

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

Perindopril/indapamide/rosuvastatin

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Роксатенз-инда таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг/1,25 мг/ 10 мг
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 4 мг периндоприла трет-бутиламина (периндоприла эрбумина), 1,25 мг индапамида и 10 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция)

Роксатенз-инда таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг/1,25 мг/ 20 мг
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 4 мг периндоприла трет-бутиламина (периндоприла эрбумина), 1,25 мг индапамида и 20 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция)

Роксатенз-инда таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 8 мг/2,5 мг/ 10 мг
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 8 мг периндоприла трет-бутиламина (периндоприла эрбумина), 2,5 мг индапамида и 10 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция)

Роксатенз-инда таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 8 мг/2,5 мг/ 20 мг
1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 8 мг периндоприла трет-бутиламина (периндоприла эрбумина), 2,5 мг индапамида и 20 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция)

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

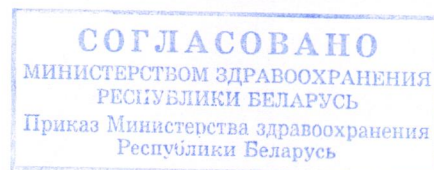
Роксатенз-инда таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг/1,25 мг/ 10 мг
Круглые, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой красновато-коричневого цвета таблетки со скошенными краями и выгравированной отметкой PIR1 на одной стороне таблетки.

Роксатенз-инда таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг/1,25 мг/ 20 мг
Круглые, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой розового с сероватым оттенком цвета таблетки со скошенными краями и выгравированной отметкой PIR2 на одной стороне таблетки.

Роксатенз-инда таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 8 мг/2,5 мг/ 10 мг
Круглые, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета таблетки со скошенными краями и выгравированной отметкой PIR3 на одной стороне таблетки.

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

Круглые, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой бледного розовато-коричневого цвета таблетки со скошенными краями и выгравированной отметкой PIR4 на одной стороне таблетки.



4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Роксатенз-инда назначается в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов, состояние которых адекватно контролируется принимаемыми по отдельности периндоприлом, индапамидом и розувастатином в тех же дозах, что и в комбинации для лечения первичной артериальной гипертензии и одного из следующих сопутствующих состояний: первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию), смешанная дислипидемия (тип IIb) или гомозиготная семейная гиперхолестеринемия.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Роксатенз-инда - 1 таблетка в день, которую желательно принимать утром перед едой.

Комбинированный препарат с фиксированными дозами не подходит для начальной терапии. Перед переводом пациента на препарат Роксатенз-инда требуется достичь контроля состояния пациента с помощью стабильных доз отдельных компонентов, которые пациент получает одновременно. Доза препарата Роксатенз-инда 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

Препарат назначают после оценки функции почек и реакции со стороны артериального давления.

Пациенты с нарушением функции почек

При нарушении функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) лечение противопоказано. Препарат Роксатенз-инда не подходит для пациентов с клиренсом креатинина <60 мл/мин. Таким пациентам рекомендуется титрование доз отдельных компонентов на индивидуальной основе (см. раздел 4.4).

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-инда противопоказан пациентам с заболеваниями печени в стадии обострения (см. раздел 4.3).

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

Отсутствовало какое-либо увеличение системной экспозиции розувастатина у субъектов с оценкой 7 или ниже по шкале Чайлд–Пью. Тем не менее, повышенная экспозиция наблюдалась у субъектов 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

У азиатов наблюдалась повышенная экспозиция (см. разделы 4.3, 4.4 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 транспортных белков (например, OATP1B1 (полипептид, транспортирующий органические анионы 1B1) и BCRP (белок резистентности рака молочной железы)). 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 транспортными белками (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-инда 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

Связанные с периндоприлом

- Гиперчувствительность к периндоприлу или любым другим ингибиторам АПФ.
- Ангioneвротический отек (отек Квинке), связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ в анамнезе (см. раздел 4.4.).
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отёк.
- Второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Совместный прием Роксатенз-инда с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).
- Совместный прием с препаратами сакубитрил/валсартан. Прием препарата Роксатенз-инда не должен начинаться ранее 36 часов после последней дозы сакубитрила/валсартана (см. также разделы 4.4 и 4.5).

- Экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5).
- Двусторонний обширный стеноз почечной артерии или стеноз почечной артерии одной функционирующей почки (см. раздел 4.4).

Связанные с индапамидом

- Гиперчувствительность к индапамиду или любым другим сульфонидами.
- Печеночная энцефалопатия.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Гипокалиемия.

Связанные с розувастатином

- Повышенная чувствительность к розувастатину.
- Заболевания 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).
- Миопатия.
- Сопутствующее применение с софосбувиром/велпатасвиром/воксилапревиром (см. раздел 4.5)
- Одновременное применение циклоспорина.
- Период беременности и грудного вскармливания; препарат также противопоказан женщинам, способным к деторождению, которые не используют надлежащие методы контрацепции.

Связанные с препаратом Роксатенз-инда

- Все противопоказания для каждого монокомпонента, как указано выше, должны относиться также к препарату Роксатенз-инда.
- Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

По причине отсутствия достаточного терапевтического опыта препарат Роксатенз-инда не следует использовать:

- Пациентам, проходящим диализ
- Пациентам с декомпенсированной сердечной недостаточностью без лечения.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Литий

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

Нейтропения / агранулоцитоз / тромбоцитопения / анемия

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, возможны случаи развития нейтропении / агранулоцитоза / тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек в отсутствие других осложнений нейтропения встречается редко. Периндоприл с предельной осторожностью следует назначать пациентам с коллагенозами, применяющим иммуносупрессивное лечение, лечение аллопурином или прокаиномидом 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 (см. разделы 4.5 и 4.8).

Вазоренальная гипертензия

У пациентов с двусторонним обширным стенозом почечной артерии или стенозом почечной артерии одной функционирующей почки, принимающих ингибиторы АПФ, риск гипотонии и почечной недостаточности повышается (см. раздел 4.3). Лечение диуретиками может быть одним из способствующих факторов. Снижение функции почек может проявляться в виде незначительных изменений количества креатинина в сыворотке крови, в том числе и у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Гиперчувствительность / ангионевротический отек

Известны 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 подкожное введение раствора эпинефрина 1:1000 (0,3 мл - 0,5 мл) и/или меры для обеспечения проходимости дыхательных путей.

Установлена более высокая частота встречаемости ангионевротического отека у чернокожих пациентов, получающих ингибиторы АПФ.

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 хирургической операции, при этом 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.

