных путей или языка с/без респираторных нарушений) (см. раздел 4.5.). С осторожностью следует начинать прием ингибиторов энкефалиназы (например, рацекадотрил), ингибиторов mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) пациентам, уже принимающим ингибитор АПФ.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактоидных реакций у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время проведения десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых: пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом или склонностью к аллергическим реакциям при проведении десенсибилизации. Следует избегать применения ингибитора АПФ у пациентов, получающих иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Развития подобных реакций можно избежать путем временной отмены ингибиторов АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры десенсибилизации.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения таких реакций следует временно прекратить прием ингибиторов АПФ перед каждой процедурой афереза.

Гемодиализ

В редких случаях у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®) развивались анафилактоидные реакции. Поэтому рекомендуется использовать мембрану другого типа или применять гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, невосприимчивы к гипотензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС. Таким образом, использование данного препарата не рекомендуется.

Беременность

Применение ингибиторов АПФ не следует начинать во время беременности. Женщинам, планирующим беременность, следует назначить альтернативное гипотензивное средство с установленным профилем безопасности для применения во время беременности. При выявлении беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и

при необходимости назначить альтернативную гипотензивную терапию (см. разделы 4.3., 4.6.).

Кашель

На фоне терапии ингибиторами АПФ может возникать сухой упорный кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможности его появления в связи с приемом ингибитора АПФ. При необходимости применения препаратов этой группы прием ингибитора АПФ может быть продолжен.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при применении средств для общей анестезии, обладающих антигипертензивным действием. Рекомендуются прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в том числе периндоприла, за 24 часа до хирургического вмешательства.

Аортальный и митральный стеноз, ГОКМП

Ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью у пациентов с обструкцией выносящего тракта левого желудочка.

Атеросклероз

Риск развития артериальной гипотензии существует у всех пациентов, однако особую осторожность следует соблюдать у пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями. У таких пациентов лечение начинают с низких доз препарата.

Гиперкалиемия

На фоне приема ингибиторов АПФ может развиваться гиперкалиемия. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, пожилой возраст (старше 70 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация ХСН, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также других средств, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин, триметоприм или ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм) и особенно антагонисты альдостерона или АРА II, ацетилсалициловая кислота ≥ 3 г в сутки, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус).

Применение препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек.

Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям ритма сердца. При необходимости одновременного применения препарата с вышеперечисленными средствами следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови (см. раздел 4.5.).

Этнические различия

Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина плазмы крови.

Розувастатин

Влияние на опорно-двигательный аппарат

При применении розувастатина во всех дозах, но особенно в дозах, превышающих 20 мг в сутки, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз. Отмечены очень редкие случаи рабдомиолиза при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и эзетимиба. Такая комбинация должна применяться с осторожностью, так как нельзя исключить фармакодинамического взаимодействия.

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота рабдомиолиза при пострегистрационном применении розувастатина выше при применении дозы 40 мг в сутки.

Определение активности креатинфосфокиназы (КФК)

Сывороточную активность КФК нельзя определять после интенсивных физических нагрузок и при наличии других возможных причин повышения ее активности, так как это может привести к неверной интерпретации полученных результатов. Если исходная сывороточная активность КФК существенно превышена (в 5 раз выше верхней границы нормы), то через 5–7 дней следует провести повторный анализ. Нельзя начинать терапию, если результаты повторного анализа подтверждают исходную высокую сывороточную активность КФК (более чем 5-кратное превышение верхней границы нормы).

Перед началом терапии

В зависимости от суточной дозы розувастатин должен назначаться с осторожностью пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза, в ином случае применение препарата противопоказано (см. разделы 4.3., 4.4.).

К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- заболевания мышц в анамнезе (в том числе в семейном анамнезе);
- миотоксические явления при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- возраст старше 65 лет;
- состояния, при которых может повышаться концентрация розувастатина в плазме крови;
- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов необходимо оценить риск и возможную пользу терапии. Также рекомендуется проводить клинический мониторинг. Если исходная сывороточная активность КФК выше более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы, терапию начинать нельзя.

В период терапии препаратом

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 верхней границей нормы) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если сывороточная активность КФК не более

чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы). 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 под тщательным медицинским наблюдением. 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 ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

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 включая 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. Розувастатин в дозе 30 мг в сутки и 40 мг в сутки противопоказан для комбинированной терапии с фибратами (см. разделы 4.3., 4.5.).

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

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Одновременное применение розувастатина с ингибиторами протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

Функция печени

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием препарата следует прекратить или уменьшить дозу розувастатина, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома терапия основных заболеваний должна проводиться до начала лечения препаратом Роксатенз-инда.

Этнические различия

В ходе фармакокинетических исследований у представителей монголоидной расы по сравнению с представителями европеоидной расы отмечено увеличение плазменной концентрации розувастатина (см. разделы 4.2., 5.2.).

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых статинов, особенно в течение длительного времени, сообщалось об исключительно редких случаях интерстициального заболевания легких.

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

У пациентов с концентрацией глюкозы 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

Лекарственные взаимодействия для индапамида и периндоприла

Комбинации, не рекомендованные к применению

Препараты лития: при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ были зарегистрированы случаи обратимого повышения содержания лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты.

Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости одновременного применения необходимо тщательно контролировать содержание лития в плазме крови (см. раздел 4.4.).

