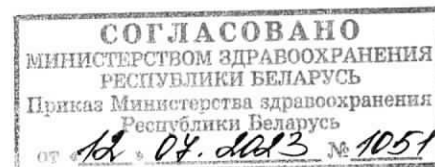


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

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

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

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

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 4 мг периндоприла эрбумина (эквивалентно 3,338 мг периндоприла), 5 мг амлодипина (в виде амлодипина бесилата 6,934 мг) и 10 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция 10,395 мг)

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

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 8 мг периндоприла эрбумина (эквивалентно 6,676 мг периндоприла), 5 мг амлодипина (в виде амлодипина бесилата 6,934 мг) и 10 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция 10,395 мг)

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

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 8 мг периндоприла эрбумина (эквивалентно 6,676 мг периндоприла), 5 мг амлодипина (в виде амлодипина бесилата 6,934 мг) и 20 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция 20,79 мг)

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

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 8 мг периндоприла эрбумина (эквивалентно 6,676 мг периндоприла), 10 мг амлодипина (в виде амлодипина бесилата 13,87 мг) и 20 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция 20,79 мг)

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Круглые, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розоватого цвета таблетки со скошенными краями и выгравированной отметкой PAR1 на одной стороне таблетки.

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

Круглые, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой бледного розовато-коричневого цвета таблетки со скошенными краями и выгравированной отметкой PAR2 на одной стороне таблетки.

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

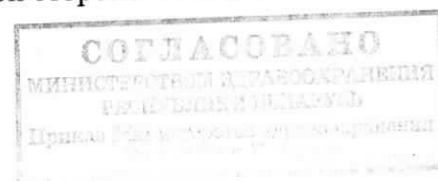
Круглые, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета таблетки со скошенными краями и выгравированной отметкой PAR5 на одной стороне таблетки.

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

Круглые, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого цвета таблетки со скошенными краями и выгравированной отметкой PAR6 на одной стороне таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению.



Препарат Роксатенз-амло показан в качестве замены у пациентов, уже находящихся под контролем одновременно принимаемых по отдельности периндоприла, амлодипина и розувастатина в той же дозе для лечения эссенциальной гипертензии и / или стабильной ишемической болезни сердца и одного из следующих сопутствующих состояний:

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемия) или смешанная дислипидемия (тип IIb), в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, рациональные физические нагрузки, снижение веса) не имеют достаточного эффекта,
- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, в качестве дополнения к диете и другим видам гиполипидемической терапии (например, аферез ЛПНП) или в случаях, когда такая терапия не применима.

4.2 Режим дозирования и способ применения.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Роксатенз-амло — 1 таблетка в день, которую предпочтительно принимать утром перед едой.

Комбинированный препарат с фиксированными дозами не подходит для начальной терапии.

Перед переводом пациента на препарат Роксатенз-амло требуется достичь контроля состояния пациента с помощью стабильных доз отдельных компонентов, которые пациент получает одновременно. Доза препарата Роксатенз-амло должна быть основана на дозах отдельных компонентов комбинации на момент перевода.

В случае если по какой-либо причине требуется изменить дозу любого из действующих веществ комбинированного препарата (например, диагностировано новое связанное заболевание, наблюдается изменение состояния пациента либо имеет место взаимодействие лекарственных средств), следует вернуться к применению отдельных компонентов с целью определения подходящей дозы.

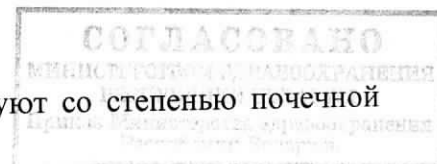
Пожилые пациенты

Пожилые пациенты могут принимать Роксатенз-амло в зависимости от функции почек. У пожилых людей уровень креатинина в плазме должен корректироваться в зависимости от возраста, веса и пола. Препарат назначают после оценки функции почек и реакции со стороны артериального давления. Выведение периндоприлата снижается у пожилых людей и с почечной недостаточностью. Поэтому обычный медицинский контроль должен включать периодический контроль креатинина и калия.

Роксатенз-амло назначается пациентам с СКФ ≥ 60 мл/мин*1,73 м², но не рекомендуется пациентам с СКФ < 60 мл/мин*1,73 м². Таким пациентам рекомендуется титрование монокомпонентных препаратов.

Амлодипин, применяемый в аналогичных дозах, одинаково хорошо переносится и пожилыми, и молодыми пациентами. Для пожилых людей рекомендуются обычные режимы дозирования, но повышение дозы следует проводить с осторожностью.

97-03 - 2022



Изменения концентрации амлодипина в плазме не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Амлодипин не поддается диализу.

Пациенты с нарушением функции почек

Роксатенз-амло назначается пациентам с СКФ ≥ 60 мл/мин*1,73 м², но не рекомендуется пациентам с СКФ < 60 мл/мин*1,73 м². Таким пациентам рекомендуется титрование монокомпонентных препаратов.

У пациентов с клиренсом креатинина большим или равным 60 мл/мин коррекция дозы не требуется.

Обычное медицинское наблюдение включает частый мониторинг уровней креатинина и калия.

Пациенты с нарушением функции печени

При тяжелом нарушении функции печени лечение противопоказано.

Роксатенз-амло противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной стадии (см. раздел 4.3).

Пациентам с нарушением функции печени умеренной степени изменение дозы не требуется.

Отсутствовало какое-либо увеличение системной экспозиции розувастатина у пациентов с оценкой 7 или ниже по шкале Чайлд — Пью. Тем не менее, повышенная экспозиция наблюдалась у пациентов с оценками 8 и 9 по шкале Чайлд — Пью (см. раздел 5.2). Для таких пациентов следует рассмотреть необходимость проведения оценки функции почек (см. раздел 4.4). Отсутствует какой-либо опыт применения препарата у пациентов с оценкой более 9 по шкале Чайлд — Пью.

Раса

Фармакокинетические исследования показывают увеличение системной экспозиции розувастатина у азиатов по сравнению с представителями европеоидной расы (см. разделы 4.2, 4.3 и 5.2).

Генетические полиморфизмы

Известны конкретные типы генетических полиморфизмов, которые могут обуславливать повышение экспозиции розувастатина (см. раздел 5.2). Для пациентов, у которых заведомо имеются данные конкретные типы полиморфизмов, рекомендуется назначать более низкую суточную дозу розувастатина.

Сопутствующая терапия

Розувастатин является субстратом различных белков-транспортёров (например, OATP1B1 и BCRP). Риск развития миопатии (включая рабдомиолиз) повышен в том случае, когда розувастатин вводится одновременно с определенными лекарственными средствами, которые могут вызвать увеличение концентрации розувастатина в плазме крови ввиду взаимодействия с данными белками-транспортёрами (например, циклоспорин и определенные ингибиторы протеазы, в том числе комбинации ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и (или) типранавиром; см. разделы 4.4 и 4.5). По мере возможности следует рассматривать вариант применения альтернативных лекарственных средств, а также, в случае необходимости, следует рассмотреть вариант временного прекращения терапии розувастатином. В случаях, когда применение данных лекарственных средств одновременно с розувастатином является неизбежным, следует провести тщательную оценку пользы/риска сопутствующей терапии, а также рассмотреть необходимость корректировки дозы розувастатина (см. раздел 4.5).

Педиатрическая популяция

Препарат Роксатенз-амло не следует назначать детям и подросткам, так как эффективность и переносимость препарата для данных категорий пациентов не установлены.

Способ применения
Для приема внутрь.

4.3 Противопоказания.

- Гиперчувствительность к действующим веществам, любому другому ингибитору АПФ, производным дигидропиридина или другим компонентам препарата, перечисленным в разделе 6.1.
- Тяжелое нарушение функции печени. Заболевание печени в активной фазе, включая необъяснимое и стойкое увеличение уровня трансаминаз в сыворотке крови, а также увеличение уровня любой трансаминазы в сыворотке крови, значение которого более чем в 3 раза превышает верхний предел нормы (ВПН).
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).
- Миопатия.
- Сопутствующее применение с софосбувиром/велпатасвиром/воксилапревиром (см. раздел 4.5)
- Одновременное применение циклоспорина.
- Период беременности и грудного вскармливания.
- У женщин детородного возраста, не использующих надежные методы контрацепции.
- Ангионевротический отек (отек Квинке), связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ в анамнезе.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отёк.
- Совместный прием Роксатенз-амло с препаратами, содержащими алискирен, противопоказан пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).
- Экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5).
- Двусторонний обширный стеноз почечной артерии или стеноз почечной артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4).
- Совместный прием с препаратами сакубитрил/валсартан. Прием препарата Роксатенз-амло не должен начинаться ранее 36 часов после последней дозы сакубитрила/валсартана (см. также разделы 4.4 и 4.5).
- Тяжелая гипотензия.
- Шок (включая кардиогенный шок).
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз высокой степени).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении.

Стенокардия напряжения

Если в течение первого месяца лечения периндоприлом возникает эпизод нестабильной стенокардии (большой или нет), перед продолжением лечения следует провести тщательную оценку соотношения польза/риск.

Гипотензия

Ингибиторы АПФ могут вызывать избыточное снижение артериального давления. Симптоматическая гипотензия в редких случаях может возникнуть у пациентов с неосложнённой гипертензией и более вероятна у лиц со сниженным объемом

циркулирующей крови (ОЦК), например, вследствие приёма диуретиков, диализа, диареи или рвоты, находящихся на диете с ограниченным употреблением соли или страдающих тяжёлой ренин-зависимой гипертензией (см. разделы 4.5 и 4.8). У пациентов с высоким риском симптоматической гипотензии во время лечения Роксатенз-амло следует проводить тщательный мониторинг артериального давления, функции почек и уровня калия в сыворотке. Такие же меры предосторожности необходимы для пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, у которых слишком сильное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту. Пациентов с повышенным риском симптоматической гипотензии следует тщательно мониторировать в начале терапии и при корректировке дозы (см. разделы 4.2 и 4.8). Аналогичные указания применимы к пациентам с ишемической болезнью сердца или нарушением мозгового кровообращения, у которых чрезмерное падение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или цереброваскулярному осложнению.

В случае развития гипотензии пациента необходимо поместить в положение «лежа на спине с приподнятыми ногами» и при необходимости ввести внутривенно раствор хлорида натрия 9 мг/мл (0,9%). Преходящая гипотензия не является противопоказанием для дальнейшей терапии, которая может быть продолжена после восстановления артериального давления вследствие увеличения ОЦК.

У некоторых пациентов с застойной сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным артериальным давлением при приеме периндоприла может наблюдаться дополнительное снижение артериального давления.

Этот эффект является ожидаемым и обычно не является причиной для прекращения лечения. Если артериальная гипотензия становится клинически выраженной, может потребоваться уменьшение дозы или отмена периндоприла.

Пациенты с сердечной недостаточностью

Пациенты с сердечной недостаточностью должны получать лечение с осторожностью. В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (класс III и IV NYHA) сообщаемая частота отека легких была выше в группе, получавшей амлодипин, чем в группе плацебо (см. раздел 5.1).

Блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует использовать с осторожностью у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, так как они могут увеличить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Стеноз аортального или митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия

Как и другие ингибиторы АПФ, периндоприл следует с осторожностью назначать пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выходного тракта левого желудочка, например, стенозом аорты или гипертрофической кардиомиопатией.

Нарушение функции почек

В случае нарушения функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин) рекомендуется титрование монокомпонентного препарата (периндоприла) (см. раздел 4.2). Регулярный мониторинг калия и креатинина является частью нормальной медицинской практики для таких пациентов (см. раздел 4.8).

У пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью гипотензия после начала терапии ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. Сообщалось об острой почечной недостаточности, обычно обратимой.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, получавших лечение ингибиторами АПФ, наблюдалось повышение уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке, обычно обратимое после прекращения терапии. Это особенно вероятно у пациентов с почечной недостаточностью.