Одновременное применение периндоприла с комбинацией сакубитрил/валсартан противопоказано из-за повышенного риска ангиодистрофии. 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 другими ингибиторами NEP (например, рацекадотрил), ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинами (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может

приводить к увеличению риска возникновения ангионевротического отека (отек дыхательных путей или глотки, с или без нарушения дыхательной функции) (см. раздел 4.5). Необходимо соблюдать осторожность в начале приема ингибиторов NEP (например, рацекадотрил), ингибиторов mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) у пациентов, уже принимающих ингибиторы АПФ.

Анафилактоидные реакции во время десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии стойкой, угрожающей жизни анафилактоидной реакции у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ следует назначать с осторожностью пациентам, склонным к аллергическим реакциям и проходящим курс десенсибилизации; следует избегать назначения препарата пациентам, проходящим иммунотерапию ядами перепончатокрылых насекомых. В случаях, когда пациенту требуется и лечение ингибиторами АПФ, и десенсибилизация, наступление таких реакций можно предотвратить путем временной отмены ингибитора АПФ как минимум за 24 часа до начала курса десенсибилизирующей терапии.

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 (например, AN 69®) и одновременно находящихся на лечении ингибиторами АПФ. Таким пациентам следует назначать или применение мембран для диализа другого типа, или прием антигипертензивных препаратов другого класса.

Первичный альдостеронизм

Антигипертензивная терапия путем ингибирования ренин-ангиотензиновой системы обычно оказывается неэффективной для пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, поэтому её использование для этих пациентов не рекомендуется.

Уровень калия

Снижение уровня калия с гипокалиемией является основным риском, связанным с применением тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Гипокалиемия может вызвать мышечные расстройства. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, в основном на фоне тяжелой гипокалиемии. Следует предотвратить снижение уровня калия ($<3,4$ ммоль/л) в некоторых группах пациентов с высоким риском, а именно у пациентов пожилого возраста и/или у субъектов с недостаточностью питания, независимо от того, принимают ли они несколько препаратов, у пациентов с циррозом печени, отеками и асцитом, у пациентов с коронарной болезнью и у пациентов с сердечной недостаточностью. В таких случаях гипокалиемия способствует увеличению токсического действия сердечных гликозидов на сердце и риск возникновения аритмий.

Гипокалиемия, обнаруженная в связи с низкой концентрацией магния в сыворотке крови, может быть резистентной к лечению, если не будет проведена коррекция магния в сыворотке крови.

Комбинация периндоприла и индапамида не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с нарушением функции почек. Как и в случае применения любого гипотензивного средства в сочетании с диуретиком, следует регулярно выполнять контроль уровня калия в плазме.

Уровень магния в плазме крови

Было показано, что тиазиды и тиазидаподобные диуретики, включая индапамид, увеличивают экскрецию магния с мочой, что может привести к гипомagneмии (см. раздел 4.5 и 4.8).

Калийсберегающие препараты, соли калия

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

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, ацетилсалициловая кислота в дозе ≥ 3 г/сут, ингибиторы ЦОГ-2 и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), иммуносупрессанты (например циклоспорин или такролимус)). 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 должен осуществляться с осторожностью и сопровождаться частым мониторингом содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

Беременность

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).

Фоточувствительность

Известны случаи проявления реакций фоточувствительности на фоне приема тиазидных и тиазидаподобных диуретиков (см. раздел 4.8). При развитии таких реакций прием препарата рекомендуется прекратить. При необходимости повторного назначения диуретиков следует защищать открытые участки кожи от прямого воздействия солнечных лучей или искусственного УФ излучения.

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) лечение противопоказано. Препарат Роксатенз-инда не подходит для пациентов с клиренсом креатинина ниже 60 мл/мин. Таким пациентам рекомендуется титрование дозы отдельных компонентов на индивидуальной основе (см. раздел 4.2).

У пациентов с артериальной гипертензией без ранее выявленного поражения почек, у которых при биохимическом анализе крови была установлена функциональная почечная недостаточность, лечение следует прекратить. Возобновление лечения возможно либо при приеме низкой дозы препарата, либо только при приеме одного компонента.

При наблюдении таких пациентов обычно выполняют частый контроль уровня калия и креатинина через две недели лечения, а затем каждые два месяца в течение периода терапевтической стабильности. Нарушение функции почек отмечается в основном у

пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени или основной почечной недостаточностью, включая стеноз почечной артерии. Прием данного препарата обычно не рекомендуется пациентам с билатеральным стенозом почечной артерии или пациентам со стенозом артерии единственной почки.

Протеинурия, выявленная с помощью тест-полоски и имеющая, главным образом, канальцевое происхождение, наблюдалась у пациентов, получавших лечение более высокими дозами розувастатина, в частности, 40 мг, при этом в большинстве случаев она носила временный или прерывистый характер. Было установлено, что протеинурия не является прогностическим фактором острого или прогрессирующего заболевания почек (см. раздел 4.8).

Функция почек и диуретики

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики максимально эффективны в тех случаях, когда почечная функция находится в норме или нарушена незначительно (для взрослых пациентов уровень креатинина ниже ~ 25 мг/л, т.е. 220 мкмоль/л). У пожилых пациентов показатели содержания креатинина в плазме должны корректироваться с учетом возраста, массы тела и пола пациента по формуле Кокрофта:

$$Cl_{Cr} = (140 - \text{возраст в годах}) \times \text{масса тела в кг} / 0,814 \times \text{уровень креатина в плазме в мкмоль/л.}$$
 Эта формула выведена для пожилых мужчин и может быть адаптирована для женщин путем умножения результата на 0,85.

В начале лечения гиповолемия, вызванная потерей воды и натрия на фоне приема диуретиков, может приводить к снижению скорости клубочковой фильтрации и сопровождаться повышением концентрации креатинина и мочевины в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не приводит к нежелательным последствиям у пациентов с неизменной функцией почек, однако у больных с почечной недостаточностью может вызывать ухудшение состояния.

Гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

При пониженном содержании натрия, особенно у пациентов со стенозом почечной артерии, существует риск внезапного падения артериального давления. Поэтому следует проводить систематический анализ для выявления клинических признаков дефицита в организме воды и электролитов, например, после диареи или рвоты. У таких пациентов необходимо проводить регулярный контроль содержания электролитов в плазме.

В случае выраженной гипотензии может понадобиться внутривенное введение изотонического раствора. Преходящая гипотензия не является противопоказанием для продолжения лечения. После восстановления удовлетворительного объема крови и артериального давления лечение может быть возобновлено либо с более низкой дозировкой лекарственного средства, либо только одним из его компонентов.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (в случае сердечной недостаточности, нарушения водно-солевого баланса и др.)