Лекарственные препараты, сочетание с которыми требует особого внимания и осторожности

Баклофен: возможно усиление антигипертензивного действия. Необходим контроль АД, функции почек и при необходимости коррекция дозы гипотензивных средств.

Нестероидные противовоспалительные препараты, в т. ч. высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г в сутки): одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП (включая ацетилсалициловую кислоту в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП) может привести к снижению антигипертензивного эффекта ингибиторов АПФ, повышению риска развития нарушений функции почек (вплоть до развития ОПН), повышению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с исходно сниженной функцией почек.

Следует соблюдать осторожность при применении данной комбинации, особенно у пациентов пожилого возраста. До начала лечения пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости, а также регулярно контролировать функцию почек как в начале терапии, так и в процессе лечения.

Сочетания препаратов, требующие внимания

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики): препараты этих классов усиливают антигипертензивный эффект и увеличивают риск развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Другие гипотензивные средства: возможно усиление антигипертензивного эффекта.

Лекарственные взаимодействия для индапамида

Сочетания препаратов, требующие особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»: так как существует риск развития гипокалиемии, индапамид следует применять с осторожностью в комбинации с лекарственными препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», такими как:

- антиаритмические лекарственные препараты классов IA (хинин, гидрохинин, дизопирамид, прокаинамид) и IC (флекаинид);
- антиаритмические лекарственные препараты III класса (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол, дронедазон);
- нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сульприд, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), пимозид, сертиндол;
- антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам);
- антибактериальные препараты: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, цiproфлоксацин), макролиды (эритромицин при в/в введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;
- противогрибковые препараты ряда азолов (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- противомаларийные препараты (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
- антиангинальные средства (ранолазин, бепридил);
- противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (вандетаниб, мышьяк триоксид, оксалиплатин, такролимус, анагредил);
- противорвотные препараты (ондансетрон);
- средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (цизаприд, домперидон);
- антигистаминные препараты (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- прочие: пентамидин, дифеманил, винкамин при в/в введении, вазопрессин, терлипрессин, кетансерин, пробукол, пропופол, севофлуран, теродилин, цилостазол.

Следует проводить профилактику гипокалиемии и, при необходимости, ее коррекцию, а также контролировать интервал QT.

Лекарственные препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В при в/в введении, глюко- и минералокортикоиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника: увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Следует применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды: гипокалиемия и (или) гипомagneмия предрасполагают к токсическим эффектам сердечных гликозидов (препаратов наперстянки). При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия, магния в плазме крови, показатели ЭКГ и при необходимости корректировать терапию.

Аллопуринол: при одновременном применении с индапамидом возможно повышение частоты реакций гиперчувствительности.

Сочетание препаратов, требующие внимания

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен): для некоторых пациентов применение такой комбинации обосновано. Однако при этом может наблюдаться гипокалиемия или гиперкалиемия (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом). Если необходимо совместное применение индапамида и указанных выше калийсберегающих диуретиков, следует проводить

контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ. При необходимости схема лечения может быть пересмотрена.

Метформин: функциональная почечная недостаточность на фоне приема диуретиков, особенно «петлевых», при одновременном применении с метформином повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует применять метформин, если концентрация креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные средства: у пациентов с гиповолемией на фоне терапии диуретическими средствами существует повышенный риск развития ОПН, особенно при применении контрастных веществ, содержащих высокие дозы йода. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам следует восполнить ОЦК.

Препараты, содержащие соли кальция: при одновременном применении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения кальция почками.

Циклоспорин, такролимус: возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина в плазме крови, даже при отсутствии выраженной потери ионов натрия и дегидратации.

Глюкокортикостероиды (ГКС), тетракозактид (при системном применении): снижение антигипертензивного эффекта (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия ГКС).

Лекарственные взаимодействия для периндоприла

Данные клинических исследований показали, 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 применением только одного препарата, воздействующего на РААС (см. разделы 4.3., 4.4., 5.1.).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека

Совместное применение периндоприла с комбинацией валсартан + сакубитрил (ингибитор неприлизина) противопоказано, так как подавление активности неприлизина на фоне совместного применения ингибитора АПФ может увеличивать риск развития ангионевротического отека. Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3., 4.4.).

Совместное применение ингибиторов АПФ с ингибиторами энкефалиназы (например, рацекадотрил), ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинами (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может приводить к повышению риска развития ангионевротического отека (например, отек верхних дыхательных путей или языка с/без респираторных нарушений) (см. раздел 4.4.).

Совместное применение противопоказано

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен: одновременное применение ингибиторов АПФ с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и (или) умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела)

противопоказано (см. раздел 4.3.). Возрастает риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек, увеличения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Экстракорпоральные методы лечения: экстракорпоральные методы лечения с применением некоторых высокопоточных мембран с отрицательно заряженной поверхностью (например, полиакрилонитриловых), такие как гемодиализ или гемофильтрация, а также аферез ЛПНП с использованием декстрана сульфата, противопоказаны из-за увеличения риска развития тяжелых анафилактических реакций (см. раздел 4.3.). Если пациенту необходимы экстракорпоральные методы лечения, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или другого класса гипотензивных препаратов.

Совместное применение не рекомендуется

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен: у пациентов, не имеющих сахарный диабет или нарушения функции почек ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ площади поверхности тела), возрастает риск развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и увеличения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (см. раздел 4.4.).