Реноваскулярная гипертензия

При реноваскулярной гипертензии повышается риск тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение следует начинать под медицинским наблюдением с низких доз и тщательного титрования. Поскольку лечение диуретиками может быть фактором, способствующим вышеописанным состояниям, их прием следует прекратить и в течение первых недель терапии периндоприлом контролировать функцию почек.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без очевидной предшествующей вазоренальной гипертензии развивалось повышение уровня мочевины в крови и креатинина сыворотки, обычно незначительное и временное, особенно когда периндоприл принимался одновременно с диуретиком. Это более вероятно у пациентов с уже существующей почечной недостаточностью. Может потребоваться уменьшение дозы и/или отмена диуретика и/или периндоприла.

Таким пациентам амлодипин можно принимать в обычных дозах. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Амлодипин не выводится с помощью диализа.

Нейтропения/ агранулоцитоз/ тромбоцитопения/ анемия

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, возможны случаи развития нейтропении/ агранулоцитоза/ тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек при отсутствии других осложнений нейтропения встречается редко. Периндоприл с предельной осторожностью следует назначать пациентам с коллагенозами, применяющим иммуносупрессивное лечение, лечение аллопурином или прокаинамидом или с комбинацией данных осложняющих факторов, особенно при уже существующих нарушениях почечной функции. У таких пациентов могут развиваться серьезные инфекции, которые в некоторых случаях не отвечают на интенсивную антибиотикотерапию. В случае назначения периндоприла таким пациентам рекомендовано периодически контролировать количество лейкоцитов; пациенты должны быть проинформированы о том, что при появлении каких-либо признаков инфекционного заболевания (боль в горле, лихорадка) необходимо немедленно обратиться к врачу.

Гиперчувствительность / ангионевротический отек

Известны редкие случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки и/или гортани у пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, включая периндоприл (см. раздел 4.8). Эти реакции могут наступить в любой момент терапии.

В таких случаях следует немедленно прекратить прием препарата и установить соответствующий контроль состояния пациента до подтверждения полного исчезновения симптомов. В случаях, когда отек затрагивает только лицо и губы, его проявления обычно проходят без специального лечения, однако для облегчения симптомов можно применять антигистаминные препараты.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, глотки или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. В таком случае должна быть незамедлительно назначена соответствующая терапия, которая может включать введение эпинефрина и/или меры для обеспечения проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного и устойчивого исчезновения симптомов.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, который не связан с терапией ингибиторами АПФ, может быть повышен риск развития ангионевротического отека во время приема препаратов этой группы (см. раздел 4.3).

Редко сообщалось о развитии ангионевротического отека кишечника у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. У этих пациентов наблюдалась боль в животе (как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой); в некоторых случаях не

было предшествующего отека лица, и уровень С1-эстеразы был в норме. Данный ангионевротический отек был диагностирован с помощью КТ брюшной полости, ультразвукового исследования или при хирургической операции, симптомы проходили после прекращения приема ингибиторов АПФ. Ангионевротический отек кишечника должен быть включен в дифференциальную диагностику у пациентов с болью в животе, принимающих ингибиторы АПФ.

Сочетание приема периндоприла с сакубитрилом и валсартаном противопоказано из-за повышенного риска ангионевротического отека. Прием комбинации сакубитрил/валсартан следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Если лечение комбинацией сакубитрил/валсартан закончено, то прием периндоприла следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы комбинации сакубитрил/валсартан (см. разделы 4.3 и 4.5).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптином может приводить к увеличению риска возникновения ангионевротического отека (отек дыхательных путей или глотки, с или без нарушения дыхательной функции) (см. раздел 4.5). Поэтому перед началом лечения ингибиторами периферического действия энкефалиназы (ПДЭ) (например, рацекадотрилом) у пациентов, получающих периндоприл, необходима тщательная оценка соотношения пользы и риска. Необходимо соблюдать осторожность в начале приема рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптина у пациентов, уже принимающих ингибиторы АПФ.

Анафилактоидные реакции во время десенсибилизации

Пациенты, получающие ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, яд перепончатокрылых), могут испытывать анафилактоидные реакции. У одних и тех же пациентов этих реакций удалось избежать при временном прекращении приема ингибиторов АПФ, но они снова появились при повторном назначении.

Анафилактоидные реакции во время ЛПНП-афереза

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ при проведении ЛПНП-афереза с использованием сульфата декстрана, отмечены редкие случаи развития угрожающих жизни анафилактоидных реакций. Наступление таких реакций можно предотвратить путем временного прекращения приема ингибиторов АПФ перед каждой процедурой афереза ЛПНП.

Гемодиализ

Известны случаи появления анафилактоидных реакций у пациентов, проходящих гемодиализ с использованием мембран с высокой плотностью потока и одновременно находящихся на лечении ингибиторами АПФ. Таким пациентам следует назначать или применение мембран для диализа другого типа, или прием антигипертензивных препаратов другого класса.

Амлодипин не подвергается диализу.

Трансплантация почек

Нет опыта применения периндоприла у пациентов с недавно произведенной трансплантацией почки.

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию за счет ингибирования выведения альдостерона. Данный эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. Факторы риска гиперкалиемии включают почечную недостаточность, ухудшение функции почек, возраст > 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), препаратов калия или

калийсодержащих заменителей соли или других препаратов, увеличивающих уровень калия в сыворотке (например, гепарин, триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) и, особенно, антагонисты альдостерона или блокаторы ангиотензин-рецепторов). Использование препаратов калия, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей соли, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному увеличению калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может стать причиной серьезных, иногда фатальных аритмий. Если сопутствующее назначение вышеуказанных препаратов считается необходимым, то их прием совместно с ингибиторами АПФ должен осуществляться с осторожностью и сопровождаться частым мониторингом содержания калия в сыворотке крови и функции почек (см. раздел 4.5).

Беременность и грудное вскармливание

Роксатенз-амло противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания в связи с содержанием розувастатина (см. разделы 4.3 и 4.6). Терапию ингибиторами АПФ не следует инициировать во время беременности. Если продолжение терапии ингибитором АПФ не считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативные антигипертензивные методы лечения, которые имеют установленный профиль безопасности для использования во время беременности. Когда диагностируется беременность, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить, и, при необходимости, следует начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

Кашель

Сообщалось о кашле при применении ингибиторов АПФ. Обычно кашель непродуктивный, стойкий и проходит после прекращения терапии. Кашель, вызванный ингибиторами АПФ, следует рассматривать как часть дифференциальной диагностики кашля.

Интерстициальное заболевание легких

Сообщалось о единичных случаях развития интерстициального заболевания легких при применении некоторых статинов, особенно в случае длительной терапии (см. раздел 4.8). Первичные симптомы могут включать одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (патологическая усталость, снижение массы тела и лихорадка). В случае если имеется подозрение на то, что у пациента развилось интерстициальное заболевание легких, терапию статинами следует прекратить.

Печеночная недостаточность

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует соблюдать осторожность у пациентов, которые употребляют избыточное количество алкоголя и (или) имеют заболевание печени в анамнезе.

Рекомендуется провести анализ показателей функции печени перед началом терапии, а также спустя 3 месяца после начала терапии. Следует прекратить применение розувастатина или снизить его дозу в том случае, если уровень трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза превышает верхний предел нормы. Частота предоставления сообщений о серьезных нежелательных явлениях со стороны печени (главным образом, повышенный уровень печеночных трансаминаз) в условиях пострегистрационного применения является более высокой для дозы 40 мг.

Для пациентов с вторичной гиперхолестеринемией, вызванной гипотиреозом или нефротическим синдромом, следует провести лечение исходного заболевания до начала терапии розувастатином.

В редких случаях терапия ингибиторами АПФ сопровождалась синдромом, который начинался с холестатической желтухи, прогрессировал до фульминантного некроза печени и (иногда) заканчивался летальным исходом. Механизм этого синдрома не

известен. Пациенты, получающие ингибиторы АПФ, у которых развивается желтуха или значительно повышается уровень печеночных ферментов, должны прекратить прием ингибиторов АПФ и пройти тщательное медицинское обследование (см. раздел 4.8).

Амлодипин имеет длительный период полувыведения и значения AUC выше у пациентов с нарушением функции печени; рекомендации по дозировке не установлены. Соответственно, у таких пациентов лечение амлодипином следует начинать с минимальных доз и соблюдать осторожность, как в начале лечения, так и при увеличении дозы препарата. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться медленное титрование дозы и тщательный мониторинг.

Пациенты, страдающие сахарным диабетом

Имеются данные, свидетельствующие о том, что статины, как класс препаратов, обуславливают увеличение уровня глюкозы в крови, а у некоторых пациентов с высоким риском возникновения диабета, статины могут способствовать развитию гипергликемии, требующей проведения сахароснижающей терапии. Тем не менее, данный риск компенсируется снижением сосудистого риска посредством применения статинов и, таким образом, не должен являться основанием для прекращения терапии статинами. Для пациентов, находящихся в зоне риска (уровень глюкозы натощак 5,6 - 6,9 ммоль/л, ИМТ (индекс массы тела) $> 30 \text{ кг/м}^2$, повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия), следует осуществлять клинический и биохимический мониторинг в соответствии с национальными руководящими документами.

В исследовании JUPITER сообщалось о том, что общая частота развития сахарного диабета составляла 2,8% в группе, получавшей розувастатин, и 2,3% в группе, получавшей плацебо, главным образом, среди пациентов, у которых уровень глюкозы в крови натощак находился в пределах 5,6 - 6,9 ммоль/л.

Следует контролировать уровень гликемии у пациентов с сахарным диабетом, ранее получавших пероральные антидиабетические препараты или инсулин, а именно в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ (см. раздел 4.5).

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов повышение дозы следует проводить с осторожностью (см. разделы 4.2 и 5.2).

Этнические особенности

В фармакокинетических исследованиях продемонстрирован увеличенный показатель воздействия розувастатина на азиатов по сравнению с представителями европеоидной расы (см. раздел 4.2, 4.3 и 5.2).

Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у других рас.

Как и в случае применения других ингибиторов АПФ, периндоприл, судя по всему, менее эффективен в снижении артериального давления у негроидной расы, чем у представителей других рас, возможно, в связи с более низкими уровнями ренина.

Хирургические вмешательства / анестезия

У пациентов, подвергающихся обширному хирургическому вмешательству или во время анестезии препаратами, вызывающими гипотензию, периндоприл может блокировать образование ангиотензина II, вторичное по отношению к компенсаторному высвобождению ренина. Лечение следует прекратить за день до операции. Если гипотензия возникает и считается результатом этого механизма, ее можно откорректировать путем увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК).

Влияние на скелетную мускулатуру

Сообщалось о влиянии на скелетную мускулатуру (например, миалгия, миопатия и, в редких случаях, рабдомиолиз) у пациентов, получавших лечение всеми дозами розувастатина, особенно при использовании доз $>20 \text{ мг}$. В очень редких случаях

сообщалось о развитии рабдомиолиза при применении эзетимиба в комбинации с ингибиторами редуктазы ГМГ-КоА. Вероятность фармакодинамического взаимодействия не может быть исключена (см. раздел 4.5), в связи с чем следует соблюдать осторожность при комбинированном применении данных препаратов. Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота предоставления сообщений о рабдомиолизе, связанном с розувастатином, в условиях пострегистрационного применения является более высокой в случае дозы 40 мг.

В нескольких случаях сообщалось, что статины индуцируют вновь возникшую или усугубляют ранее существовавшую миастению гравис или глазную миастению (см. раздел «Побочное действие»). Роксатенз-амло следует отменить в случае ухудшения симптомов. Сообщалось о рецидивах при (повторном) введении того же или другого статина.

Измерение уровня креатинкиназы

Уровень креатинкиназы (КК) не следует измерять после интенсивной физической нагрузки или при наличии альтернативной причины увеличения уровня креатинкиназы, поскольку это может исказить интерпретацию результатов. В случае если уровни креатинкиназы значительно увеличены в исходный момент времени (> 5 -кратного ВПН), в течение 5 - 7 дней следует провести подтверждающий анализ. Если результаты повторного анализа свидетельствуют о том, что исходный уровень креатинкиназы составляет > 5 -кратного ВПН, лечение начинать не следует.