При существенной потере воды и электролитов (строгая бессолевая диета или длительное лечение диуретиками), особенно у пациентов с изначально низким артериальным давлением, при стенозе почечной артерии, застойной сердечной недостаточности или циррозе печени, сопровождающемся отеками и асцитом, происходит выраженная стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Следовательно, угнетение этой системы при приеме ингибиторов АПФ может вызвать (наиболее вероятно при первом приеме лекарственного средства или в течение первых двух недель лечения) резкое падение артериального давления и/или повышение содержания креатинина в плазме, что свидетельствует о функциональной почечной недостаточности. В отдельных, хотя и редких, случаях эти симптомы могут развиваться остро и с различным временем начала их появления. В таких случаях лечение периндоприлом может быть возобновлено с более низкой дозы, постепенно ее увеличивая.

Реноваскулярная гипертензия

Лечение реноваскулярной гипертензии осуществляется путем реваскуляризации. Однако применение ингибиторов АПФ может быть благоприятным у пациентов с реноваскулярной гипертензией, ожидающих хирургического вмешательства, или при отсутствии возможности такого лечения.

Лечение пациентов с установленным или предполагаемым стенозом почечной артерии комбинацией периндоприл/индапамид следует начинать в условиях стационара.

Стеноз аортального или митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия

Следует соблюдать осторожность при использовании ингибиторов АПФ у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка.

Кашель

Прием ингибиторов АПФ может вызвать появление сухого кашля, который носит персистирующий характер и исчезает после отмены препарата. Этот симптом может иметь ятрогенную этиологию. Если назначение ингибитора АПФ является предпочтительным, то следует рассмотреть возможность продолжения лечения.

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

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).

Печеночная энцефалопатия

При нарушении функции печени тиазидные диуретики и тиазидоподобные диуретики могут приводить к развитию, особенно при нарушениях электролитного баланса, печеночной энцефалопатии, которая может прогрессировать до печеночной комы. В таком случае следует немедленно прекратить прием диуретиков.

Уровень натрия

Необходимо контролировать уровень натрия до начала приема индапамида, а затем через равные промежутки времени. Любое лечение диуретиками может вызвать гипонатриемию, иногда с очень серьезными последствиями. Первоначально снижение уровня натрия может протекать бессимптомно, поэтому необходимо выполнять анализ на регулярной основе. Чаше следует проводить проверку у пациентов пожилого возраста и у пациентов с циррозом печени (см. разделы 4.8 и 4.9).

Гипонатриемия с гиповолемией может являться причиной дегидратации и ортостатической гипотензии. Сопутствующая потеря ионов хлорида может привести к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу: частота и степень такого действия незначительны.

Удлинение интервала QT

К группе повышенного риска относятся также пациенты с врожденным или ятрогенным увеличением интервала QT. Гипокалиемия, как и брадикардия, является фактором риска для развития серьезных нарушений сердечного ритма, особенно желудочковой тахикардии типа "пируэт", которые могут привести к летальному исходу.

Во всех описанных случаях следует регулярно контролировать уровень калия. Первое определение содержания калия в плазме необходимо провести в течение первой недели после начала лечения. В случае снижения уровня калия необходимо провести коррекцию.

Содержание кальция

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение кальция с мочой, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. Значительное повышение уровня кальция может быть следствием скрытого гиперпаратиреоза. В этом случае лечение следует прекратить, пока не будет исследована функция паращитовидной железы.

Мочевая кислота

Приступы подагры могут участиться у пациентов с гиперурикемией.

Пожилые пациенты

Перед началом лечения следует оценить функцию почек и уровень калия. Во избежание резкого снижения артериального давления начальную дозу препарата подбирают в зависимости от степени снижения артериального давления, особенно в случае нарушения водно-электролитного баланса.

Пациенты с установленным атеросклерозом

Риск гипотензии существует у всех пациентов, но особую осторожность необходимо соблюдать у пациентов с ишемической болезнью сердца или недостаточностью мозгового кровообращения. Лечение следует начинать с низких доз.

Пациенты, страдающие сахарным диабетом

У пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (спонтанная тенденция к повышению уровня калия) лечение следует начинать под наблюдением врача с уменьшенной начальной дозы препарата (см. раздел 4.5).

Следует контролировать уровень гликемии у пациентов с сахарным диабетом, ранее получавших пероральные противодиабетические препараты или инсулин, а именно в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что статины как класс препаратов обуславливают увеличение уровня глюкозы в крови, а у некоторых пациентов, для которых существует высокий риск возникновения диабета в будущем, статины могут привести к развитию гипергликемии такого уровня, при котором необходимо проведение надлежащей сахароснижающей терапии. Тем не менее, данный риск компенсируется за счет снижения 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, 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.

Уровень глюкозы в крови

Важно контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно когда уровень калия низкий.

Сердечная недостаточность/острая сердечная недостаточность

У пациентов с выраженной сердечной недостаточностью (степень IV) или у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (опасность спонтанного повышения уровня калия) лечение следует начинать с низких доз и под контролем врача. Пациенты с артериальной гипертензией и коронарной недостаточностью не должны прекращать лечение бета-блокаторами: ингибитор АПФ следует принимать совместно с бета-блокаторами.

Расовая принадлежность

Как и в случае применения других ингибиторов АПФ, периндоприл, судя по всему, менее эффективен в снижении артериального давления у афроамериканцев, чем у представителей других рас, возможно, в связи с более высоким показателем распространения низких уровней ренина у афроамериканцев.

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

Хирургические вмешательства / анестезия

Ингибиторы АПФ могут спровоцировать падение артериального давления при проведении анестезии, особенно если используемый анестетик обладает гипотензивным действием. Поэтому лечение ингибиторами АПФ пролонгированного действия, такими как периндоприл, рекомендуется, по возможности, прекратить за один день до проведения хирургической операции.

Спортсмены

Препарат содержит активное вещество, которое может дать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфаниламиды и производные сульфонамида могут вызывать идиосинкразию, приводящую к хориоидальному выпоту с нарушением поля зрения, транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазах и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема препарата. Острая закрытоугольная глаукома без лечения может привести к перманентной потере зрения. Первичное лечение состоит в прекращении применения препарата как можно скорее. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, возможно, потребуется оперативное медикаментозное или хирургическое лечение. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать аллергию на сульфаниламиды или пенициллин в анамнезе.

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 мг. В очень редких случаях сообщалось о развитии рабдомиолиза при применении эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. 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-инда 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 нарушений 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 $\leq$ 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 выгоды дальнейшей коррективки уровня липидов посредством комбинированного применения розувастатина и фибратов или ниацина с учетом

потенциальных рисков применения подобных комбинаций. Дозы розувастатина 30 мг и 40 мг противопоказаны при сопутствующем применении фибрата (см. разделы 4.5 и 4.8).

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).

Препарат Роксатенз-инда не должен применяться совместно с системными формами фузидовой кислоты или в течение 7 дней после прекращения приема фузидовой кислоты. В случае пациентов, для которых применение системной фузидовой кислоты 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 препарата Роксатенз-инда и фузидовой кислоты следует принимать исключительно в индивидуальном порядке под тщательным медицинским наблюдением.