Ингибиторы АПФ и АРА II: по имеющимся данным, у пациентов с установленной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременное применение ингибиторов АПФ и АРА II приводит к увеличению частоты развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая ОПН) по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, действующий на РААС. Применение двойной блокады РААС (например, одновременный прием ингибиторов АПФ и АРА II) должно быть ограничено единичными случаями со строгим контролем функции почек, содержания калия в плазме крови и АД (см. раздел 4.4.).

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен), препараты калия или калийсодержащие заменители соли: ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия почками, вызванную диуретиком. При одновременном применении с ингибиторами АПФ возможно повышение содержания калия в сыворотке крови вплоть до летального исхода. Если необходимо одновременное применение ингибитора АПФ и вышеуказанных препаратов (в случае подтвержденной гипокалиемии), следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови и параметров ЭКГ. Особенности применения спиронолактона при ХСН описаны далее по тексту (см. подраздел «Сочетания препаратов, требующие особого внимания»).

Эстрамустин: одновременное применение может привести к повышению риска развития нежелательных реакций, таких как ангионевротический отек.

Сочетания препаратов, требующие особого внимания

Гипогликемические средства (инсулин, пероральные гипогликемические препараты): эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулины, пероральные гипогликемические препараты) может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Данный эффект, вероятнее всего, можно наблюдать в течение первых недель совместной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек.

Калийнесберегающие диуретики: у пациентов, получающих диуретики, особенно у пациентов с гиповолемией и (или) сниженной концентрацией солей, в начале терапии периндоприлом 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, когда предшествующая терапия диуретиками может стать причиной гиповолемии или снижения концентрации солей, либо диуретики должны быть отменены до начала применения ингибитора АПФ (при этом калийсберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением.

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью, получающих диуретики, лечение ингибитором АПФ следует начинать с очень низкой дозы, возможно, после снижения дозы одновременно применяемого калийсберегающего диуретика.

Во всех случаях функцию почек (концентрацию креатинина в плазме крови) следует контролировать в течение первых нескольких недель применения ингибитора 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 ХСН II–IV функционального класса (по классификации NYHA) с фракцией выброса левого желудочка < 40 % и предшествующим лечением ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками, существует риск развития гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций по назначению данной комбинации препаратов.

Перед началом лечения данной комбинацией 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.

Сочетания препаратов, требующие внимания

Гипотензивные средства и вазодилататоры: одновременное применение этих препаратов может усиливать антигипертензивное действие периндоприла. При совместном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами возможно дополнительное снижение АД.

Аллопуринол, цитостатические и иммунодепрессивные средства, ГКС (при системном применении) и прокаинамид: совместное применение с ингибиторами АПФ может увеличивать риск развития лейкопении (см. раздел 4.4.).

Препараты для общей анестезии: одновременное применение ингибиторов АПФ и средств для проведения общей анестезии может приводить к усилению антигипертензивного эффекта (см. раздел 4.4.).

Симпатомиметики: могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота: при одновременном применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, и в/в введении препарата золота (натрия ауротиомалат) описан симптомокомплекс, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту и выраженное снижение АД.

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм): одновременное применение с ингибиторами АПФ может увеличивать риск развития гиперкалиемии.

Тканевые активаторы плазминогена: в обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших

ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Лекарственные взаимодействия для розувастатина

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 площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) розувастатина в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечается у здоровых добровольцев (см. Таблицу 1). Одновременное применение с розувастатином не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови. Применение розувастатина противопоказано пациентам, принимающим 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 значительно повышать экспозицию розувастатина (см. Таблицу 1). Например, в фармакокинетическом исследовании одновременное применение у здоровых добровольцев 10 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира + 100 мг ритонавира) приводило к повышению AUC и максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) розувастатина в 3 и 7 раз соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно только после тщательной оценки возможности коррекции дозы розувастатина на основании ожидаемого увеличения его экспозиции (см. разделы 4.2., 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 (более 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. У таких пациентов терапия должна начинаться с дозы 5 мг. Одновременное применение фибратов и розувастатина в суточной дозе 30 мг и 40 мг противопоказано (см. раздел 4.4.).

Эзетимиб: одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией в 1–2 раза (см. Таблицу 1). Нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом, проявляющееся увеличением риска развития нежелательных реакций (см. раздел 4.4.).

Антациды: одновременное применение розувастатина и антацидов, содержащих алюминия и 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, проводимых 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.

Тикагрелор: может влиять на выведение розувастатина почками, повышая риск накопления розувастатина. В некоторых случаях одновременное применение тикагрелора и розувастатина приводило к снижению функции почек, повышению уровня КФК и рабдомиолизу, хотя точный механизм такого взаимодействия неизвестен.

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 1 раз в сутки.

Также следует корректировать максимальную суточную дозу розувастатина, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза розувастатина при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с комбинацией ритонавир + атазанавир – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Если при одновременном применении лекарственного препарата наблюдается увеличение показателя AUC розувастатина менее чем в 2 раза, начальную дозу этого препарата снижать не нужно; но следует соблюдать осторожность при повышении дозы розувастатина выше 20 мг.