Перед лечением розувастатином

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует соблюдать осторожность при назначении розувастатина пациентам, у которых имеются факторы, предрасполагающие к развитию миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наличие наследственных мышечных заболеваний в личном или семейном анамнезе;
- наличие в анамнезе мышечных токсических реакций, обусловленных применением другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы или фибрата;
- злоупотребление алкоголем;
- возраст > 70 лет;
- ситуации, которые могут привести к увеличению уровней препарата в плазме крови (см. разделы 4.2, 4.5 и 5.2);
- сопутствующее применение фибратов.

Для таких пациентов следует провести оценку риска с учетом возможной пользы лечения; кроме того, рекомендуется осуществлять клинический мониторинг. В случае если уровни креатинкиназы значительно увеличены в исходный момент времени (> 5 -кратного ВПН), лечение начинать не следует.

Во время лечения

Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно сообщать о необъяснимых мышечных болях, слабости или спазмах, особенно если данные явления имеют место на фоне плохого самочувствия или лихорадки. Следует выполнить измерение уровня креатинкиназы у таких пациентов. Терапию следует прекратить в том случае, если уровни креатинкиназы заметно увеличены (> 5 -кратного ВПН) или если мышечные симптомы являются тяжелыми и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если уровни креатинкиназы составляют ≤ 5 -кратного ВПН). В случае если симптомы разрешаются, а уровень креатинкиназы возвращается к нормальному, следует рассмотреть вариант возобновления терапии розувастатином или альтернативным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы с использованием наименьшей дозы, осуществляя при этом тщательный мониторинг. Необходимость в проведении планового мониторинга уровней креатинкиназы у бессимптомных пациентов отсутствует. Сообщалось об очень редких

случаях развития иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после лечения статинами, включая розувастатин. Для клинической картины ИОНМ характерны слабость проксимальных мышц и повышенный уровень креатинкиназы в сыворотке крови, которые сохраняются, несмотря на отмену лечения статинами.

В клинических исследованиях с участием небольшого количества пациентов, которые получали розувастатин и сопутствующую терапию, не были получены какие-либо доказательства увеличения частоты возникновения явлений со стороны скелетной мускулатуры. Тем не менее, наблюдалось увеличение частоты развития миозита и миопатии у пациентов, которые получали другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы одновременно с производными фибровой кислоты (включая гемфиброзил), циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы и макролидными антибиотиками. Гемфиброзил увеличивает риск развития миопатии в случае его применения одновременно с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, комбинированное применение розувастатина и гемфиброзила не рекомендуется. Следует провести тщательную оценку пользы дальнейшей коррективки уровня липидов посредством комбинированного применения розувастатина и фибратов или ниацина с учетом потенциальных рисков применения подобных комбинаций. Доза розувастатина 40 мг противопоказана при сопутствующем применении фибрата (см. разделы 4.5 и 4.8).

Препарат Роксатенз-амло не должен применяться совместно с системными формами фузидовой кислоты или в течение 7 дней после прекращения приема фузидовой кислоты. У пациентов, для которых применение фузидовой кислоты системного действия считается принципиально необходимым, терапию статинами следует прекратить на весь период лечения фузидовой кислотой. Сообщалось о случаях развития рабдомиолиза (включая несколько случаев со смертельным исходом) у пациентов, получающих фузидовую кислоту и статины в комбинации (см. раздел 4.5). Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью в случае развития у них любых симптомов, которые характеризуются мышечной слабостью, болями или болезненной чувствительностью. Терапия статинами может быть возобновлена спустя семь дней после введения последней дозы фузидовой кислоты.

В исключительных случаях, когда необходимо длительное системное применение фузидовой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций, решение о совместном применении розувастатина и фузидовой кислоты следует принимать исключительно в индивидуальном порядке под тщательным медицинским наблюдением.

Розувастатин не следует назначать пациентам с острым и серьезным нарушением, которое указывает на миопатию или предрасполагает к развитию почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, сепсис, гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения; неконтролируемые припадки).

Ингибиторы протеазы

У пациентов, получающих розувастатин одновременно с различными ингибиторами протеазы в комбинации с ритонавиром, наблюдалась повышенная системная экспозиция розувастатина. Следует принимать во внимание пользу липидснижающей терапии розувастатином у пациентов с ВИЧ, получающих ингибиторы протеазы, и риск увеличения концентраций розувастатина в плазме крови в момент начала терапии розувастатином и при повышении его дозы у пациентов, получающих лечение ингибиторами протеазы. Сопутствующее применение ингибиторов протеазы не рекомендуется, только если не проведена коррективка дозы розувастатина (см. разделы 4.2 и 4.5).

Литий

Обычно сочетание препаратов лития и периндоприла не рекомендовано (см. раздел 4.5).

Калийсберегающие диуретики, добавки калия или калийсодержащие заменители соли

Совместное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, добавок калия или калийсодержащих заменителей соли обычно не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные, свидетельствующие о том, что сопутствующее применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск развития гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, двойная блокада РААС посредством комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

В случае если терапия на основе двойной блокады считается абсолютно необходимой, ее следует осуществлять исключительно под наблюдением специалиста, а также при условии проведения частого и тщательного мониторинга функции почек, уровня электролитов и артериального давления.

Не следует одновременно назначать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II пациентам с диабетической нефропатией.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно не реагируют на антигипертензивные препараты, действующие путем ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Таким образом, этим пациентам не рекомендуется принимать это лекарство.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

При применении розувастатина были сообщения о тяжелых кожных нежелательных реакциях, включая синдром Стивенса — Джонсона и реакцию на лекарственные препараты с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могли быть опасными для жизни или фатальными. При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных реакций и находиться под тщательным наблюдением. При появлении признаков и симптомов, указывающих на данную реакцию, прием препарата Роксатенз-амло следует немедленно прекратить и рассмотреть альтернативное лечение. Если при приеме Роксатенз-амло у пациента развились тяжелые реакции, такие как синдром Стивенса — Джонсона или DRESS-синдром, нельзя больше когда-либо возобновлять прием препарата.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

Связанные с розувастатином

Влияние совместно назначаемых лекарственных средств на розувастатин

Ингибиторы белков-транспортёров: розувастатин является субстратом для определенных белков-транспортёров, включая транспортёр печеночного захвата OATP1B1 и эффлюксный транспортёр BCRP. Применение розувастатина одновременно с лекарственными средствами, которые являются ингибиторами данных белков-транспортёров, может привести к увеличению концентраций розувастатина в плазме крови, а также повысить риск развития миопатии (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.5, Таблица 1).

Циклоспорин: во время сопутствующей терапии розувастатином и циклоспорином значения AUC розувастатина были в среднем в 7 раз выше значений, наблюдавшихся у здоровых добровольцев (см. Таблицу 1). Розувастатин противопоказан пациентам, получающим сопутствующее лечение циклоспорином (см. раздел 4.3). Одновременное введение не оказало влияния на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы: хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, сопутствующее применение ингибитора протеазы может привести к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. Таблицу 1). Например, в фармакокинетическом исследовании совместное введение 10 мг розувастатина и комбинированного препарата, включающего два ингибитора протеазы (атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг), здоровым добровольцам ассоциировалось с приблизительно трехкратным и семикратным увеличением показателей AUC и C_{max} розувастатина в равновесном состоянии соответственно. Вариант совместного применения розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы может быть рассмотрен после тщательной оценки возможности корректировки дозы розувастатина с учетом ожидаемого увеличения экспозиции розувастатина (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.5, Таблица 1).

Гемфиброзил и другие липидоснижающие препараты: совместное применение розувастатина и гемфиброзила привело к 2-кратному увеличению показателей C_{max} и AUC розувастатина (см. раздел 4.4).

Принимая во внимание данные отдельных исследований взаимодействия, какое-либо взаимодействие с фенофибратом, значимое с фармакокинетической точки зрения, не ожидается, однако может иметь место взаимодействие фармакодинамического характера. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты, а также липидоснижающие дозы (≥ 1 г/сут.) ниацина (никотиновая кислота) увеличивают риск развития миопатии при введении одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, вероятно, по причине того, что они способны провоцировать поражение мышц при монотерапии. Дозы 30 мг и 40 мг противопоказаны при сопутствующем применении фибрата (см. разделы 4.3. и 4.4). Данные пациенты также должны начинать лечение с дозы 5 мг.

Эзетимиб: совместное применение 10 мг розувастатина и 10 мг эзетимиба привело к 1,2-кратному увеличению AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (Таблица 1). Тем не менее, фармакодинамическое взаимодействие (в контексте нежелательных явлений) между розувастатином и эзетимибом не может быть исключено (см. раздел 4.4).

Антациды: одновременное введение розувастатина и антацидной суспензии, содержащей алюминия гидроксид и магния гидроксид, привело к снижению концентрации розувастатина в плазме крови приблизительно на 50%. Данный эффект был нивелирован при введении антацида спустя 2 часа после введения розувастатина. Клиническая значимость данного вида взаимодействия не изучалась.

Эритромицин: совместное применение розувастатина и эритромицина привело к снижению AUC розувастатина на 20% и к снижению C_{max} розувастатина на 30%. Данное взаимодействие может быть обусловлено усилением перистальтики кишечника, которое вызвано введением эритромицина.

Ферменты семейства цитохрома P450: результаты исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов семейства цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является непрофильным субстратом для данных изоферментов. Таким образом, лекарственное взаимодействие, вызванное метаболизмом, опосредованным цитохромом P450, не ожидается. Какое-либо клинически значимое взаимодействие между розувастатином и флуконазолом (ингибитор изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазолом (ингибитор изоферментов CYP2A6 и CYP3A4) не наблюдалось.

Тикагрелор: Тикагрелор может влиять на почечную экскрецию розувастатина, увеличивая риск накопления розувастатина. Хотя точный механизм неизвестен, в некоторых случаях одновременное применение тикагрелора и розувастатина приводило к снижению функции почек, повышению уровня КФК и рабдомиолизу.

Взаимодействие, при котором требуется корректировка дозы розувастатина

(см. также Таблицу 1): В случаях, когда необходимо введение розувастатина одновременно с другими лекарственными средствами, которые обуславливают увеличение экспозиции розувастатина, следует скорректировать дозу розувастатина. Лечение начинают с дозы 5 мг розувастатина один раз в сутки, если ожидается увеличение экспозиции (AUC) приблизительно в 2 раза или больше. Максимальную суточную дозу розувастатина следует скорректировать таким образом, чтобы ожидаемый уровень экспозиции розувастатина не превысил уровень экспозиции, который наблюдается при применении суточной дозы 40 мг розувастатина, вводимого без взаимодействующих лекарственных средств: например, доза 20 мг розувастатина совместно с гемфиброзилом (1,9-кратное увеличение) и доза 10 мг розувастатина совместно с комбинацией атазанавир/ритонавир (3,1-кратное увеличение). Если наблюдается увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза, начальную дозу снижать не нужно, но следует соблюдать осторожность при увеличении дозы розувастатина выше 20 мг.

Таблица 1. Влияние совместно назначаемых лекарственных средств на экспозицию розувастатина (AUC; в порядке уменьшения величины) согласно опубликованным результатам клинических исследований

2-кратное или более чем 2-кратное увеличение AUC розувастатина		
Схема дозирования взаимодействующего препарата	Схема дозирования розувастатина	Изменение значения AUC* розувастатина
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг/100 мг/100 мг) + воксилапревир (100 мг) один раз в сутки в течение 15 дней	10 мг, однократная доза	7,4-кратное ↑
Циклоспорин от 75 мг до 200 мг два раза в сутки, 6 месяцев	10 мг один раз в сутки, 10 дней	7,1-кратное ↑
Даролутамид 600 мг два раза в сутки, 5 дней	5 мг, однократная доза	5,2 -кратное ↑
Регорафениб 160 мг, один раз в сутки, 14 дней	5 мг, однократная доза	3,8 -кратное ↑
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг, один раз в сутки, 8 дней	10 мг, однократная доза	3,1-кратное ↑
Велпатасвир 100 мг, один раз в сутки	10 мг, однократная доза	2,7-кратное ↑
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/Ритонавир 100 мг один раз в сутки /дазабувир 400 мг, два раза в сутки, 14 дней	5 мг, однократная доза	2,6 -кратное ↑
Гразопревир 200 мг/эльбасвир 50 мг один раз в сутки, 11 дней	10 мг, однократная доза	2,3-кратное ↑
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг один раз в сутки, 7 дней	5 мг один раз в сутки, 7 дней	2,2-кратное ↑
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг два раза в сутки, 17 дней	20 мг один раз в сутки, 7 дней	2,1-кратное ↑
Клопидогрел 300 мг нагрузочная доза, затем 75 мг спустя 24 ч	20 мг, однократная доза	2-кратное ↑
Менее чем 2-кратное увеличение AUC розувастатина		

клинически значимое взаимодействие с дигоксином не ожидается.