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.

Ингибиторы протеазы

Повышенная системная экспозиция розувастатина наблюдалась у субъектов, получающих розувастатин одновременно с различными ингибиторами протеазы в комбинации с ритонавиром. Следует принимать во внимание пользу липидоснижающей 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 корректировка дозы розувастатина (см. разделы 4.2 и 4.5).

Тяжелые кожные нежелательные реакции

При применении розувастатина сообщалось 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-инда следует немедленно прекратить и рассмотреть альтернативное лечение. Если при приеме Роксатенз-инда 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

Общие для периндоприла и индапамида

Одновременное применение не рекомендуется

Литий: отмечены случаи обратимого повышения концентрации лития в сыворотке крови и случаи токсичности при комбинированном назначении лития и ингибиторов АПФ. Сопутствующий прием тиазидных диуретиков может способствовать повышению уровня лития и усиливать риск развития литиевой токсичности, развившихся на фоне приема ингибиторов АПФ. Комбинированный прием периндоприла в комбинации с индапамидом 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

Баклофен: потенцирование антигипертензивного эффекта. Следует осуществлять контроль артериального давления и функции почек, а также, при необходимости, проводить корректировку дозы антигипертензивного средства.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) (включая ацетилсалициловую кислоту ≥ 3 г/день): 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.

Одновременное применение, требующее некоторой осторожности

Имипрамино-подобные антидепрессанты (трициклические), нейролептики: усиление гипотензивного эффекта и повышение риска развития ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

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

Хотя калий в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих Роксатенз-инда, может возникать гиперкалиемия. Некоторые лекарственные препараты или терапевтические группы лекарственных препаратов могут повысить вероятность развития гиперкалиемии: алискирен, калиевые соли, калийсберегающие

диуретики (например, спиронолактон, триамтерен и амилорид), ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, НПВС, гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин и такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, подобно амилориду. Комбинированный прием этих препаратов повышает риск возникновения гиперкалиемии. Поэтому сочетание Роксатенз-инда с вышеуказанными препаратами не рекомендуется. Если одновременное применение показано, их следует использовать с осторожностью и с частым контролем уровня калия в сыворотке.

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).

Применение сакубитрила/валсартана следует начинать только через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Терапию периндоприлом нельзя начинать ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы 4.3 и 4.4).

Совместное применение не рекомендуется:

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 (см. раздел 4.4).

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 ангиотензиновых рецепторов сопровождается более высокой частотой развития гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения почечной функции (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с приемом одного препарата, воздействующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Двойная блокада (например, путем комбинирования ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться отдельными случаями и сопровождаться тщательным мониторингом почечной функции, уровня калия и артериального давления (см. раздел 4.4).

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

Калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид), калий (соли): гиперкалиемия (потенциально летальная), особенно в сочетании с почечной недостаточностью (дополнительные гиперкалиемические эффекты). Комбинация периндоприла с вышеуказанными препаратами не рекомендуется. Тем не менее, если одновременное применение показано, препараты следует использовать с осторожностью и с частым контролем уровня калия в сыворотке. Информацию о применении спиронолактона при

сердечной недостаточности см. в разделе «Одновременное применение, требующее особой осторожности».

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

Одновременное применение, требующее особой осторожности

Противодиабетические средства (инсулин, пероральные гипогликемические сульфаниламиды (при приеме с каптоприлом и эналаприлом): эпидемиологические исследования показали, что комбинированный прием ингибиторов АПФ и противодиабетических 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.

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.

При лечении 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 калиемии и креатинемии.

Рацекадотрил: известно, что ингибиторы АПФ (например, периндоприл) могут вызывать отек Квинке. Этот риск повышается при одновременном применении с рацекадотрилом (средство для лечения острой диареи).

Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус): одновременное применение ингибиторов мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) повышает риск отека Квинке (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.

Аллопуринол, цитостатики или иммунодепрессанты, системные кортикостероиды или прокаинамид: одновременное применение этих препаратов с ингибиторами АПФ может увеличить риск развития лейкопении (см. раздел 4.4).

Анестетики: ингибиторы АПФ могут усиливать гипотензивный эффект некоторых анестезирующих средств (см. раздел 4.4).

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.

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.

Симпатомиметики: симпатомиметики могут снижать гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

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 индапамидом

Одновременное применение, требующее особой осторожности

Препараты, вызывающие желудочковую тахикардию типа "пируэт". Из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном назначении индапамида и препаратов, вызывающих желудочковую тахикардию типа "пируэт", таких как, но не ограничиваясь ими: противоаритмические вещества класса IA (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид); противоаритмические вещества класса III (например, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол); некоторые антипсихотические фенотиазины (например, хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (например, амисульприд, сульприд, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (например, дроперидол, галоперидол), другие нейролептики (пимозид); другие вещества (например, бепридил, цисаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин). Следует проводить профилактику гипокалиемии, при необходимости - осуществлять коррекцию и контролировать интервал QT на ЭКГ.

Препараты, снижающие уровень калия: амфотерицин В (в/в путь введения), глюко- и минералокортикоиды (системный путь введения), тетракозактид, стимулирующие слабительные средства: увеличение риска снижения уровня калия (аддитивный эффект). Необходим контроль содержания калия, в случае необходимости - проведение коррекции. Особое внимание следует уделять пациентам, получающим сердечные гликозиды. Следует применять нестимулирующие слабительные средства.

Сердечные гликозиды: низкий уровень калия и/или гипомагниемия могут усиливать токсическое действие сердечных гликозидов. Следует контролировать содержание калия и показатели ЭКГ; при необходимости лечение должно быть пересмотрено.

Одновременное применение, требующее некоторой осторожности

Метформин: лактоацидоз за счет приема метформина, вызываемый возможной функциональной почечной недостаточностью, связан с диуретиками и в особенности «петлевыми» диуретиками. Не следует применять метформин, если уровень креатинина в плазме превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен): у некоторых пациентов несмотря на то, что используются рациональные комбинации, все же могут

возникать гипокалиемию или гиперкалиемию (особенно у пациентов с почечной недостаточностью или диабетом). Следует контролировать ЭКГ и уровень калия в плазме крови и, при необходимости, пересматривать лечение.

Йодсодержащие контрастные средства: в случае дегидратации, вызванной приемом диуретиков, повышается риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении йодсодержащего контрастного средства в высоких дозах. Перед назначением йодсодержащих препаратов следует провести регидратацию.

Препараты (соли) кальция: риск повышения содержания кальция вследствие снижения его экскреции с мочой.

Циклоспорин, такролимус: риск повышения уровня креатинина в плазме без изменения уровня циркулирующего циклоспорина, даже в случае отсутствия снижения содержания воды и электролитов.