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

Повышение AUC розувастатина в 2 раза и более		
Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина*
Софосбувир + велпатасвир + воксилапревир (400 мг+100 мг+100 мг) + воксилапревир (100 мг) 1 раз в сутки, 15 дней	10 мг однократно	Увеличение в 7,4 раза
Циклоспорин 75–200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Даролутамид 600 мг 2 раза в сутки, 5 дней	5 мг однократно	Увеличение в 5,2 раза

Регорафениб 160 мг 1 раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг + ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Роксадустат 200 мг 4 раза в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,9 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг + паритапревир 150 мг + ритонавир 100 мг 1 раз в сутки + дасабувир 400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Терифлуномид	Нет данных	Увеличение в 2,5 раза
Энаседениб 100 мг 1 раз в сутки, 28 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,4 раза
Гразопревир 200 мг + элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг + пибрентасвир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг + ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Капматиниб 400 мг 2 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 2 раза в сутки	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
<i>Повышение AUC розувастатина менее чем в 2 раза</i>		
Тафамидис 61 мг 2 раза в сутки в течение первых двух дней, затем 1 раз в сутки с третьего по девятый дни	10 мг однократно	Увеличение в 1,97 раза
Фебуксостат 120 мг 1 раз в сутки	10 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг + ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг + ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза

Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза**
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза**
Снижение AUC розувастатина		
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 20 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

* Данные, представленные как кратные изменения, представляют собой простое соотношение между одновременным применением и применением только розувастатина. Данные, представленные как изменения в %, представляют собой разницу в % одновременного применения по сравнению с применением одного только розувастатина.

** Было проведено несколько исследований по оценке взаимодействия с применением разных доз розувастатина, в Таблице 1 указано наиболее значительное изменение.

Следующие лекарственные препараты/комбинации не оказали клинически значимого влияния на AUC розувастатина при одновременном применении: алеглитазар 0,3 мг в течение 7 дней; фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней; флуконазол 200 мг 1 раз в сутки в течение 11 дней; фосампренавир 700 мг + ритонавир 100 мг 2 раза в сутки в течение 8 дней; кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней; рифампицин 450 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней; силимарин 140 мг 3 раза в сутки в течение 5 дней.

Влияние применения розувастатина на другие препараты

Антагонисты витамина К: как и в случае применения 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.

Контрацептивы для приема внутрь/заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

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

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

Другие лекарственные средства

Дигоксин: клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином не ожидается.

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 этого взаимодействия (фармакодинамический, фармакокинетический или оба варианта) не установлен. Были получены сообщения о

развитии рабдомиолиза (в том числе со смертельным исходом) у пациентов, получающих эту комбинацию.

Если системная терапия фузидовой кислотой является необходимой, следует прекратить прием розувастатина на период терапии фузидовой кислотой (см. раздел 4.4.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Применение препарата Роксатенз-инда противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

Беременность

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

Контролируемых клинических исследований по применению ингибиторов АПФ у беременных не проводилось. Ограниченные данные свидетельствуют, что прием ингибиторов АПФ в I триместре не приводил к порокам развития плода, связанным с фетотоксичностью, но полностью исключить фетотоксическое действие ингибиторов АПФ нельзя.

При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Роксатенз-инда следует немедленно прекратить его прием и назначить альтернативную гипотензивную терапию, имеющую установленный профиль безопасности при применении во время беременности.

Известно, что применение ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению развития плода (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если женщина принимала ингибитор АПФ во II и III триместрах беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование почек и черепа плода.

У новорожденных, матери которых получали терапию ингибиторами АПФ, может наблюдаться артериальная гипотензия, поэтому новорожденные должны находиться под тщательным медицинским наблюдением (см. разделы 4.3., 4.4.).

Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода. В редких случаях на фоне приема диуретиков у новорожденных отмечалась гипогликемия и тромбоцитопения.

Женщины репродуктивного возраста должны использовать адекватные методы контрацепции.

Поскольку холестерин (ХС) и вещества, синтезируемые из него, важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы для плода превышает пользу применения препарата при беременности для матери. В ходе исследований у животных были получены ограниченные данные о репродуктивной токсичности.

В случае наступления беременности в процессе терапии применение препарата должно быть немедленно прекращено.

Лактация

Применение препарата Роксатенз-инда противопоказано в период грудного вскармливания.

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.

Индапамид выделяется с грудным молоком. Прием тиазидных диуретиков вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации. У новорожденного возможно развитие гипокалиемии, «ядерной» желтухи и повышенной чувствительности к производным сульфонамида.

Розувастатин выделяется в молоко у крыс. Данные о выделении розувастатина в грудное молоко у человека отсутствуют.

Фертильность

Исследования репродуктивной токсичности показали отсутствие влияния индапамида и периндоприла на фертильность у крыс обоего пола. Предположительно, влияние на фертильность у человека отсутствует.

Данные о влиянии розувастатина на репродуктивную функцию отсутствуют.

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

Исследования влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако у некоторых пациентов в ответ на снижение АД могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств; следует учитывать также возможность развития головокружения. В результате способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами может быть снижена.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Частоту встречаемости определяли следующим образом:

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).