Фузидовая кислота: риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, может быть повышен в случае применения фузидовой кислоты системного действия одновременно со статинами. Механизм данного взаимодействия (фармакодинамический, фармакокинетический либо сочетание двух) по-прежнему неизвестен. Сообщалось о случаях развития рабдомиолиза (включая несколько случаев со смертельным исходом) у пациентов, получающих данную комбинацию.

В случае если необходимо лечение фузидовой кислотой, терапию розувастатином следует прекратить на весь период лечения фузидовой кислотой. Также см. раздел 4.4.

Связанные с периндоприлом

Данные клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) посредством комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с более высокой частотой побочных эффектов, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение почечной функции (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с использованием одного препарата, воздействующего на РААС (см разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарственные средства, провоцирующие развитие гиперкалиемии

Некоторые лекарственные препараты или терапевтические группы лекарственных препаратов могут повысить вероятность развития гиперкалиемии: алискирен, калиевые соли, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, НПВС, гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин и такролимус, триметоприм. Комбинированный прием этих препаратов повышает риск возникновения гиперкалиемии.

Совместное применение противопоказано (см. раздел 4.3):

Алискирен: у пациентов, страдающих сахарным диабетом или почечной недостаточностью, повышается риск возникновения гиперкалиемии, ухудшения почечной функции, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Экстракорпоральные методы лечения: Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация через некоторые типы высокопроницаемых мембран (например, мембраны из полиакрилонитрила), и методы афереза липопротеинов низкой плотности с декстан-сульфатом противопоказаны вследствие повышенного риска развития анафилактикоидных реакций (см. раздел 4.3). Если такое лечение требуется, то следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или другого класса антигипертензивного средства.

Сакубитрил/валсартан: Одновременное применение ингибиторов АПФ с комбинацией сакубитрил/валсартан противопоказано, поскольку возможно повышение риска развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4). Лечение сакубитрилом/валсартаном не следует начинать раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Лечение периндоприлом не следует начинать раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана.

Совместное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4):

Алискирен: у пациентов, не страдающих сахарным диабетом или почечной недостаточностью, повышается риск возникновения гиперкалиемии, ухудшения почечной функции, развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Комбинированная терапия ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина: в литературных данных указывается, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органа-мишени комбинированная терапия ингибитором АПФ и блокатором кальциевых каналов в составе Роксатенз-амло может сопровождаться более высокой частотой развития гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения почечной функции (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с приемом одного препарата, воздействующего на систему. Двойная блокада (например, путем комбинирования ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться отдельно взятыми случаями и сопровождаться тщательным мониторингом почечной функции, уровня калия и артериального давления.

Эстрамустин: риск усиления нежелательных реакций, таких как ангионевротический отек.

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол): повышенный риск гиперкалиемии (см. раздел 4.4).

Калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид, эплеренон, спиронолактон), добавки калия или калийсодержащие соли: хотя уровень калия в сыворотке обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, принимающих периндоприл, может возникнуть гиперкалиемия (потенциально летальная), особенно при сопутствующем нарушении функции почек (аддитивный гиперкалиемический эффект). Калийсберегающие диуретики, например, спиронолактон, триамтерен или амилорид, добавки калия или калийсодержащие заменители соли могут привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке. Следует также соблюдать осторожность при одновременном назначении периндоприла с другими препаратами, повышающими уровень калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и котримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид. Поэтому комбинация Роксатенз-амло с вышеуказанными препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4). Если сопутствующее использование назначено, их следует использовать с осторожностью и с частым мониторингом уровня калия в сыворотке крови. Использование спиронолактона при сердечной недостаточности описано ниже.

Литий: отмечены случаи обратимого повышения концентрации лития в сыворотке крови и случаи токсичности при комбинированном назначении лития и ингибиторов АПФ. Комбинированный прием периндоприла и лития не рекомендуется, но если он необходим, то следует проводить тщательный контроль содержания лития в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Одновременное применение, требующее особой осторожности

Антидиабетические препараты (инсулин, гипогликемические сульфаниламиды (при приеме с каптоприлом и эналаприлом): эпидемиологические исследования показали, что комбинированный прием ингибиторов АПФ и антидиабетических препаратов (инсулины, пероральные гипогликемические препараты) может привести к усилению гипогликемического действия с риском наступления гипогликемии. Наступление таких событий наиболее вероятно в первые недели комбинированного лечения и у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен: усиление антигипертензивного эффекта. Следует осуществлять контроль артериального давления, а также, при необходимости, проводить корректировку дозы антигипертензивного средства.

Диуретики без калийсберегающих свойств: у пациентов, принимающих диуретики, особенно у пациентов с пониженным ОЦК или дефицитом солей, может наблюдаться значительное снижение артериального давления в начале терапии ингибитором АПФ.

Вероятность гипотензивного эффекта может быть снижена путем прекращения приема диуретиков, повышения ОЦК или потребления соли перед началом терапии периндоприлом в низкой дозе с ее последующим постепенным увеличением.

При артериальной гипертензии, когда предшествующая терапия диуретиками могла вызвать понижение солей/ОЦК, прием диуретика должен быть прекращен до начала применения ингибитора АПФ (в этом случае может быть повторно введен не калийсберегающий диуретик), либо прием ингибитора АПФ начинают с низкой дозировки и постепенно увеличивают.

При застойной сердечной недостаточности, требующей приема диуретиков, прием ингибитора АПФ следует начинать с очень низкой дозы, по возможности после предварительного снижения дозы сопутствующего диуретика без калийсберегающих свойств. Во всех случаях в течение первых нескольких недель после начала терапии ингибитором АПФ необходимо проводить тщательный мониторинг функции почек (уровень креатинина).

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон): при приеме эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг/сутки до 50 мг/сутки и низких доз ингибиторов АПФ для лечения сердечной недостаточности класса II-IV (по классификации NYHA) с фракцией выброса <40%, с предшествующей терапией ингибиторами АПФ и петлевыми диуретиками существует риск развития гиперкалиемии с потенциальным летальным исходом, особенно в случае несоблюдения рекомендаций по назначению данной комбинации препаратов. Прежде чем назначать данную комбинацию препаратов, следует убедиться в отсутствии гиперкалиемии и почечной недостаточности у пациента.

В течение первого месяца терапии один раз в неделю, а затем один раз в месяц рекомендуется проводить мониторинг уровня калия и креатинина в сыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (включая ацетилсалициловую кислоту ≥ 3 г/сут): одновременное применение ингибиторов АПФ с нестероидными противовоспалительными препаратами (ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС) может стать причиной снижения гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС также повышает риск нарушения функции почек, вплоть до развития острой почечной недостаточности, и увеличения содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости, а также рекомендовано осуществлять контроль функции почек до и после начала совместного лечения.

Препараты, повышающие риск ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с комбинацией сакубитрил/валсартан противопоказано, поскольку возможно повышение риска развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4).

Совместное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптином могут приводить к повышению риска ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Одновременное применение, требующее некоторой осторожности

Гипотензивные и сосудорасширяющие препараты: комбинированный прием этих препаратов может привести к усилению гипотензивного эффекта периндоприла. Сопутствующий прием нитроглицерина и других нитратов или других сосудорасширяющих средств может привести к дальнейшему снижению артериального давления.

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин): у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, повышается риск развития ангионевротического отека вследствие снижения активности дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV), связанного с приемом глиптинов.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотики, анестетики: усиление гипотензивного эффекта может быть результатом совместного применения некоторых анестетиков, трициклических антидепрессантов и антипсихотиков с ингибиторами АПФ (см. раздел 4.4).

Симпатомиметики: симпатомиметики могут снижать гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Препараты золота: в редких случаях были отмечены нитритоидные реакции (симптомы: гиперемия лица, тошнота, рвота и гипотензия) у пациентов, получающих инъекционные препараты золота (ауротиомалат натрия) и ингибиторы АПФ, в том числе периндоприл.

Циклоспорин: гиперкалиемия может возникнуть при одновременном применении ингибиторов АПФ с циклоспорином. Рекомендуется мониторинг калия в сыворотке.

Гепарин: гиперкалиемия может возникнуть при одновременном применении ингибиторов АПФ с гепарином. Рекомендуется мониторинг калия в сыворотке.

Связанные с амлодипином

Влияние других лекарственных средств на амлодипин

Ингибиторы CYP3A4: Одновременное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые азолы, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к значительному увеличению воздействия амлодипина. Переход к клиническому применению указанных фармакокинетических изменений может быть более выраженным у пациентов пожилого возраста. Таким образом, может потребоваться клинический мониторинг и корректировка дозы.

Индукторы изофермента CYP3A4: При сопутствующем приеме известных индукторов CYP3A4 плазменные концентрации амлодипина могут различаться. Соответственно, рекомендуется контроль артериального давления и корректировка дозы как во время одновременного приема, так и после одновременного приема сопутствующих препаратов, особенно сильных индукторов CYP3A4 (например, рифампицин, зверобой продырявленный).

Дантролен (инфузия): У животных отмечалось развитие летальной фибрилляции желудочков и сердечно-сосудистой недостаточности и гиперкалиемии после приема верапамила и внутривенного введения дантролена. По причине высокого риска развития гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам, восприимчивым к развитию злокачественной гипертермии, и во время лечения злокачественной гипертермии.

Влияние амлодипина на другие лекарственные средства

Действие амлодипина, направленное на снижение артериального давления, усиливает действие других препаратов с антигипертензивными свойствами, направленное на снижение артериального давления.

Такролимус: Существует риск повышения уровня такролимуса в крови при сопутствующем применении с амлодипином. Чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном назначении амлодипина пациенту, следует контролировать уровень такролимуса в крови и, при необходимости, корректировать его дозу.

Ингибиторы механистической мишени рапамицина (mTOR): ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус, являются субстратами CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При сопутствующем использовании ингибиторов

mTOR амлодипин может увеличить воздействие ингибиторов mTOR.

Циклоспорин: Не проводились исследования лекарственного взаимодействия с циклоспорином и амлодипином у здоровых добровольцев и в других популяциях, за исключением пациентов с трансплантатом почки, когда наблюдаются переменное увеличение минимальной концентрации (с средним 0-40%) циклоспорина. Следует соблюдать осторожность при мониторинге уровней циклоспорина у пациентов с трансплантатом почки, получающих амлодипин, и следует выполнять снижения дозы циклоспорина по мере необходимости.

Симвастатин: Одновременное введение нескольких доз по 10 мг амлодипина и 80 мг симвастатина приводит к увеличению воздействия симвастатина на 77% по сравнению с применением симвастатина в отдельности. Следует ограничивать дозу симвастатина до 20 мг в сутки у пациентов, получающих амлодипин.

При проведении клинических исследований взаимодействия установили, что амлодипин не оказывает влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина или варфарина.

Другие взаимодействия

В исследованиях клинического взаимодействия амлодипин не влиял на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина или варфарина.

Не рекомендуется прием амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком, поскольку у некоторых пациентов биодоступность может быть увеличена, что может привести к усилению гипотензивных эффектов.

Взаимодействия, которые следует учитывать:

Антигипертензивные (например, бета-блокаторы) и вазодилататоры: Одновременный прием гипотензивных препаратов может усилить гипотензивный эффект периндоприла и амлодипина. Одновременный прием тринитрина и других нитратов или других вазодилататоров может вызвать дальнейшее снижение артериального давления, поэтому к нему следует относиться с осторожностью.