Кортикостероиды, тетракозактид (системный путь введения): уменьшают гипотензивное действие (задержка соли и воды, вызванная действием кортикостероидов).

Связанные с розувастатином

Влияние совместно назначаемых лекарственных средств на розувастатин

Ингибиторы транспортного белка: розувастатин является субстратом для определенных транспортных белков, включая транспортер печеночного захвата OATP1B1 и эффлюксный транспортер BCRP. Применение розувастатина одновременно с лекарственными средствами, которые являются ингибиторами данных транспортных белков, 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 развитие миопатии в случае их применения в виде монотерапии. Дозы 30 мг и 40 мг противопоказаны при сопутствующем применении фибрата (см. раздел 4.4). Данные пациенты также должны начинать лечение с дозы 5 мг.

9527 - 2021

НД РБ

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Эзетимиб: совместное применение 10 мг розувастатина и 10 мг эзетимиба привело к 1,2-кратному увеличению AUC розувастатина у субъектов 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 выведение розувастатина почками, 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, разовая доза	7,4-кратное ↑

26.09.2024

Стр 19 из 38

Циклоспорин от 75 мг BID до 200 мг BID, 6 месяцев	10 мг OD, 10 дней	7,1-кратное ↑
Даролутамид 600 мг BID, 5 дней	5 мг, разовая доза	5,2 -кратное ↑
Регорафениб 160 мг, OD, 14 дней	5 мг, разовая доза	3,8 -кратное ↑
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг OD, 8 дней	10 мг, разовая доза	3,1-кратное ↑
Велпатасвир 100 мг OD	10 мг, разовая доза	2,7-кратное ↑
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/Ритонавир 100 мг OD/дазабувир 400 мг BID, 14 дней	5 мг, разовая доза	2,6 -кратное ↑
Терифлуномид	Неприменимо	2,5 -кратное ↑
Гразопревир 200 мг/эльбасвир 50 мг OD, 11 дней	10 мг, разовая доза	2,3-кратное ↑
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг OD, 7 дней	5 мг OD, 7 дней	2,2-кратное ↑
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг BID, 17 дней	20 мг OD, 7 дней	2,1-кратное ↑
Капматиниб 400 мг BID	10 мг, разовая доза	2,1-кратное ↑
Клопидогрел 300 мг нагрузочная доза, затем 75 мг спустя 24 ч	20 мг, разовая доза	2-кратное ↑
Фостаматиниб 100 мг дважды в день	20 мг, разовая доза	2,1-кратное ↑
Фебуксостат 120 мг OD	10 мг, разовая доза	1,9-кратное ↑
Гемфиброзил 600 мг BID, 7 дней	80 мг, разовая доза	1,9-кратное ↑
<i>Менее чем 2-кратное увеличение AUC розувастатина</i>		
Элтромбопаг 75 мг OD, 5 дней	10 мг, разовая доза	1,6-кратное ↑
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг BID, 7 дней	10 мг OD, 7 дней	1,5-кратное ↑
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг BID, 11 дней	10 мг, разовая доза	1,4-кратное ↑
Дронедарон 400 мг BID	Не применимо	1,4-кратное ↑
Итраконазол 200 мг OD, 5 дней	10 мг, разовая доза	1,4-кратное ↑**
Эзетимиб 10 мг OD, 14 дней	10 мг OD, 14 дней	1,2-кратное ↑**
<i>Снижение AUC розувастатина</i>		
Эритромицин 500 мг QID, 7 дней	80 мг, разовая доза	20% ↓
Байкалин 50 мг TID, 14 дней	20 мг, разовая доза	47% ↓

*Данные, указанные в виде ×-кратного изменения, отражают простое соотношение между совместным применением препаратов и монотерапией розувастатином. Данные, указанные в виде процентного (%) изменения, отражают процентную разницу по сравнению с монотерапией розувастатином.

Увеличение обозначается как "↑", отсутствие изменения обозначается как "↔", снижение обозначается как "↓".

**Было проведено несколько исследований взаимодействия с использованием различных доз розувастатина; в таблице указан наиболее значимый показатель.

OD = один раз в сутки; BID = два раза в сутки; TID = три раза в сутки; QID = четыре раза в сутки

Следующие лекарственные препараты/комбинации не оказали клинически значимого влияния на AUC розувастатина при одновременном применении: Алеглитазар 0,3 мг при приеме 7

дней; Фенофибрат 67 мг 7 дней 3 раза в сутки; Флуконазол 200 мг, прием внутрь 11 дней; Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 8 дней 2 раза в сутки; Кетоконазол 200 мг 7 дней два раза в день; Рифампицин 450 мг, прием внутрь 7 дней; Силимарин 140 мг 5 дней 3 раза в сутки.

Влияние розувастатина на совместно вводимые лекарственные средства

Антагонисты витамина К: как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или повышение его дозы у пациентов, одновременно получающих лечение с помощью антагонистов витамина К (например, варфарин или другой кумариновый антикоагулянт), может привести к увеличению международного коэффициента нормализации (МКН). Отмена розувастатина или уменьшение его дозы может привести к снижению показателя МКН. В таких случаях целесообразно осуществлять надлежащий мониторинг показателя МКН.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия (ЗГТ): совместное применение розувастатина и перорального контрацептива привело к увеличению показателя AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Подобное увеличение уровней в плазме следует учитывать при подборе дозы перорального контрацептива. Отсутствуют какие-либо фармакокинетические данные в отношении субъектов, одновременно получающих розувастатин и ЗГТ, в связи с чем аналогичный эффект не может быть исключен. Тем не менее, данная комбинация широко использовалась у женщин в рамках клинических исследований и характеризовалась хорошей переносимостью.

Другие лекарственные средства:

Дигоксин: согласно данным отдельных исследований взаимодействия, какое-либо клинически значимое взаимодействие с дигоксином не ожидается.

Фузидовая кислота: исследования взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводились. Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, может быть повышен в случае применения системной фузидовой кислоты 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 системной фузидовой кислотой, терапию розувастатином следует прекратить на весь период лечения фузидовой кислотой. Также см. раздел 4.4.

Педиатрическая популяция

Степень взаимодействия для педиатрической популяции неизвестна.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Роксатенз-инда противопоказан при беременности и грудном вскармливании.

Беременность

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).

Данные по применению индапамида у беременных женщин отсутствуют или ограничены (менее 300 исходов беременности). Продолжительный прием тиазидных диуретиков в третьем триместре беременности может привести к сокращению объема материнской плазмы, а также к уменьшению маточно-плацентарного кровотока, что может стать причиной фето-плацентарной ишемии и задержки роста плода. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного вредного влияния в отношении репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения индапамида во время беременности.

Женщины, способные к деторождению, должны использовать надлежащие 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.