СОК	Нежелательные реакции	Частота		
		Индапамид	Периндоприл	Розувастатин
Инфекции и инвазии	Ринит	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	-	Нечасто*	-
	Агранулоцитоз	Очень редко	Очень редко	-
	Апластическая анемия	Очень редко	-	-
	Панцитопения	-	Очень редко	-
	Лейкопения	Очень редко	Очень редко	-

	Нейтропения	-	Очень редко	-
	Гемолитическая анемия	Очень редко	Очень редко	-
	Тромбоцитопения	Очень редко	Очень редко	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности (особенно реакции со стороны кожных покровов у пациентов, предрасположенных к аллергическим и астматическим реакциям)	Часто	-	Редко
Эндокринные нарушения	Сахарный диабет 2 типа ¹	-	-	Часто
	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)	-	Редко	-
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия	-	Нечасто*	-
	Гиперкалиемия, чаще преходящая	-	Нечасто*	-
	Гипонатриемия	Нечасто	Нечасто*	-
	Гиперкальциемия	Очень редко	-	-
	Гипокалиемия	Часто	-	-
	Гипохлоремия	Редко	-	-
	Гипомагниемия	Редко	-	-
Психические нарушения	Нарушения настроения	-	Нечасто	-
	Расстройства сна	-	Нечасто	Частота неизвестна
	Спутанность сознания	-	Очень редко	-
	Депрессия	-	Нечасто	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	-	Часто	Часто
	Головная боль	Редко	Часто	Часто
	Парестезия	Редко	Часто	-
	Дисгевзия	-	Часто	-
	Сонливость	-	Нечасто*	-
	Обморок	Частота неизвестна	Нечасто*	-
	Периферическая нейропатия	-	-	Частота неизвестна
	Миастения гравис	-	-	Частота неизвестна
	Полинейропатия	-	-	Очень редко
	Потеря памяти	-	-	Очень редко
	Инсульт, возможно вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко	-

	Развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности	Частота неизвестна	-	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Частота неизвестна	Часто	-
	Миопия	Частота неизвестна	-	-
	Нечеткость зрения	Частота неизвестна	-	-
	Глазная миастения	-	-	Частота неизвестна
	Хориоидальный выпот	Частота неизвестна	-	-
	Острая закрытоугольная глаукома	Частота неизвестна		
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	Редко	Часто	-
	Шум в ушах	-	Часто	-
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	-	Нечасто*	-
	Тахикардия	-	Нечасто*	-
	Стенокардия (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко	-
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	Очень редко	Очень редко	-
	Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно с летальным исходом)	Частота неизвестна	-	-
	Инфаркт миокарда, возможно вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия (и эффекты, связанные с артериальной гипотензией)	Очень редко	Часто	-
	Васкулит	-	Нечасто*	-
	Ощущение «приливов» к коже лица	-	Редко	-
	Синдром Рейно	-	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	-	Часто	Частота неизвестна
	Одышка	-	Часто	Частота неизвестна
	Бронхоспазм	-	Нечасто	-
	Эозинофильная	-	Очень редко	-

	пневмония			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе	-	Часто	Часто
	Запор	Редко	Часто	Часто
	Диарея	-	Часто	Частота неизвестна
	Диспепсия	-	Часто	-
	Тошнота	Редко	Часто	Часто
	Рвота	Нечасто	Часто	-
	Сухость слизистой оболочки полости рта	Редко	Нечасто	-
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко	Редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит	Частота неизвестна	Очень редко	Очень редко
	Нарушение функции печени	Очень редко	-	-
	Желтуха	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд	-	Часто	Нечасто
	Кожная сыпь	-	Часто	Нечасто
	Макулопапулезная сыпь	Часто	-	-
	Крапивница	Очень редко	Нечасто	Нечасто
	Ангионевротический отек лица, губ, конечностей, слизистой оболочки языка, голосовых складок и (или) гортани (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Нечасто	-
	Пурпура	Нечасто	-	-
	Повышенное потоотделение	-	Нечасто	-
	Реакции фоточувствительности	Частота неизвестна	Нечасто*	-
	Пемфигиод	-	Нечасто*	-
	Усугубление течения псориаза	-	Редко*	-
	Мультиформная эритема	-	Очень редко	-
	Токсический эпидермальный некролиз	Очень редко	-	-
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	-	Частота неизвестна
	Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)	-	-	Частота неизвестна
	Лихеноидная лекарственная сыпь	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Спазмы мышц	Частота неизвестна	-	-
	Обострение уже имеющейся острой диссеминированной красной волчанки	-	Частота неизвестна	-
	Артралгия	-	Нечасто*	Очень редко
	Миалгия	Частота неизвестна	Нечасто*	Часто

	Миопатия (включая миозит)	-	-	Редко
	Мышечная слабость	Частота неизвестна		
	Рабдомиолиз	Частота неизвестна	-	Редко
	Волчаночноподобный синдром	-	-	Редко
	Разрыв мышцы	-	-	Редко
	Повреждение сухожилий, иногда осложненное разрывом	-	-	Частота неизвестна
	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия	-	-	Частота неизвестна
	Тендинопатии	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Очень редко	Нечасто	-
	ОПН	Очень редко	Редко	-
	Анурия/олигурия	-	Редко	-
	Гематурия	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто	-
	Гинекомастия	-	-	Очень редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	-	Часто	Часто
	Боль в спине	-	Нечасто*	-
	Недомогание	-	Нечасто*	-
	Периферические отеки	-	Нечасто*	Частота неизвестна
	Пирексия	-	Нечасто*	-
	Утомляемость	Редко	-	-
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 сывороточной активности «печеночных» ферментов	Частота неизвестна	Редко	Редко
	Снижение гемоглобина и снижение гематокрита	-	Очень редко	-
	Повышение	Частота	-	Часто

	концентрации глюкозы в плазме крови	неизвестна		
	Повышение концентрации мочевой кислоты	Частота неизвестна	-	-
	Удлинение интервала QT на ЭКГ	Частота неизвестна	-	-
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падение	-	Нечасто*	-

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

*Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных клинических исследований.