Кортикостероиды, тетракозактид: Снижение гипотензивного эффекта (задержка воды и натрия кортикостероидами).

Альфа-адреноблокаторы (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин): Повышенный антигипертензивный эффект и повышенный риск постуральной гипотензии.

Амифостин: Риск усиления антигипертензивного действия амлодипина.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/анестетики: Повышенный антигипертензивный эффект и повышенный риск постуральной гипотензии.

Педиатрическая популяция

Степень взаимодействия для педиатрической популяции неизвестна.

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Роксатенз-амло противопоказан при беременности и грудном вскармливании.

Беременность

Женщины, способные к деторождению, должны использовать эффективные методы контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина необходимы для развития плода, потенциальный риск, связанный с ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы, является более значительным, чем выгода подобного лечения во время беременности. В исследованиях на животных был получен ограниченный объем данных, свидетельствующих о репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). В случае, если во

время применения данного препарата пациентка забеременела, лечение следует немедленно прекратить.

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется в первом триместре беременности (см. раздел 4.4). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. раздел 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные о риске проявления тератогенности при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не позволяют сделать окончательное заключение, однако некоторое повышение риска не исключается. Кроме тех случаев, когда невозможно произвести замену ингибиторов АПФ на иную альтернативную терапию, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на терапию лекарственными средствами, у которых профиль безопасности для беременных женщин является хорошо изученным. При наступлении беременности прием ингибитора АПФ должен быть прекращен незамедлительно, и при необходимости назначена иная терапия. При применении ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах беременности установлено проявление фетотоксического действия (нарушение функции почек, олигогидроамниоз, задержка окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3). В случае если прием ингибитора АПФ осуществлялся со второго триместра беременности, рекомендуется провести УЗИ функции почек и костей черепа плода. У новорожденных, матери которых принимали ингибиторы АПФ, необходимо тщательно контролировать АД для предотвращения возможного развития гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Безопасность использования амлодипина во время беременности не установлена.

В исследованиях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность при использовании высоких доз (см. раздел 5.3).

Применение при беременности возможно только при отсутствии более безопасной альтернативы и когда заболевание несет больший риск для матери и плода.

Кормление грудью

Роксатенз-амло противопоказан при грудном вскармливании.

Розувастатин выделяется с грудным молоком у крыс. Отсутствуют какие-либо данные, касающиеся выделения препарата с грудным молоком у человека (см. раздел 4.3).

Ввиду отсутствия информации о применении периндоприла в период лактации назначение препарата пациентам данной категории не рекомендовано; предпочтительными являются альтернативные виды лечения с установленным профилем безопасности применения во время кормления грудью, особенно новорожденных или недоношенных младенцев.

Амлодипин выделяется в грудное молоко. Доля материнской дозы, полученная младенцем, оценивается с межквартильным размахом 3 - 7%, с максимумом 15%. Влияние амлодипина на младенцев не установлено. Решение о продолжении/прекращении грудного вскармливания или продолжении/прекращении терапии амлодипином должно быть принято с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы от приема амлодипина матерью.

Фертильность

Выявлено отсутствие влияния периндоприла на фертильность или репродуктивную способность.

Обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов наблюдались у некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов. Клинических данных недостаточно относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность. В одном исследовании на крысах было обнаружено неблагоприятное влияние на



фертильность у самцов (см. раздел 5.3).

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

Роксатенз-амло оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять автомобилем и работать с потенциально опасными механизмами. Как следствие, способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами может быть нарушена. Если пациенты, получавшие Роксатенз-амло испытывают головокружение, головную боль, утомляемость, утомляемость или тошноту, их способность реагировать может быть нарушена. Не следует управлять транспортом или работать с механизмами при возникновении подобных реакций. Меры предосторожности рекомендуются особенно в начале лечения.

4.8 Нежелательные реакции.

а. Общая оценка безопасности

Профиль безопасности периндоприла согласуется с профилем безопасности ингибиторов АПФ.

Наиболее частые наблюдаемые и зарегистрированные в клинических исследованиях нежелательные реакции, связанные с периндоприлом: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, нарушения зрения, звон в ушах, гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, дисгевзия, диспепсия, тошнота, рвота, зуд, сыпь, мышечные судороги и астения.

б. Сводная таблица нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции, связанные с периндоприлом, наблюдались в клинических исследованиях и/или в пострегистрационный период и классифицируются в следующие группы по частоте возникновения:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

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

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

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным).

MedDRA системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота		
		Периндоприл	Амлодипин	Розувастатин
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто*	-	-
	Агранулоцитоз или панцитопения	Очень редко	-	-
	Понижение гемоглобина и гематокрита	Очень редко	-	-
	Панцитопения	Очень редко	-	-
	Лейкопения/нейтропения	Очень редко	Очень редко	-
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью G-6PDH (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	-

	Тромбоцитопения	Очень редко	Очень редко	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек	-	Очень редко	Редко
Эндокринные нарушения	Сахарный диабет ¹	-	-	Часто
	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАСАГ)	Редко	-	-
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)	Нечасто*	-	-
	Гиперкалиемия, обратимая при прекращении лечения (см. раздел 4.4)	Нечасто*	-	-
	Гипонатриемия (см. раздел 4.4)	Нечасто*	-	-
	Гипергликемия	-	Очень редко	-
Психические нарушения	Перепады настроения	Нечасто	Нечасто	-
	Нарушения сна	Нечасто	-	Частота неизвестна
	Бессонница	-	Нечасто	-
	Спутанность сознания	Очень редко	Редко	-
	Депрессия	Нечасто	Нечасто	Неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	Часто	Часто
	Головная боль	Часто	Часто	Часто
	Парестезия	Часто	-	-
	Сонливость	Нечасто*	Часто	-
	Обморок	Нечасто *	Нечасто	-
	Полинейропатия	-	-	Очень редко
	Потеря памяти	-	-	Очень редко
	Периферическая нейропатия	-	Очень редко	Частота неизвестна
	Нарушения сна (включая бессонницу и аномальные сновидения)	-	-	Частота неизвестна
	Тремор	-	Нечасто	-
	Гипостезия	-	Нечасто	-
	Гипертония	-	Очень редко	-
	Миастения гравис	-	-	Частота неизвестна
	Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Часто	Часто
Диплопия			Часто	
Глазная миастения		-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Звон в ушах	Часто	Нечасто	-
	Вертиго	Часто	-	-
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Нечасто*	Часто	-
	Тахикардия	Нечасто*	-	-
	Стенокардия (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	-

	Аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий)	Очень редко	Нечасто	-
	Инфаркт миокарда, возможно вызванный чрезмерной гипотензией у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко	-
Нарушения со стороны сосудов	Гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией)	Часто	Нечасто	-
	Васкулит	Нечасто*	Очень редко	-
	Инсульт, возможно вторичный по отношению к чрезмерной гипотензии у пациентов с высоким риском (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	-
	Гиперемия	Редко	Часто	-
	Синдром Рейно	Частота неизвестна	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель (см. раздел 4.4)	Часто	Нечасто	Частота неизвестна
	Одышка	Часто	Часто	Частота неизвестна
	Бронхоспазм	Нечасто	-	-
	Эозинофильная пневмония	Очень редко	-	-
	Ринит	Очень редко	Нечасто	-
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	Часто	Часто	Часто
	Запор	Часто	-	Часто
	Диарея	Часто	-	Частота неизвестна
	Дисгевзия	Часто	Нечасто	-
	Диспепсия	Часто	-	-
	Тошнота	Часто	Часто	Часто
	Рвота	Часто	Нечасто	-
	Сухость во рту	Нечасто	Нечасто	-
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко	Редко
	Изменение ритма дефекации (включая диарею и запор)	-	Часто	-
	Гастрит	-	Очень редко	-
	Десенная гиперплазия	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Повышение печеночных трансаминаз	-	Очень редко*	Редко
	Гепатит или цитолитический или холестатический (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Желтуха	-	Очень редко	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд	Часто	Нечасто	Нечасто
	Сыпь	Часто	Нечасто	Нечасто
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Ангioneвротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, горла,	Нечасто	Очень редко	-

	голосовой щели и/или гортани (см. раздел 4.4)			
	Реакции светочувствительности	Нечасто*	Очень редко	-
	Пемфигоид	Нечасто*	-	-
	Обострение псориаза	Редко *	-	-
	Гипергидроз	Нечасто	Нечасто	-
	Эритема мультиформная	Очень редко	Очень редко	-
	Синдром Стивенса — Джонсона	-	Очень редко	Частота неизвестна
	Алоpecia	-	Нечасто	-
	Пурпура	-	Нечасто	-
	Обесцвечивание кожи	-	Нечасто	-
	Экзантема	-	Нечасто	-
	Экфолиативный дерматит	-	Очень редко	-
	Отек Квинке	-	Очень редко	-
	Токсический эпидермальный некролиз	-	Частота неизвестна	-
	Реакция на лекарственные препараты с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечные судороги	Часто	Часто	-
	Атралгия	Нечасто*	Нечасто	Очень редко
	Миалгия	Нечасто*	Нечасто	Часто
	Миопатия (включая миозит)	-	-	Редко
	Рабдомиолиз	-	-	Редко
	Нарушения со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывом	-	-	Частота неизвестна
	Разрыв мышцы	-	-	Редко
	Волчаночный синдром	-	-	Редко
	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия	-	-	Частота неизвестна
	Отек лодыжки	-	Часто	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Нечасто	-	-
	Острая почечная недостаточность	Редко	-	-
	Гематурия	-	-	Очень редко
	Нарушение мочеиспускания	-	Нечасто	-
	Никтурия	-	Нечасто	-
	Поллакиурия	-	Нечасто	-
	Учащение мочеиспускания	-	Нечасто	-
	Анурия/олигурия	Редко	-	-
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто	-
	Гинекомастия	-	Нечасто	Очень редко
Общие нарушения и реакции в месте	Астения	Часто	-	Часто
	Усталость	-	Часто	-

введения	Боль в груди	Нечасто*	Нечасто	-
	Боль	-	Нечасто	-
	Недомогание	Нечасто*	Нечасто	-
	Периферический отек	Нечасто*	-	-
	Гипертермия	Нечасто*	-	-
	Отек	-	Очень часто	Частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации мочевины в крови	Нечасто*	-	-
	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита	-	Очень редко	-
	Повышение концентрации креатинина в крови	Нечасто*	-	-
	Повышение концентрации билирубина в крови	Редко	-	-
	Повышение активности ферментов печени	Редко	-	-
	Увеличение массы, снижение массы тела	-	Нечасто	-
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падение	Нечасто *	-	-

* Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании результатов клинических испытаний.

¹ Частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, гипертензия в анамнезе).

Были зарегистрированы случаи неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАСАГ) при приеме других ингибиторов АПФ. Таким образом, СНАСАГ можно рассматривать как очень редкое, но возможное осложнение, связанное с терапией ингибиторами АПФ, в том числе и периндоприлом.

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота развития нежелательных лекарственных реакций, как правило, является дозозависимой.

Дополнительная информация, относящаяся к розувастатину

Влияние на почки: Протеинурия, выявленная с помощью тест-полоски и имеющая, главным образом, канальцевое происхождение, наблюдалась у пациентов, получавших лечение розувастатином. Изменение содержания белка в моче от отсутствия или наличия следов до значения ++ и выше наблюдалось у $<1\%$ пациентов в определенный момент лечения с помощью дозы 10 мг и 20 мг, а также приблизительно у 3% пациентов, получавших лечение с помощью дозы 40 мг. Незначительное увеличение частоты случаев изменения данного показателя от отсутствия или наличия следов до значения + наблюдалось при применении дозы 20 мг. В большинстве случаев степень выраженности протеинурии снижается либо протеинурия исчезает спонтанно при продолжении терапии. На основании анализа данных из клинических исследований и данных пострегистрационного применения, имеющихся к настоящему времени, не выявлена какая-либо причинно-следственная связь между протеинурией и острым или прогрессирующим заболеванием почек.