Период лактации

Роксатенз-инда противопоказан при грудном вскармливании.

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.

Данных о проникновении индапамида и его метаболитов в женское молоко недостаточно. Нельзя исключить риск для новорожденных и младенцев. Индапамид тесно связан с тиазидными диуретиками, которые при грудном вскармливании ассоциировались со снижением или даже подавлением секреции молока. Может возникнуть гиперчувствительность к сульфонамидным препаратам, гипокалиемия и ядерная желтуха. Индапамид не рекомендуется применять в период грудного вскармливания.

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

Фертильность

Общие указания для периндоприла и индапамида

В исследованиях репродуктивной токсичности выявлено отсутствие влияния на фертильность у самок и самцов крыс (см. раздел 5.3). Влияние на фертильность у человека не предполагается.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Роксатенз-инда не оказывает непосредственного влияния на способность управлять автомобилем и работать с потенциально опасными механизмами. Однако у некоторых пациентов, особенно в начале лечения или при сочетании с другими гипотензивными средствами, препарат может вызвать индивидуальные реакции, связанные со снижением артериального давления.

Исследования влияния розувастатина на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами не проводились. Тем не менее, исходя из фармакодинамических свойств, маловероятно, что розувастатин может оказать влияние на данную способность. При вождении транспортных средств или управлении механизмами следует учитывать, что во время лечения может возникать головокружение.

Как следствие, способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами может быть нарушена.

4.8 Нежелательные реакции

а. Общая оценка безопасности

Чаще всего наблюдались следующие нежелательные реакции:

- *связанные с периндоприлом*: головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия, нарушения зрения, вертиго, звон в ушах, гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, зуд, сыпь, мышечные спазмы и астения.
- *связанные с индапамидом*: гипокалиемия, реакции повышенной чувствительности, в основном дерматологического характера, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям и макулопапулезная сыпь.

б. Сводная таблица нежелательных реакций

Нежелательные реакции, которые могут возникнуть при лечении классифицируются в следующие группы по частоте возникновения:

очень частые ($\geq 1/10$);

частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

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

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

очень редкие ($< 1/10\,000$);

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

Классификация MedDRA по системам организма	Нежелательные явления	Частота		
		Периндоприл	Индапамид	Розувастатин
Инфекции и инвазии	Ринит	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто*	-	-
	Агранулоцитоз (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко	-
	Апластическая анемия	-	Очень редко	-
	Панцитопения	Очень редко	-	-
	Лейкопения	Очень редко	Очень редко	-
	Нейтропения (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	-
	Гемолитическая анемия	Очень редко	Очень редко	-

	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции повышенной чувствительности (в основном дерматологического характера, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям)	-	Часто	Редко
Нарушения со стороны эндокринной системы	Сахарный диабет ¹	-	-	Часто
	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАДГ)	Редко	-	-
Нарушения со стороны обмена веществ 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*	Частота неизвестна	-
	Гиперкальциемия	-	Очень редко	-
	Гипокалиемия	-	Часто	-
	Гипомагниемия			
Нарушения со стороны психики	Перепады настроения	Нечасто	-	-
	Нарушения сна	Нечасто	-	Частота неизвестна
	Спутанность сознания	Очень редко	-	-
	Депрессия	- Нечасто	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	-	Часто
	Головная боль	Часто	Редко	Часто
	Парестезия	Часто	Редко	-
	Дисгевзия	Часто	-	-
	Сонливость	Нечасто*	-	-
	Обморок	Нечасто *	Частота неизвестна	-
	Периферическая нейропатия	-	-	Частота неизвестна
	Полинейропатия	-	-	Очень редко
	Потеря памяти	-	-	Очень редко
	Инсульт, вызванный чрезмерной гипотензией у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	-

	Возможность развития печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (см. разделы 4.3 и 4.4)	-	Частота неизвестна	-
	Миастения гравис			Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Часто	Частота неизвестна	-
	Миопия (см. раздел 4.4)	-	Частота неизвестна	-
	Нечеткость зрения	-	Частота неизвестна	-
	Хориоидальный выпот	-	Частота неизвестна	-
	Глазная миастения			Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта Нарушения со стороны сердца	Вертиго	Часто	Редко	-
	Звон в ушах	Часто	-	-
	Сердцебиение	Нечасто*	-	-
	Тахикардия	Нечасто*	-	-
	Стенокардия (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	-
	Аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий)	Очень редко	Очень редко	-
	Инфаркт миокарда, возможно вызванный чрезмерной гипотензией у пациентов группы высокого риска (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	-
	Желудочковая тахикардия типа «пируэт» (потенциально летальная) (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны сосудов	Гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией) (см. раздел 4.4)	Часто	Очень редко	-
	Васкулит	Нечасто*	-	-
	Синдром Рейно	Частота неизвестна	-	-
	Приливы жара к лицу и верхней половине тела	Редко		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель (см. раздел 4.4)	Часто	-	Частота неизвестна
	Одышка	Часто	-	Частота неизвестна
	Бронхоспазм	Нечасто	-	-
	Эозинофильная пневмония	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе	Часто	-	Часто
	Запор	Часто	Редко	Часто
	Диарея	Часто	-	Частота неизвестна
	Диспепсия	Часто	-	-

	Тошнота	Часто	Редко	Часто
	Рвота	Часто	Нечасто	-
	Сухость во рту	Нечасто	Редко	
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко	Редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит (см. раздел 4.4)	Очень редко	Частота неизвестна	Очень редко
	Нарушение функции печени	-	Очень редко	-
	Желтуха	-	-	Очень редко
Реакции со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд	Часто	-	Нечасто
	Сыпь	Часто	-	Нечасто
	Макулопапулезная сыпь	-	Часто	-
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Нечасто	Очень редко	Нечасто
	Ангioneвротический отек (см. раздел 4.4)	Нечасто	Очень редко	-
	Пурпура	-	Нечасто	-
	Гипергидроз	Нечасто	-	-
	Реакции светочувствительности	Нечасто*	Частота неизвестна	-
	Пемфигоид	Нечасто*	-	-
	Обострение псориаза	Редко *	-	-
	Эритема мультиформная	Очень редко	-	-
	Токсический эпидермальный некролиз	-	Очень редко	-
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко	Частота неизвестна
	Реакция на лекарственные препараты с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Мышечные спазмы	Часто	- Частота неизвестна	-
	Возможное ухудшение течения имеющейся острой диссеминированной волчанки	-	Частота неизвестна	-
	Атралгия	Нечасто*	-	Очень редко
	Миалгия	Нечасто*	-	Часто
	Мышечная слабость	-	Частота неизвестна	-
	Миопатия (включая миозит)	-	-	Редко
	Рабдомиолиз	-	- Частота неизвестна	Редко
	Волчаночный синдром	-	-	Редко
	Разрыв мышцы	-	-	Редко
	Нарушения со стороны сухожилий, иногда осложненные разрывом	-	-	Частота неизвестна
	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	Нечасто	-	-
	Острая почечная недостаточность	Редко	Очень редко	-