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Нежелательные реакции при применении индапамида

В ходе исследований II и III фаз по сравнению индапамида в дозах 1,5 мг и 2,5 мг анализ уровня калия в плазме крови выявил дозозависимое действие индапамида:

- индапамид в дозе 1,5 мг: концентрация калия в плазме крови $< 3,4$ ммоль/л была выявлена у 10 % пациентов и $< 3,2$ ммоль/л у 4 % пациентов после 4–6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее снижение концентрации калия в плазме крови составило 0,23 ммоль/л;
- индапамид в дозе 2,5 мг: концентрация калия в плазме крови $< 3,4$ ммоль/л была выявлена у 25 % пациентов и $< 3,2$ ммоль/л у 10 % пациентов после 4–6 недель лечения. Спустя 12 недель лечения средняя степень снижения концентрации калия в плазме крови составила 0,41 ммоль/л.

Нежелательные реакции при применении розувастатина

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

У пациентов, получающих терапию розувастатином, может выявляться протеинурия. Изменение количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдается менее чем у 1 % пациентов, получающих 10–20 мг розувастатина, и приблизительно у 3 % пациентов, получающих 40 мг розувастатина. Незначительное изменение количества белка в моче отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого заболевания почек или прогрессирования уже существующего заболевания почек.

У пациентов, получавших розувастатин, наблюдалась гематурия, но данные клинических исследований показали, что частота возникновения таких случаев очень низкая.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

При применении розувастатина во всех дозах, но в особенности в дозах, превышающих 20 мг в сутки, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, рабдомиолиз с ОПН и без нее.

У пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое повышение активности КФК в плазме крови. В большинстве случаев оно является незначительным,

бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК в плазме крови более чем в 5 раз выше верхней границы нормы терапию следует приостановить.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

Другие нежелательные реакции

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) сообщалось о следующих нежелательных реакциях: сексуальная дисфункция, повышение концентрации гликозилированного гемоглобина. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов (см. раздел 4.4.).

Частота возникновения рабдомиолиза, выраженных нежелательных реакций со стороны почек и печени (преимущественно повышение активности «печеночных» трансаминаз) увеличивается у пациентов при приеме 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

Наиболее вероятный симптом передозировки – выраженное снижение АД, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания и олигурией, которая может прогрессировать до анурии (в результате гиповолемии). Также могут возникать электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия).

Лечение

Специального лечения нет. В случае передозировки пациенту показано симптоматическое лечение и заместительная терапия при необходимости. Меры неотложной помощи направлены на удаление препарата из ЖКТ: промывание желудка и (или) прием активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса. При выраженном снижении АД следует уложить пациента, приподняв нижние конечности, 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.

Эффективность гемодиализа для розувастатина маловероятна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C10BX13.

Препарат Роксатенз-инда – это комбинированный препарат, содержащий периндоприл – ингибитор АПФ, индапамид – тиазидоподобный диуретик и розувастатин – селективный, конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Механизм действия препарата основан на фармакологических свойствах каждого из действующих веществ и аддитивного синергического действия периндоприла и индапамида.

Механизм действия

Комбинация индапамид + периндоприл

Комбинация индапамида и периндоприла усиливает антигипертензивное действие каждого из них.

Индапамид

Индапамид относится к производным сульфонида, по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле, что приводит к увеличению выведения почками ионов натрия, хлора и, в меньшей степени, ионов калия и магния, усиливая тем самым диурез и снижая АД.

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 рефлексорной тахикардии.

Периндоприл нормализует работу миокарда, снижая преднагрузку и постнагрузку.

При изучении показателей гемодинамики у пациентов с ХСН было выявлено:

- расширению вен (снижение преднагрузки на сердце), обусловленному 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;
- усиление мышечного периферического кровотока.

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

Индапамид + периндоприл

Комбинация периндоприл + индапамид оказывает дозозависимое антигипертензивное действие как на диастолическое, так и на систолическое АД, как в положении «стоя», так и «лежа». Антигипертензивное действие сохраняется в течение 24 часов. Стабильный терапевтический эффект развивается менее чем через 1 месяц от начала терапии и не сопровождается тахифилаксией. Прекращение лечения не вызывает синдрома «отмены».

Комбинация периндоприл + индапамид уменьшает степень ГЛЖ, улучшает эластичность артерий, снижает ОПСС, не влияет на метаболизм липидов (ЛПВП и ЛПНП, триглицериды).

Доказано влияние применения комбинации периндоприл + индапамид на степень ГЛЖ в сравнении с эналаприлом. У пациентов с артериальной гипертензией и ГЛЖ, получавших терапию комбинацией периндоприл 2 мг + индапамид 0,625 мг или эналаприлом в дозе 10 мг 1 раз в сутки, при увеличении дозы периндоприл 8 мг + индапамид 2,5 мг и эналаприла до 40 мг 1 раз в сутки отмечено более значимое снижение индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) в группе периндоприл + индапамид по сравнению с группой эналаприла. При этом наиболее значимое влияние на ИМЛЖ отмечается при применении комбинации периндоприл 8 мг + индапамид 2,5 мг.