Гематурия наблюдалась у пациентов, получавших лечение розувастатином; данные клинических исследований свидетельствуют о том, что частота ее развития является низкой.

Влияние на скелетную мускулатуру: Сообщалось о воздействии на скелетную мускулатуру (например, в виде таких явлений, как миалгия, миопатия (включая миозит) и, в редких случаях, рабдомиолиз) с или без острой почечной недостаточности у пациентов, получавших лечение всеми дозами розувастатина, особенно при использовании доз >20 мг.

Дозозависимое увеличение уровней креатинкиназы (КК) наблюдалось у пациентов, получавших лечение розувастатином; большинство случаев имело легкую степень выраженности, а также носило бессимптомный и временный характер. В случае если уровни креатинкиназы являются повышенными (> 5-кратного ВПН), лечение следует прекратить (см. раздел 4.4).

Влияние на печень: Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, дозозависимое увеличение уровня трансаминаз наблюдалось у небольшого количества пациентов, получавших лечение розувастатином; большинство случаев имело легкую степень выраженности, а также носило бессимптомный и временный характер.

Сообщалось о случаях развития нижеуказанных нежелательных явлений при применении некоторых статинов:

- Эректильная дисфункция;
- Единичные случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии (см. раздел 4.4).

Частота предоставления сообщений о рабдомиолизе, серьезных явлениях со стороны почек и серьезных явлениях со стороны печени (главным образом, повышенный уровень печеночных трансаминаз) является более высокой в случае приема дозы 40 мг.

Педиатрическая популяция

В рамках 52-недельного клинического исследования увеличение уровня креатинкиназы до > 10-кратного ВПН и мышечные симптомы после физической нагрузки или повышенной физической активности наблюдались чаще у детей и подростков, нежели у взрослых (см. раздел 4.4). В остальном профиль безопасности розувастатина у детей и подростков был аналогичен профилю безопасности у взрослых.

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. В Республике Беларусь – УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: с использованием формы извещения о нежелательной реакции на сайте www.rceth.by, по электронной почте rcpl@rceth.by или по адресу: Товарищеский пер. 2а, г. Минск, 220037, Республика Беларусь, тел/факс 242-00-29

4.9 Передозировка.

Информация о передозировке Роксатенз-амло отсутствует.

Симптомы

Имеются ограниченные данные о передозировке у человека. Симптомы, ассоциированные с передозировкой ингибиторами АПФ, могут включать гипотензию, циркуляторный шок, нарушения водно-электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, учащенное сердцебиение, брадикардию, головокружение, беспокойство и кашель.

Доступные данные предполагают, что сильная передозировка амлодипина может привести к избыточной периферической вазодилатации и возможной рефлекторной тахикардии. Сообщалось о развитии тяжелой и стойкой артериальной гипотензии, в том числе с развитием шока и летального исхода.

Редко сообщалось о некардиогенном отеке легких в результате передозировки амлодипина, который может проявляться отсроченным началом (через 24–48 часов после приема внутрь) и требует искусственной вентиляции легких. Ранние реанимационные мероприятия (включая перегрузку жидкостью) для поддержания перфузии и сердечного выброса могут быть провоцирующими факторами.

Лечение

Связанное с периндоприлом и амлодипином

В случае передозировки специальное лечение отсутствует. Проводят симптоматическое лечение пациента; при необходимости используют поддерживающие меры.

Клинически значимая артериальная гипотензия из-за передозировки ингибиторов АПФ, амлодипина требует активной сердечно-сосудистой поддержки, включая частый мониторинг дыхательной и сердечной функции, контроль ОЦК и диуреза.

Первые меры, которые необходимо предпринять, заключаются в быстром выведении препарата путем промывания желудка и/или введения активированного угля, затем следует восстановить водно-электролитный баланс в специализированном учреждении до нормального состояния. Если развивается явная гипотензия, то пациент должен быть помещен в положение лежа на спине с опущенной головой. При необходимости можно выполнить внутривенную инфузию изотонического физиологического раствора или иного подходящего раствора. Если возможно, можно также сделать внутривенную инфузию ангиотензина II и/или внутривенную инъекцию катехоламинов. Установка электрокардиостимулятора показана при резистентной к лечению брадикардии. Необходимо постоянно контролировать клинические показатели жизнедеятельности, концентрацию электролитов и креатинина в сыворотке крови.

Следует осуществлять наблюдение функции печени и уровня креатинкиназы.

Сосудосуживающие лекарственные препараты можно использовать для восстановления тонуса сосудов и артериального давления при отсутствии противопоказаний к их применению. Глюконат кальция, вводимый внутривенно, может способствовать нивелированию эффекта блокады кальциевых каналов.

В некоторых случаях может потребоваться промывание желудка. У здоровых добровольцев использование древесного угля в течение двух часов после приема 10 мг амлодипина показало снижение скорости абсорбции амлодипина.

Периндоприлат, активная форма периндоприла, может быть подвергнут процессу диализа (см. раздел 5.2). В отношении амлодипина, польза от проведения гемодиализа маловероятна.

Связанное с розувастатином

В случае передозировки специальное лечение отсутствует. Проводят симптоматическое лечение пациента; при необходимости используют поддерживающие меры. Проводят мониторинг функции печени и уровня креатинфосфокиназы. Польза от гемодиализа маловероятна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

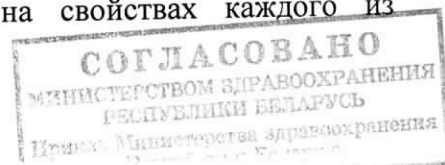
97.03 - 2022

5.1 Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: Гиполипидемические средства в комбинации с другими лекарственными препаратами.

Код АТХ: C10BX14.

Препарат Роксатенз-амло представляет собой комбинацию соли периндоприла трет-бутиламина, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, амлодипина, антагониста кальция, и розувастатина, селективного и конкурентного ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. Его фармакологические свойства основаны на свойствах каждого из компонентов в отдельности.

**Механизм действия****Связанный с розувастатином**

Розувастатин является селективным и конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, скорость-лимитирующего фермента, который преобразует 3-гидрокси-3-метилглутарил кофермент А в мевалонат, прекурсор холестерина. Основным местом действия розувастатина является печень, являющаяся органом-мишенью для снижения уровня холестерина.

Розувастатин повышает количество печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клетки, усиливая поглощение и катаболизм ЛПНП, и подавляет печеночный синтез ЛПОНП, тем самым снижая общее число частиц ЛПОНП и ЛПВП.

Связанный с периндоприлом

Периндоприл - это ингибитор ангиотензин превращающего фермента (ингибитор АПФ), который превращает ангиотензин I в ангиотензин II, который относится к сосудосуживающим веществам; кроме того, фермент стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников и стимулирует распад брадикинина, относящегося к сосудорасширяющим веществам, до неактивных гептапептидов.

Это приводит к:

- снижению секреции альдостерона,
- повышению активности ренина в плазме из-за снижения влияния альдостерона на отрицательную обратную связь,
- снижению общего периферического сопротивления с преимущественным действием на сосудистое русло в мышцах и почках, без сопутствующей задержки воды и солей или рефлекторной тахикардии при постоянном лечении.

Антигипертензивное действие периндоприла также проявляется у пациентов с низкой или нормальной концентрацией ренина.

Периндоприл действует посредством активного метаболита, периндоприлата. Другие метаболиты неактивны.

Периндоприл снижает нагрузку на сердце:

- путем сосудорасширяющего действия на вены, возможно вызванного изменением метаболизма простагландинов: снижение преднагрузки,
- путем уменьшения общего периферического сопротивления: снижение постнагрузки.

Исследования, проведенные на пациентах с сердечной недостаточностью, выявили:

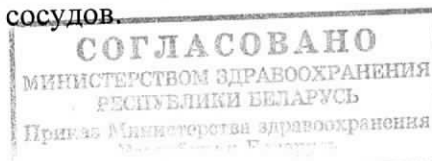
- уменьшение давления наполнения левого и правого желудочка,
- уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления,
- увеличение сердечного выброса и улучшение индекса работы сердца,
- увеличение регионарного кровотока в мышце.

Результаты теста на физическую нагрузку также показывали улучшение.

97-03 - 2022

Связанный с амлодипином

Амлодипин представляет собой препарат группы дигидропиридина, снижает транспорт ионов кальция в клетку (блокатор медленных каналов или антагонист ионов кальция) и подавляет трансмембранный транспорт ионов кальция в гладкомышечные клетки сердца и сосудов. Механизм антигипертензивного эффекта амлодипина осуществляется благодаря прямому расслабляющему действию на гладкую мускулатуру сосудов.

Фармакодинамическое действиеСвязанное с периндоприлом

Периндоприл активен на всех стадиях гипертензии: легкой, умеренной, или тяжелой. Снижение систолического и диастолического артериального давления наблюдается и в положении лежа и в положении сидя.

Антигипертензивная активность максимальна между 4 и 6 часами после однократного приема и сохраняется в течение не менее 24 часов: степень остаточного блокирования ангиотензин превращающего фермента составляет 87 - 100%. У чувствительных пациентов нормальное артериальное давление достигается после месяца лечения и поддерживается без тахифилаксии.

Прекращение приема препарата не вызывает синдрома отмены.

Периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами и восстанавливает эластичность основных артериальных стволов, корректирует гистоморфометрические изменения сопротивляемости артерий и вызывает уменьшение гипертрофии левого желудочка. При необходимости дополнение тиазидным диуретиком приводит к дополнительному синергизму.

Комбинация ингибитора ангиотензин превращающего фермента с тиазидным диуретиком снижает риск развития гипокалиемии связанного с приемом диуретика отдельно.

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования (ONTARGET (Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) изучили использование ингибиторов АПФ в комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET было проведено с участием пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями сосудов головного мозга, или сахарным диабетом 2 типа, сопровождавшихся признаками повреждения органов - мишеней.

VA NEPHRON-D исследование было проведено с участием пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

По сравнению с монотерапией эти исследования не показали значимого положительного влияния на функции почек и/или исход сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотонии. В связи с аналогичными фармакодинамическими свойствами эти результаты имеют отношение и к другим иАПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II.

Поэтому иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны одновременно использоваться у больных диабетической нефропатией.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) исследование было предназначено для выявления преимуществ добавления алискерена к стандартной терапии иАПФ или к блокаторам рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, хронической почечной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Инсульт и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний наблюдались чаще в группе пациентов, принимавших алискерен,

чем в группе плацебо. Также в группе, принимавшей алискирен, чаще наблюдались нежелательные побочные реакции (гиперкалиемия, гипотензия, почечная дисфункция).

Связанное с амлодипином

Механизм антигипертензивного эффекта амлодипина осуществляется благодаря прямому воздействию на гладкую мускулатуру сосудов. Точный механизм, которым амлодипин облегчает стенокардию, полностью не установлен, но амлодипин уменьшает ишемические проявления посредством двух механизмов:

- Амлодипин расширяет периферические артериолы и, таким образом, снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузку) на сердце. Так как частота сердечных сокращений остается стабильной, это снижение постнагрузки на сердце снижает потребление энергии миокардом и потребность в кислороде.

- Механизм действия амлодипина также может включать расширение основных коронарных артерий и коронарных артериол, в неизмененных и ишемизированных зонах. Это расширение увеличивает доставку кислорода в миокард у пациентов со спазмом коронарной артерии (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).

При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления на протяжении 24 ч (в положении больного лежа и стоя). В связи с медленным развитием действия острая гипотензия не является особенностью применения амлодипина.

У пациентов со стенокардией прием амлодипина один раз в сутки увеличивает толерантность к физической нагрузке, замедляет развитие приступов стенокардии и ишемической депрессии сегмента ST до 1 мм, снижает частоту приступов стенокардии и потребления нитроглицерина.

Амлодипин не был связан с нежелательными метаболическими эффектами или изменениями липидов плазмы и подходит для использования у пациентов с астмой и подагрой.