	Гематурия	-	-	Очень редко
	Анурия/Олигурия	Редко	-	-
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция	Нечасто	- Нечасто	-
	Гинекомастия	-	-	Очень редко
Общие нарушения и нарушения в месте введения препарата	Астения	Часто	-	Часто
	Боль в груди	Нечасто*	-	-
	Недомогание	Нечасто*	-	-
	Периферический отек	Нечасто*	-	Частота неизвестна
	Гипертермия	Нечасто*	-	-
	Усталость	-	Редко	-
Результаты лабораторных и инструментальных исследований	Повышение концентрации мочевины в крови	Нечасто*	-	-
	Повышение концентрации креатинина в крови	Нечасто*	-	-
	Повышение концентрации билирубина в крови	Редко	-	-
	Повышение активности ферментов печени	Редко	Частота неизвестна	Редко
	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	-
	Повышение концентрации глюкозы в крови	-	Частота неизвестна	Часто
	Повышение концентрации мочевой кислоты в крови	-	Частота неизвестна	-
	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Частота неизвестна	-
Травмы, отравления осложнения процедуры	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).

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

Дополнительная информация, относящаяся к розувастатину

Описание выборочных нежелательных реакций

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 развитии воздействия 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:

- Нарушение половой функции.
- 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.

Описание выборочных нежелательных реакций

Во время исследований фазы II и III, сравнивающих индапамид в дозах 1,5 мг и 2,5 мг, анализ калия в плазме крови показал дозозависимый эффект индапамида:

- Индапамид 1,5 мг: уровень калия в плазме <3,4 ммоль/л наблюдался у 10 % пациентов и <3,2 ммоль/л у 4 % пациентов после 4–6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее падение уровня калия в плазме составило 0,23 ммоль/л.
- Индапамид 2,5 мг: уровень калия в плазме <3,4 ммоль/л наблюдался у 25 % пациентов и <3,2 ммоль/л у 10 % пациентов после 4–6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее падение уровня калия в плазме составило 0,41 ммоль/л.

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. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

4.9 Передозировка

Симптомы

Наиболее вероятной нежелательной реакцией в случае передозировки является гипотензия, иногда сопровождающаяся тошнотой, рвотой, мышечными судорогами, головокружением, сонливостью, нарушением сознания, олигурией, которая может усугубиться до анурии (вследствие гиповолемии). Возможны нарушения водно-электролитного баланса (низкое содержание натрия и калия).

Лечение

В случае передозировки специальное лечение отсутствует. Проводят симптоматическое лечение пациента; при необходимости используют поддерживающие меры. Первые меры, которые необходимо предпринять, заключаются в быстром выведении проглатываемого (-ых) продукта (-ов) 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. Следует осуществлять наблюдение функции печени и уровня креатинкиназы.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические препараты, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, другие комбинации.

Код АТХ: C10BX13.

Препарат Роксатенз-инда представляет собой комбинацию соли периндоприла трет-бутиламина, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, индапамида, хлорсульфамидоилового диуретика и розувастатина, селективного и конкурентного ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. Его фармакологические свойства основаны на свойствах каждого из компонентов в отдельности, в дополнение к свойствам, обусловленным аддитивным синергетическим действием периндоприла и индапамида.

Механизм действия

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 рефлексорной 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.

Связанный с индапамидом

Индапамид это производное сульфида с индольным кольцом, фармакологически относящийся к группе тиазидных диуретиков. Индапамид ингибирует реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте. Он повышает экскрецию натрия и хлоридов с мочой и, по меньшей мере, экскрецию калия и магния, тем самым повышает диурез и обладает антигипертензивным действием.

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, предкурсор 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 ЛПНП.

Фармакодинамическое действие

Связанное с комбинацией периндоприла и индапамида

У пациентов, имеющих повышенное артериальное давление независимо от возраста, препарат оказывает дозозависимое антигипертензивное действие на диастолическое и систолическое артериальное давление и в положении лежа на спине и в положении стоя.

Это антигипертензивное действие продолжается в течение 24 часов. Снижение артериального давления достигается менее чем за один месяц без тахифилаксии. Прекращение лечения не вызывает синдрома отмены. Во время клинических исследований одновременное назначение периндоприла и индапамида вызывало антигипертензивный эффект синергетической природы относительно каждого препарата, назначенного отдельно.

PISCHEL, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, активно контролируемое исследование, в котором оценивалось по данным эхокардиографии действие комбинации периндоприла/индапамида на ГЛЖ в сравнении с монотерапией эналаприлом.

В PISCHEL, пациенты, имеющие повышенное артериальное давление с ГЛЖ (определяемая как индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) $> 120 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $> 100 \text{ г/м}^2$ у женщин) были рандомизированы либо для лечения периндоприлом 2 мг/индапамидом 0,625 мг или для эналаприлом 10 мг один раз в день в течение одного года. Дозировка подбиралась согласно контролю артериального давления до 8 мг периндоприла и 2,5 мг индапамида или до 40 мг эналаприла один раз в день. Только 34% лиц продолжили лечение периндоприлом 2 мг/индапамидом 0,625 мг (в сравнении 20% эналаприлом 10 мг).

В конце лечения ИМЛЖ уменьшился значительно больше в группе периндоприла/индапамида ($-10,1 \text{ г/м}^2$) чем в группе эналаприла ($-1,1 \text{ г/м}^2$) во всех рандомизированных группах пациентов. Разница в изменении ИМЛЖ между группами была $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Лучший эффект на ИМЛЖ был достигнут с периндоприл 8 мг/ индапамид 2,5 мг.

Относительно артериального давления, оцененные средние межгрупповые различия у рандомизированных групп составили $-5,8 \text{ мм. рт. ст.}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) для систолического артериального давления и $-2,3 \text{ мм. рт. ст.}$ (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) для диастолического артериального давления соответственно, предпочтительно в группе периндоприла/индапамида.

Фармакодинамическое действие, связанное 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 после однократной дозы максимальна от 4 до 6 часов и сохраняется в течение 24 часов. Высокая степень остаточного блокирования ангиотензин превращающего фермента через 24 часа составляет приблизительно 80%. 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.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Данные клинических исследований

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 алискирен, чем в группе плацебо. Также

9527 - 2021

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

Фармакодинамическое действие, связанное с индапамидом

Индапамид в форме монотерапии оказывает антигипертензивный эффект, который длится в течение 24 часов. Этот эффект возникает в дозе, при которой диуретическая активность минимальна.