Также отмечено более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом по сравнению с эналаприлом.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (средние показатели – возраст 66 лет, индекс массы тела 28 кг/м², гликозилированный гемоглобин (HbA1c) 7,5 %, АД 145/81 мм рт. ст.) изучалось влияние фиксированной комбинации индапамид+периндоприл на основные микро- и макрососудистые осложнения в дополнение как к стандартной терапии для гликемического контроля, так и к стратегии интенсивного гликемического контроля (ИГК) (целевой HbA1c < 6,5 %).

У 83 % пациентов отмечалась артериальная гипертензия, у 32 % и 10 % – макро- и микрососудистые осложнения, у 27 % – микроальбуминурия. Большинство пациентов на момент включения в исследование получали гипогликемическую терапию, 90 % пациентов – гипогликемические средства для приема внутрь (47 % пациентов – в монотерапии, 46 % – терапию двумя препаратами, 7 % – терапию тремя препаратами). 1 % пациентов получал инсулинотерапию, 9 % – только диетотерапию. Производные сульфонилмочевины принимали 72 % пациентов, метформин – 61 %. В качестве сопутствующей терапии 75 % пациентов получали гипотензивные средства, 35 % пациентов – гиполипидемические средства (главным образом, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) – 28 %), ацетилсалициловую кислоту в качестве антиагрегантного средства и другие антиагрегантные средства (47 %).

После 6 недель вводного периода, во время которого пациенты получали терапию периндоприлом/индапамидом, они распределялись в группу стандартного гликемического контроля или в группу ИГК (гликлазида с возможностью увеличения дозы до максимальной 120 мг/сутки или добавление другого гипогликемического средства).

В группе ИГК (средняя продолжительность наблюдения 4,8 лет, средний HbA1c 6,5 %) по сравнению с группой стандартного контроля (средний HbA1c 7,3 %) показано значимое снижение на 10 % относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений.

Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска: основных микрососудистых осложнений на 14 %, возникновения и прогрессирования нефропатии на 21 %, микроальбуминурии на 9 %, макроальбуминурии на 30 % и развития осложнений со стороны почек на 11 %.

Преимущества гипотензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне ИГК.

Индапамид

Антигипертензивное действие индапамида проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие.

Антигипертензивное действие индапамида связано с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением ОПСС. Индапамид уменьшает ГЛЖ, не влияет на концентрацию липидов в плазме крови: триглицеридов, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП; углеводный обмен (в том числе у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом).

Периндоприл

Периндоприл эффективен при терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести: легкой, 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.

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

Добавление тиазидоподобного диуретика усиливает выраженность антигипертензивного действия. Кроме этого, 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, 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. Таблицу 2), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП и ХС-неЛПВП/ХС-ЛПВП и соотношение Апо В/Апо А-I.

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 розувастатина.

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
5 мг	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
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 III и IV по Фредриксону) (среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	Кол-во 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	10 мг	10 мг	10 мг	10 мг	10 мг	10 мг	10 мг	10 мг
23	23	23	23	23	23	23	23	23
-37	-37	-37	-37	-37	-37	-37	-37	-37

Клиническая эффективность

Розувастатин

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 достигает значений менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получающих розувастатин в дозе 20–80 мг, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля (исследование с участием 435 пациентов). После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель терапии) отмечается снижение концентрации ХС-ЛПНП на 53 %. У 33 % пациентов достигается концентрация ХС-ЛПНП менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих розувастатин в дозе 20 мг и 40 мг, среднее снижение концентрации ХС-ЛПНП составляет 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 ТГ) и с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (в отношении концентрации ХС-ЛПВП), однако возможность таких сочетаний должна оцениваться лечащим врачом с учетом возможных рисков (см. раздел 4.4.).

В исследовании METEOR с участием 984 пациентов в возрасте 45-70 лет с низким риском развития ИБС (10-летний риск по Фрамингемской шкале менее 10 %), средней концентрацией ХС-ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл) и субклиническим атеросклерозом (который оценивался по толщине комплекса «интима-медиа» сонных артерий – ТКМ) изучалось влияние розувастатина на толщину комплекса «интима-медиа».

Пациенты получали розувастатин в дозе 40 мг/сутки либо плацебо в течение 2 лет. Терапия розувастатином значительно замедляла скорость прогрессирования максимальной ТКМ для 12 сегментов сонной артерии по сравнению с плацебо с различием на –0,0145 мм/год [95 % доверительный интервал от –0,0196 до –0,0093; $p < 0,0001$]. По сравнению с исходными значениями в группе розувастатина было отмечено уменьшение максимального значения ТКМ на 0,0014 мм/год (0,12 %/год (недостойное различие)) по сравнению с увеличением этого показателя на 0,0131 мм/год (1,12 %/год ($p < 0,0001$)) в группе плацебо. До настоящего времени прямой зависимости между уменьшением ТКМ и снижением риска сердечно-сосудистых событий продемонстрировано не было. Исследование METEOR проводилось у пациентов с низким риском ИБС, для которых доза розувастатина 40 мг не является рекомендованной. Доза 40 мг должна применяться у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты проведенного исследования JUPITER (Обоснование применения статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина) у 17802 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.

Индапамид + периндоприл

Двойная блокада РААС

Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ с АРА II.

Проводились клинические исследования с участием пациентов, имевших в анамнезе либо сердечно-сосудистое или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2 типа, сопровождающийся подтвержденным поражением органа-мишени, а также исследования с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Данные исследования не выявили у пациентов, получавших комбинированную терапию, значимого положительного влияния на возникновение почечных и (или) кардиоваскулярных событий и на показатели смертности, в то время как риск развития гиперкалиемии, ОПН и (или) артериальной гипотензии увеличивался по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию.