Применение у пациентов с болезнью коронарных артерий (БКА)

Эффективность амлодипина в предотвращении клинических явлений у пациентов с болезнью коронарных артерий (БКА) оценивалась в независимом, многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием 1997 пациентов; «Сравнение амлодипина с эналаприлом в отношении ограничения числа случаев тромбоза» (CAMELOT). Из этих пациентов 663 получали амлодипин 5-10 мг, 673 пациентов получали эналаприл 10-20 мг, 655 пациентов получали плацебо, в дополнение к стандартной терапии статинами, бета-блокаторами, диуретиками и аспирином, в течение 2 лет. Ключевые результаты по эффективности представлены в таблице 1. Результаты показывают, что лечение амлодипином было связано с меньшим количеством госпитализаций по поводу стенокардии и меньшим количеством процедур по реваскуляризации у пациентов с БКА.

Таблица 1. Частота значимых клинических результатов для CAMELOT

	Частота сердечно-сосудистых событий, кол-во (%)			Амлодипин в сравнении с плацебо	
	Амлодипин	Плацебо	Эналаприл	Отношение рисков (95% ДИ)	P-значение
Результаты лечения					
<u>Первичная конечная точка</u>					
Нежелательные сердечно-сосудистые явления	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,540,88)	0,003
<u>Индивидуальные компоненты</u>					

97-03 - 2022

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Коронарная реваскуляризация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,540-0,98)	0,03
Госпитализация по поводу стенокардии	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41- 0,82)	0,002
Нефатальный ИМ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Инсульт или ТИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Смерть по причине сердечно- сосудистой патологии	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Госпитализация по поводу ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Реанимация после остановки сердца	0	4 (0,6)	1 (0,1)	н.д.	0,04
Впервые диагностированно е заболевание периферических сосудов	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Сокращения: ЗСН, застойная сердечная недостаточность; ДИ, доверительный интервал; ИМ, инфаркт миокарда; ТИА, транзиторная ишемическая атака.

Применение у пациентов с сердечной недостаточностью

Гемодинамические исследования и основанные на стресс-тестах контролируемые клинические исследования у пациентов с сердечной недостаточностью классов II-IV по NYHA показали, что амлодипин не вызывает клинического ухудшения толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка и клинической симптоматики.

Плацебо-контролируемое исследование (PRAISE), предназначенное для оценки пациентов с сердечной недостаточностью NYHA класса III-IV, получающих дигоксин, диуретики и ингибиторы АПФ, показало, что амлодипин не приводил к увеличению риска смертности или общей смертности и заболеваемости с сердечной недостаточностью.

В последующем долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-2) амлодипина у пациентов с сердечной недостаточностью NYHA III и IV без клинических симптомов или объективных находок, предполагающих ишемическую болезнь или лежащих в ее основе, при стабильных дозах ингибиторов АПФ, наперстянке и диуретиков, амлодипин не оказывал влияние на общую смертность от сердечно-сосудистых событий. В той же популяции амлодипин был связан с повышенной частотой сообщений об отеке легких.

Исследование терапии для предотвращения сердечного приступа (ALLHAT)

Рандомизированное двойное слепое исследование заболеваемости и смертности под названием Антигипертензивная и липидоснижающая терапия для предотвращения сердечного приступа (ALLHAT) было проведено для сравнения более новых лекарственных терапий: амлодипин 2,5-10 мг/сутки (блокатор кальциевых каналов) или лизиноприл 10-40 мг/сутки (ингибитор АПФ) как препаратов первой линии с тиазидным диуретиком, хлорталидоном 12,5-25 мг/сутки при гипертензии от легкой до умеренной.

Всего 33 357 пациентов с гипертензией в возрасте 55 лет и более были рандомизированы и прослеживались в среднем 4,9 лет. У пациентов имелся по меньшей мере один дополнительный фактор риска ЗСН, включая: предшествовавший инфаркт миокарда или инсульт (> 6 месяцев до набора) или документирование других атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (всего 51,5%), сахарных диабет 2 типа (36,1%), HDL-C

9703 - 2022

< 35 мг/дл (11,6%), гипертрофия левого желудочка, диагностированная электрокардиограммой или электрокардиографией (20,9%), курение (на тот момент) (21,9%).

Первичной конечной точкой являлась составная точка фатальной ЗСН или нефатальный инфаркт миокарда. Отсутствовали значительные различия в первичной конечной точке между терапией на основе амлодипина и терапией на основе хлорталидона. ОР 0,98 95% ДИ (0,90 - 1,07) $p = 0,65$. Среди вторичных конечных точек частота сердечной недостаточности (компонент составной комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки) была значительно выше в группе амлодипина, по сравнению с группой хлорталидона (10,2% против 7,7%, ОР 1,38, 95% ДИ [1,25 - 1,52] $p < 0,001$). Однако отсутствовали значительные различия в смертности по любой причине между терапией на основе амлодипина и терапией на основе хлорталидона. ОР 0,96 95% ДИ [0,89 - 1,02] $p = 0,20$.

Связанное с розувастатином

Розувастатин снижает повышенный ЛПВП-холестерин, общий холестерин и триглицериды и повышает ЛПВП-холестерин. Он также снижает уровень аполипопротеина В (АпоВ), холестерина не-ЛПВП (ХС не-ЛПВП), холестерина ЛПОНП (ХС ЛПОНП), триглицеридов ЛПОНП (ТГ ЛПОНП) и увеличивает уровень аполипопротеина А1 (АпоА-I) (см. Таблицу 3). Кроме того, розувастатин снижает соотношение ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, общий ХС/ХС ЛПВП и ХС не-ЛПВП/ХС ЛПВП, а также АпоВ/АпоА-I.

Таблица 3: Зависимость «доза-эффект» у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (типа IIa и IIb) (скорректированное среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением)

Доза	N	ХС ЛПНП	Общий ХС	ХС ЛПВП	ТГ	ХС не-ЛПВП	АпоВ	АпоА-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Терапевтический эффект достигается в течение одной недели после начала лечения, при этом 90% максимальной величины отклика наблюдается через 2 недели. Как правило, максимальный эффект достигается спустя 4 недели и в дальнейшем поддерживается.

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией, в сопровождении гипертриглицеридемии или без таковой, независимо от расы, пола или возраста, а также в особых группах пациентов (например, страдающих сахарным диабетом) или у пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

Согласно объединенным данным из исследований фазы III, розувастатин продемонстрировал эффективность при лечении большинства пациентов с гиперхолестеринемией типа IIa и IIb (среднее исходное значение ХС ЛПНП составляло приблизительно 4,8 ммоль/л) вплоть до достижения общепризнанных целевых уровней, рекомендованных Европейским обществом по изучению атеросклероза (EAS; 1998); приблизительно 80 % пациентов, получавших лечение с помощью дозы 10 мг, достигли целевых значений EAS, установленных в отношении уровня ХС ЛПНП (< 3 ммоль/л).

В рамках крупного исследования 435 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией получали розувастатин в дозе от 20 мг до 80 мг по схеме принудительного подбора дозы. В случае всех доз было продемонстрировано

благоприятное влияние на липидные параметры и на целевые показатели, предусмотренные стратегией «treatment to target» (корректировка лечения по мере необходимости для достижения поставленной терапевтической цели). После увеличения суточной дозы до 40 мг (12 недель лечения) уровень ХС ЛПНП снизился на 53%. 33% пациентов достигли целевого уровня ХС ЛПНП, рекомендованного EAS (< 3 ммоль/л). В открытом исследовании с принудительным подбором дозы проводилась оценка отклика 42 пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией на терапию розувастатином в дозе 20 - 40 мг. Среднее снижение уровня ХС ЛПНП в пределах общей популяции пациентов составило 22%.

В клинических исследованиях с участием небольшого количества пациентов розувастатин продемонстрировал аддитивную эффективность в снижении уровня триглицеридов при применении в комбинации с фенофибратом и в увеличении уровня ХС ЛПВП при применении в комбинации с ниацином (см. раздел 4.4).

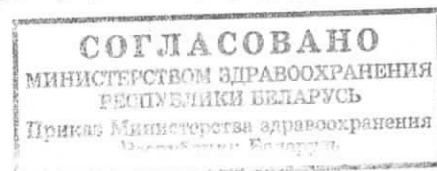
В исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin [обоснование применения статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование, направленное на оценку розувастатина]) с участием 17 802 мужчин (в возрасте ≥ 50 лет) и женщин (в возрасте ≥ 60 лет) проводилась оценка влияния розувастатина на частоту развития значительных осложнений, характерных для атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания.

Участники исследования были рандомизированы на получение плацебо ($n = 8901$) либо розувастатина 20 мг один раз в сутки ($n = 8901$); период последующего наблюдения в среднем составлял 2 года.

Уровень холестерина ЛПНП снизился на 45% ($p < 0,001$) в группе, получавшей розувастатин, по сравнению с группой, получавшей плацебо.

В рамках апостериорного анализа подгруппы пациентов с высоким уровнем риска, у которых исходная оценка риска по Фрамингемской шкале составляла $> 20\%$ (1558 пациентов), наблюдалось значительное снижение показателя комбинированной конечной точки, включавшей смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания, инсульт и инфаркт миокарда ($p = 0,028$), при лечении розувастатином по сравнению с плацебо. Абсолютное снижение риска для показателя частоты явлений на 1000 пациенто-лет составило 8,8. Показатель общей смертности в данной группе пациентов с высоким уровнем риска не изменился ($p = 0,193$). В рамках апостериорного анализа подгруппы пациентов с высоким уровнем риска (в целом 9302 пациента), у которых исходная оценка риска по шкале SCORE составляла $\geq 5\%$ (экстраполирована для включения пациентов в возрасте старше 65 лет), наблюдалось значительное снижение показателя комбинированной конечной точки, включавшей смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания, инсульт и инфаркт миокарда ($p = 0,0003$), при лечении розувастатином по сравнению с плацебо. Абсолютное снижение риска для показателя частоты явлений составило 5,1 на 1000 пациенто-лет. Показатель общей смертности в данной группе пациентов с высоким уровнем риска не изменился ($p = 0,076$).

В исследовании JUPITER 6,6% пациентов, получавших розувастатин, и 6,2% пациентов, получавших плацебо, досрочно прекратили лечение исследуемым препаратом по причине развития нежелательного явления. К наиболее частым нежелательным явлениям, которые привели к досрочному прекращению лечения, относились миалгия (0,3% розувастатин, 0,2% плацебо), боль в животе (0,03% розувастатин, 0,02% плацебо) и сыпь (0,02% розувастатин, 0,03% плацебо). К наиболее частым нежелательным явлениям, частота развития которых была не ниже, чем в группе, получавшей плацебо, относились инфекция мочевыводящих путей (8,7% розувастатин, 8,6% плацебо), назофарингит (7,6% розувастатин, 7,2% плацебо), боль в спине (7,6% розувастатин, 6,9% плацебо) и миалгия (7,6% розувастатин, 6,6% плацебо).



5.2 Фармакокинетические свойства.

Связанные с розувастатином

Абсорбция

Максимальная концентрация розувастатина в плазме крови достигается спустя приблизительно 5 часов после перорального применения. Абсолютная биодоступность составляет приблизительно 20%.

Распределение

Розувастатин в значительной степени захватывается печенью, которая является основным участком синтеза холестерина и клиренса ХС ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет приблизительно 134 л. Приблизительно 90% розувастатина связано с белками плазмы, главным образом с альбумином.

Биотрансформация

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (приблизительно 10%). Исследования метаболизма *in vitro* с использованием гепатоцитов человека свидетельствуют о том, что розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма ферментами системы цитохрома P450. CYP2C9 являлся основным задействованным изоферментом, при этом изоферменты 2C19, 3A4 и 2D6 были вовлечены в меньшей степени. Главными идентифицированными метаболитами являются N-десметил и лактон. Метаболит N-десметил приблизительно на 50% менее активен, чем розувастатин, в то время как лактоновая форма считается клинически неактивной. На долю розувастатина приходится более 90% активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы.