Его антигипертензивное действие пропорционально улучшениям эластичности артерий и снижению общего периферического сосудистого сопротивления артериол. Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

При превышении дозировки тиазидного или тиазидоподобного диуретика антигипертензивный эффект достигает плато, в то время как побочные эффекты препарата продолжают возрастать. Если лечение не эффективно дозировка не должна повышаться.

Кроме того, было показано, что при кратком, умеренном и длительном лечении индапамид не оказывает эффекта на метаболизм липидов: триглицеридов, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП, не оказывает эффекта на метаболизм углеводов, даже у пациентов с гипертензией и сахарным диабетом.

Фармакодинамическое действие, связанное с розувастатином

Розувастатин снижает повышенный уровень холестерина ЛПНП, общий холестерин и триглицериды и повышает холестерин ЛПВП. 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 субъектов 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 многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании (METEOR) 984 пациента в возрасте от 45 до 70 лет с низким риском развития ишемической болезни сердца (определен как риск по Фрамингемской шкале, составляющий $< 10\%$ в ближайшие 10 лет), со средним уровнем ХС ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл), однако с субклиническим атеросклерозом (выявлен по показателю толщины интимо-медиального комплекса сонных артерий (СІМТ)), были рандомизированы на получение 40 мг розувастатина один раз в сутки либо на получение плацебо в течение 2 лет. Розувастатин значительно замедлил скорость прогрессирования максимального значения СІМТ для 12 участков сонных артерий по сравнению с плацебо на $-0,0145$ мм/год [95 % доверительный интервал $-0,0196$, $-0,0093$; $p < 0,0001$]. Изменение по сравнению с исходным значением составило $-0,0014$ мм/год ($-0,12$ %/год (незначимое)) в группе, получавшей розувастатин, и $+0,0131$ мм/год ($1,12$ %/год ($p < 0,0001$)) в группе, получавшей плацебо. Какая-либо прямая взаимосвязь между снижением СІМТ и уменьшением риска развития сердечно-сосудистых явлений так и не была продемонстрирована. Популяция, изучавшаяся в исследовании METEOR, характеризуется низким риском развития ишемической болезни сердца и не является репрезентативной по отношению к целевой популяции пациентов, которым показано лечение розувастатином в дозе 40 мг. Дозу 40 мг следует назначать лишь пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией, которые находятся в группе высокого сердечно-сосудистого риска (см. раздел 4.2).

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 субъектов с высоким уровнем риска, у которых исходная оценка риска по Фрамингемской шкале составляла $> 20\%$ (1558 субъектов), 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 субъектов с высоким уровнем риска не изменился ($p = 0,193$). В рамках апостериорного анализа подгруппы субъектов с высоким уровнем риска (в целом 9302 субъекта), у которых исходная оценка риска по шкале SCORE составляла $\geq 5\%$ (экстраполирована для включения субъектов 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 субъектов с высоким уровнем риска не изменился ($p = 0,076$).

В исследовании JUPITER 6,6% субъектов, получавших розувастатин, и 6,2% субъектов, 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).

Использование в педиатрической популяции

Нет доступных данных относительно применения препарата Роксатенз-инда у детей.

5.2 Фармакокинетические свойства

Связанные с периндоприлом

Абсорбция и биодоступность

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

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

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.

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.

Особые группы пациентов

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 циррозом

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 индапамидомАбсорбция

Индапамид быстро и полностью всасывается из пищеварительного тракта.

Максимальная концентрация в плазме у человека достигается приблизительно через один час после приема препарата перорально.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 79 %.

Метаболизм и выведение

Период полувыведения включает в себя от 14 до 24 часов (в среднем 18 часов). Повторный прием препарата не приводит к его накоплению в организме. Выводится главным образом с мочой (70 % дозы) и фекалиями (22 %) в форме неактивных метаболитов.

Особые группы пациентовПациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетика не изменяется у пациентов с почечной недостаточностью.

Связанные с розувастатиномАбсорбция

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.

Метаболизм

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.

Выведение

Приблизительно 90% дозы розувастатина выводится в неизменном виде с калом (включает

абсорбированное и неабсорбированное действующее вещество), а остальная 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 транспортный белок 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 субъектов. 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 субъектов монголоидной расы (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) по сравнению с субъектами 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 фармакокинетики между субъектами европеоидной расы и субъектами негроидной расы.

Нарушение функции почек

В исследовании, в котором принимали участие субъекты 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 субъектов 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 субъектов были приблизительно на 50% выше по сравнению со здоровыми добровольцами.

Нарушение функции печени

В исследовании, в котором принимали участие субъекты с нарушением функции печени различной степени, не было продемонстрировано какое-либо увеличение экспозиции розувастатина у субъектов с оценкой 7 или ниже по шкале Чайлда-Пью. Тем не менее, у двух субъектов с оценками 8 и 9 по шкале Чайлда-Пью наблюдалось увеличение системного воздействия не менее чем в 2 раза по сравнению с субъектами 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 фармакокинетики ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая розувастатин, участвуют белки-транспортеры 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.

Педиатрическая популяция

Фармакокинетические параметры в педиатрической популяции с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в возрасте от 10 до 17 лет не изучены в полной мере. В рамках небольшого фармакокинетического исследования розувастатина (в форме таблеток) с участием 18 пациентов детского возраста было продемонстрировано, что экспозиция препарата у пациентов детского возраста сопоставима с экспозицией у взрослых пациентов. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о том, что какое-либо значительное отклонение от дозопропорциональной зависимости не ожидается.

5.3 Данные доклинической безопасности

Связанные с периндоприлом/индапамидом

Комбинация периндоприла и индапамида несколько повысила токсичность по сравнению с отдельными компонентами. У крыс увеличения почечной токсичности не наблюдалось, но комбинация вызывала желудочно-кишечную токсичность у собак. Токсическое воздействие на материнский организм, по-видимому, увеличивается у крыс (по сравнению с одним только периндоприлом).

Тем не менее, эти неблагоприятные эффекты проявились при введении доз с очень высокой границей безопасности, по сравнению с используемыми терапевтическими дозами.

Доклинические исследования отдельно с периндоприлом и индапамидом не подтвердили генотоксического, канцерогенного или тератогенного действия субстанций. Исследования репродуктивной токсичности не выявили эмбриотоксичности или тератогенности и ухудшения фертильности.

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

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

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг/1,25 мг/ 10 мг, 4 мг/1,25 мг/20 мг и 8 мг/2,5 мг/20 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/2,5 мг/10 мг дополнительно содержат смесь для покрытия (поливиниловый спирт, макрогол 3350, титана диоксид (E171), тальк, железа оксид красный (E172))

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере (ОПА/АI/ПВХ пленка и алюминиевая фольга). 3 или 6 блистеров 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.

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