Принимая во внимание схожие внутригрупповые фармакодинамические свойства классов ингибиторов АПФ и АРА II, данные результаты можно ожидать в группе для взаимодействия любых других препаратов – представителей классов ингибиторов АПФ и АРА II. Поэтому ингибиторы АПФ и АРА II противопоказано одновременно применять у пациентов с диабетической нефропатией. Имеются данные клинического исследования по изучению положительного влияния добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек или сердечно-сосудистым заболеванием, либо имеющих сочетание этих заболеваний. Исследование было прекращено досрочно в связи с возросшим риском возникновения нежелательных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт возникали чаще в группе пациентов, получавших алискирен, по сравнению с группой плацебо. Также нежелательные реакции и серьезные нежелательные реакции особого интереса (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушения функции почек) регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Дети

Отсутствуют данные о применении комбинации индапамид + периндоприл у детей.

5.2. Фармакокинетические свойства

Комбинация индапамид + периндоприл

Совместное применение индапамида и периндоприла не изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с их отдельным применением.

Индапамид

Абсорбция

Быстро и полностью всасывается из ЖКТ. $C_{\max}$ достигается через 1 час после приема внутрь.

Распределение

Степень связывания с белками плазмы крови – 79 %.

Биотрансформация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 14–24 часов (в среднем 18 часов). Повторный прием индапамида не приводит к его кумуляции в организме.

Элиминация

Выводится в основном почками (70 % от введенной дозы) и через кишечник (22 %) в форме неактивных метаболитов.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Фармакокинетика индапамида не изменяется у пациентов с почечной недостаточностью.

Периндоприл

Абсорбция и биодоступность

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается. $C_{\max}$ в плазме крови достигается в течение 1 часа после приема внутрь. $T_{1/2}$ периндоприла равен 1 часу. Биодоступность составляет 65–70 %.

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

Распределение

Объем распределения свободного периндоприлата составляет примерно 0,2 л/кг. Степень связывания периндоприлата с белками плазмы крови (в основном с АПФ) зависит от концентрации периндоприла и составляет около 20 %.

Биотрансформация

Периндоприл является пролекарством. 27 % от общего количества принятого внутрь периндоприла поступает в кровоток в виде активного метаболита – периндоприлата. Помимо активного периндоприлата, образуется еще 5 метаболитов, которые не обладают фармакологической активностью. $C_{\max}$ периндоприлата в плазме крови достигается в течение 3–4 часов.

Элиминация

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

Линейность (нелинейность)

Существует линейная зависимость между дозой периндоприла и его концентрацией в плазме крови.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Почечная недостаточность

Коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью проводится с учетом степени нарушения функции почек (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., 4.4.).

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. $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет примерно 19 часов (не изменяется при увеличении дозы препарата). Средний геометрический плазменный клиренс – 50 л/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

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

Особые группы пациентов

Возраст и пол

Пол и возраст не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.

Этнические группы

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение медианы AUC и $C_{\max}$ 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 фармакокинетики среди пациентов европеоидной и негроидной рас.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметилрозувастатина существенно не меняется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 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.

Генетический полиморфизм

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (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

Индапамид и периндоприл

Комбинация индапамида и периндоприла обладает несколько большей токсичностью, чем ее компоненты. Почечные проявления, по-видимому, не усиливаются у крыс. Однако комбинация вызывает желудочно-кишечную токсичность у собак, а токсическое воздействие на беременных самок, по-видимому, усиливается у крыс (по сравнению с периндоприлом).

Тем не менее, эти побочные эффекты проявляются при уровнях, значительно превышающих используемые терапевтические дозы.

Доклинические исследования, проведенные отдельно с периндоприлом и индапамидом, не выявили генотоксического или канцерогенного потенциала. Исследования репродуктивной токсичности не выявили эмбриотоксического или тератогенного действия, влияние на фертильность отсутствовало.

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-инда, 1,25 мг + 4 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 200, низкой влажности

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 112

Кросповидон, тип А

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Поливиниловый спирт

Макрогол-3350

Титана диоксид (E171)

Тальк

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид черный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Роксатенз-инда, 1,25 мг + 4 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 200, низкой влажности

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 112

Кросповидон, тип А

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Поливиниловый спирт

Макрогол-3350

Титана диоксид (E171)

Тальк

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид черный (E172)

Роксатенз-инда, 2,5 мг + 8 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 200, низкой влажности

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 112

Кросповидон, тип А

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Поливиниловый спирт

Макрогол-3350

Титана диоксид (E171)

Тальк

Краситель железа оксид красный (E172)

Роксатенз-инда, 2,5 мг + 8 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 200, низкой влажности

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 112

Кросповидон, тип А

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Поливиниловый спирт

Макрогол-3350

Титана диоксид (E171)

Тальк

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид черный (E172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (блистер).

6.5. Характер и содержание упаковки

Роксатенз-инда, 1,25 мг + 4 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

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

Роксатенз-инда, 1,25 мг + 4 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

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

Роксатенз-инда, 2,5 мг + 8 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

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

Роксатенз-инда, 2,5 мг + 8 мг + 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ 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

Особые требования отсутствуют.

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 92 30

Факс: 8 740 740 92 30

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 56 00 11

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 РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002717)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Роксатенз-инда 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.