Элиминация

Приблизительно 90% дозы розувастатина выводится в неизменном виде с калом (включает абсорбированное и неабсорбированное действующее вещество), а оставшая часть выделяется с мочой. Приблизительно 5% дозы препарата выводится в неизменном виде с мочой. Период полувыведения из плазмы составляет приблизительно 20 часов. Период полувыведения не увеличивается при использовании более высоких доз. Среднее геометрическое значение плазменного клиренса составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации составляет 21,7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в захвате розувастатина печенью участвует мембранный транспортер OATP-C. Данный белок-транспортер играет важную роль в выведении розувастатина печенью.

Линейность/нелинейность

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. При применении препарата несколько раз в сутки какие-либо изменения фармакокинетических параметров не наблюдаются.

Возраст и пол

Не наблюдалось какое-либо клинически значимое влияние возраста и пола на фармакокинетику розувастатина у взрослых пациентов. Фармакокинетика розувастатина у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией была аналогична или ниже таковой у взрослых добровольцев (см. подзаголовок «Педиатрическая популяция» ниже).

Раса

Фармакокинетические исследования показали приблизительно 2-кратное увеличение медианы AUC и C_{max} среди пациентов монголоидной расы (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) по сравнению с пациентами европеоидной расы; у индийцев наблюдается увеличение медианы AUC и C_{max} приблизительно в 1,3 раза. На основании популяционного фармакокинетического анализа не были выявлены какие-

либо клинически значимые различия в фармакокинетике между пациентами европеоидной расы и пациентами негроидной расы.

Нарушение функции почек

В исследовании, в котором принимали участие пациенты с нарушением функции почек различной степени, нарушение функции почек легкой или умеренной степени не оказало какого-либо влияния на концентрацию розувастатина или его метаболита N-десметила в плазме крови. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови была в 3 раза выше, а метаболита N-десметила — в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрации розувастатина в плазме крови в равновесном состоянии у гемодиализных пациентов были приблизительно на 50% выше по сравнению со здоровыми добровольцами.

Нарушение функции печени

В исследовании, в котором принимали участие пациенты с нарушением функции печени различной степени, не было продемонстрировано какое-либо увеличение экспозиции розувастатина у пациентов с оценкой 7 или ниже по шкале Чайлда–Пью. Тем не менее, у двух пациентов с оценками 8 и 9 по шкале Чайлда–Пью наблюдалось увеличение системного воздействия не менее чем в 2 раза по сравнению с пациентами с более низкими оценками по шкале Чайлда — Пью. Отсутствует какой-либо опыт применения препарата у пациентов с оценкой более 9 по шкале Чайлда — Пью.

Генетические полиморфизмы

В фармакокинетике ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая розувастатин, участвуют белки-транспортёры OATP1B1 и BCRP. Для пациентов с генетическими полиморфизмами SLCO1B1 (OATP1B1) и (или) ABCG2 (BCRP) существует риск повышенной экспозиции розувастатина. Индивидуальные полиморфизмы SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA ассоциируются с более высокой экспозицией розувастатина (AUC) по сравнению с генотипами SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. Данное специфическое генотипирование не является общепринятым в клинической практике, однако для пациентов, у которых заведомо имеются данные конкретные типы полиморфизмов, рекомендуется назначать более низкую суточную дозу розувастатина.

Связанные с периндоприлом

Абсорбция

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается и достигает пика концентрации в течение 1 часа. Период полувыведения составляет 1 час.

Распределение

Объем распределения составляет примерно 0,2 л/кг для несвязанного периндоприлата. Связывание белка периндоприлата с белками плазмы составляет 20%, в основном, с ангиотензинпревращающим ферментом, но зависит от концентрации.

Метаболизм

Периндоприл является пролекарством. 27 % принятой дозы периндоприла достигает кровотока в виде активного метаболита периндоприлата. Кроме активного периндоприлата, периндоприл образует пять неактивных метаболитов. Пик концентрации периндоприлата в плазме достигается через 3-4 часа.

Так как прием пищи уменьшает превращение периндоприла в периндоприлат, а, следовательно, и его биодоступность, то периндоприл терт-бутиламин рекомендуется принимать внутрь один раз в день утром до приема пищи.

Выведение

Периндоприлат выводится с мочой. Конечный период полувыведения несвязанной фракции составляет приблизительно 17 часов. Состояние равновесия достигается в течение 4 дней.

Линейность/нелинейность

Было показано, что связь между дозой периндоприла и его экспозицией в плазме является линейной.

Пожилые пациенты

Выведение периндоприлата снижено у пожилых лиц, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции почек

Подбор дозы пациентам с почечной недостаточностью зависит от степени нарушения почечной функции (клиренс креатинина).

Диализный клиренс периндоприлата равен 70 мл/мин.

Пациенты с нарушением функции печени

Кинетика периндоприла меняется у пациентов с циррозом: печеночный клиренс исходной молекулы снижен наполовину. Однако количество образующегося периндоприлата не снижается и, следовательно, корректировка дозы не требуется (см. разделы 4.2 и 4.4).

Связанные с амлодипином

Абсорбция

После перорального применения терапевтических доз амлодипин хорошо всасывался, с пиковыми уровнями в крови через 6-12 часов после приема дозы препарата. Была рассчитана абсолютная биодоступность, которая составила 64% - 80%. На биодоступность амлодипина не влияет прием пищи.

Распределение

Объем распределения составляет примерно 21 л/кг. Исследования in vitro показали, что амлодипин связывается с белками плазмы до 97,5%.

Биотрансформация

Амлодипин широко метаболизируется печенью в неактивные метаболиты и 10% исходного вещества и 60% метаболитов выделяются с мочой.

Элиминация

Терминальный период полувыведения из плазмы составляет 35-50 часов и согласуется с дозированием раз в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

Имеются ограниченные клинические данные относительно применения амлодипина у пациентов с нарушением функции печени. У пациентов с печеночной недостаточностью снижен клиренс амлодипина, что приводит к более длительному периоду полувыведения и увеличению AUC приблизительно на 40 - 60%.

Пожилые пациенты

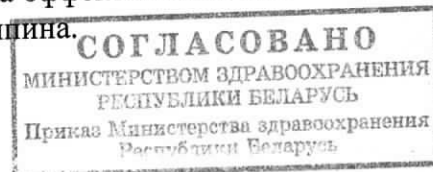
Время до достижения пиковых плазменных концентраций амлодипина сравнимо у пожилых пациентов и более молодых пациентов. Клиренс амлодипина имеет тенденцию к снижению с последующим увеличением площади под кривой (AUC) и периода полувыведения у пожилых пациентов. Увеличения AUC и времени полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью соответствовали ожидаемым для этой изучаемой группы пациентов.

Фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимодействие

Совместный прием периндоприла с розувастатином привел к несколько более низким пиковым уровням периндоприла и его активного метаболита периндоприлата примерно на 10%, что не влияет на эффективность или безопасность комбинированного применения периндоприла и розувастатина.

97.03 - 2022

Одновременное применение розувастатина с амлодипином привело к несколько более высокому пиковому уровню розувастатина на 16%, что не влияет на эффективность или безопасность комбинированного применения розувастатина и амлодипина.



5.3 Данные доклинической безопасности.

Связанные с розувастатином

На основании доклинических данных розувастатина, полученных в рамках традиционных исследований фармакологической безопасности, генотоксичности и канцерогенного потенциала, какие-либо особые риски для человека не выявлены. Какие-либо конкретные испытания с целью оценки воздействия на hERG (ген специфических калиевых каналов сердца) не проводились. Далее перечислены нежелательные реакции, которые отсутствовали в клинических исследованиях, однако наблюдались у животных при уровнях воздействия препарата, аналогичных таковым в клинических исследованиях: В исследованиях токсичности многократных доз гистопатологические изменения печени, вероятно, обусловленные фармакологическим действием розувастатина, наблюдались у мышей и крыс, а также, в меньшей степени, в желчном пузыре у собак, но не у обезьян. Кроме того, у обезьян и собак наблюдалась тестикулярная токсичность при использовании более высоких доз. Признаки репродуктивной токсичности наблюдались у крыс — отмечались сниженные показатели размера помета, массы помета и выживаемости потомства в случае использования доз, токсичных для материнского организма, при которых показатель системного воздействия был в несколько раз выше уровня терапевтического воздействия.

Связанные с периндоприлом

В исследованиях хронической токсичности при приеме внутрь (крысы и обезьяны) органом-мишенью являлись почки с обратимым повреждением.

В исследованиях *in vitro* или *in vivo* мутагенность не наблюдалась.

Исследования репродуктивной токсичности (крысы, мыши, кролики и обезьяны) не выявили признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Однако было показано, что ингибиторы АПФ, как класс, вызывают неблагоприятные эффекты на позднем этапе развития плода, что приводит к гибели плода и врожденным аномалиям у грызунов и кроликов: наблюдались поражения почек и увеличение пери- и постнатальной смертности. Фертильность не была нарушена ни у самцов, ни у самок крыс.

В долгосрочных исследованиях на крысах и мышах канцерогенность не наблюдалась.

Связанные с амлодипином

Репродуктивная токсичность

Исследования репродуктивной токсичности у крыс и мышей показали отложенную дату родов, увеличение длительности родов и уменьшение выживаемости потомства при применении доз приблизительно в 50 раз выше максимальной рекомендованной дозы для человека, на основании мг/кг.

Нарушение фертильности

Отсутствует влияние на фертильность у крыс, получавших амлодипин (самцы в течение 64 дней, самки в течение 14 дней до спаривания) в дозах до 10 мг/кг/сутки (в 8 раз* больше рекомендованной дозы для человека 10 мг на основании мг/м²). В другом исследовании, в котором самцы крысы получали амлодипина безилат в течение 30 дней в дозе, сравнимой с дозой для человека на основании мг/кг, было обнаружено снижение плазменного фолликулостимулирующего гормона и тестостерона, как и снижение плотности спермы и количества зрелых сперматид и клеток Сертоли.

Канцерогенез, мутагенез

Крысы и мыши, получавшие амлодипин в рационе в течение двух лет, в концентрациях,

9703 - 2022

рассчитанных на обеспечение уровней суточной дозы 0,5, 1,25 и 2,5 мг/кг/сутки, не показали признаков канцерогенности. Наивысшая доза (для мышей - близкая к рекомендованной клинической дозе 10 мг на основе мг/м², а у крыс - в два раза превышающая ее*) была близка к максимально переносимой дозе для мышей, но не для крыс. В результате исследований мутагенности не было выявлено эффектов на уровне генов или хромосом, связанных с лекарственным средством.

*На основании массы пациента 50 кг

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ.

Вспомогательные ингредиенты: Целлюлоза микрокристаллическая, тип 200, низкой влажности; целлюлоза микрокристаллическая, тип 112, низкой влажности; кросповидон, тип А; кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг/5 мг/ 10 мг, 8 мг/5 мг/10 мг дополнительно содержат: смесь для покрытия (поливиниловый спирт, макрогол 3350, титана диоксид (E171), тальк, железа оксид красный (E172), железа оксид черный (E172), железа оксид желтый (E172))

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 8 мг/5 мг/20 мг дополнительно содержат смесь для покрытия (поливиниловый спирт, макрогол 3350, титана диоксид (E171), тальк, железа оксид желтый (E172))

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 8 мг/10 мг/20 мг дополнительно содержат смесь для покрытия (поливиниловый спирт, макрогол 3350, титана диоксид (E171), тальк)

6.2 Несовместимость.

Не применимо.

6.3 Срок годности.

3 года.



6.4 Особые меры предосторожности при хранении.

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки.

По 10 таблеток в блистере (ОПА/А1/ПВХ пленка и алюминиевая фольга). 3 блистера с листком-вкладышем в картонной коробке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

97-03 - 2022

6.7. Условия отпуска из аптек.

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу: Представительство Акционерного Общества «KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D. D., NOVO MESTO» (Республика Словения) в Республике Беларусь: ул. Филимонова 25Г, офис 315, 220114, г. Минск, Республика Беларусь, Тел/факс: +375 740 740 9230, E-mail: info.by@krka.biz.

8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)****10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Роксатенз-амло доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» в информационно-коммуникационной сети «Интернет» www.rceth.by.

