

Состав

действующие вещества: розувастатин (в виде кальция розувастатина), периндоприла терт-бутиламин и индапамид;

1 таблетка содержит 20 мг розувастатина (в виде кальция розувастатина), 8 мг периндоприла терт-бутиламину и 2,5 мг индапамида;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 112 и тип 200, низкой влажности), кросповидон (тип А), кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;

пленочная оболочка: спирт поливиниловый, макрогол 3350, титана диоксид (Е 171), тальк, железа оксид красный (Е172), железа оксид черный (Е172), железа оксид желтый (Е 172).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: бледно-розовато-коричневые, круглые, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой таблетки со скошенными краями, с выгравированным знаком PIR4 с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемические комбинированные средства. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, другие комбинации. Код АТХ С10ВХ13.

Фармакодинамика

Механизм действия

Периндоприл

Периндоприл является ингибитором АПФ, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II - вазоконстриктивное вещество, а также вызывает распад вазодилататорного агента брадикинина с образованием неактивного гептапептид.

Ингибирования периндоприлом АПФ приводит к:

- снижению секреции альдостерона;

- повышению активности ренина в плазме крови, поскольку альдостерон больше не вызывает негативной обратной реакции;
- снижению общей периферической резистентности с преимущественным действием на сосудистое русло в мышцах и почках, без сопутствующей солевой и водной задержки или рефлекторной тахикардии при хроническом лечении.

Периндоприл оказывает гипотензивное действие также у пациентов с низкой или нормальной концентрацией ренина.

Периндоприл действует через активный метаболит, периндоприлата. Другие метаболиты неактивны.

Периндоприл облегчает работу сердца:

- венодилатирующим действием, вероятно, за счет изменений метаболизма простагландинов: уменьшение преднагрузки;
- снижая ОПСС: снижение постнагрузки.

Исследования, проведенные с участием пациентов с сердечной недостаточностью, показали:

- снижение давления наполнения левого и правого желудочков;
- снижение общего периферического сосудистого сопротивления;
- рост сердечного выброса и улучшение сердечного индекса;
- увеличение регионарного кровообращения в мышцах.

Кроме того, значительно улучшаются показатели тестов с физической нагрузкой.

Индапамид

Индапамид является сульфонамидным производной веществом с индоловым кольцом, родственный фармакологически тиазидным диуретиками. Индапамид ингибирует реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте почек. Это повышает выведение натрия и хлоридов с мочой и, в меньшей степени, выведение калия и магния, повышая таким образом диурез. Этот механизм обеспечивает гипотензивное действие.

Розувастатин

Розувастатин является селективным и конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А на мевалонат, предшественник холестерина. Основным местом действия розувастатина является печень, орган-мишень для снижения концентрации

холестерина.

Розувастатин увеличивает количество печеночных рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности клеток, увеличивая захват и катаболизм ЛПНП, и приводит к угнетению синтеза в печени липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая тем самым общее количество частиц ЛПОНП и ЛПНП.

Фармакодинамические эффекты

Связанные с периндоприлом/индапамидом

Комбинация периндоприла/индапамида снижает систолическое и диастолическое артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией любого возраста, которые находятся как в положении лежа, так и стоя.

Этот антигипертензивный эффект длится 24 часа. Снижение артериального давления достигается менее чем за месяц без тахифилаксии. Прекращение лечения не сопровождается эффектом отмены. В ходе клинических исследований доказано, что одновременное назначение периндоприла и индапамида приводит синергическое гипотензивное действие, является результатом эффектов отдельных составляющих лекарственного средства.

В ходе мультицентрового, рандомизированного, двойного слепого открытого контролируемого исследования PICHEL оценили действие комбинации периндоприла/индапамида на гипертрофию левого желудочка по сравнению с монотерапией эналаприлом с помощью ЭКГ.

Во время исследования проводили лечение комбинацией периндоприл/индапамид 2 мг/0,625 мг эналаприл 10 мг 1 раз в сутки пациентов с гипертензией и гипертрофией левого желудочка (с определенным индексом массы левого желудочка (ИМЛЖ) $> 120 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $> 100 \text{ г/м}^2$ у женщин) в течение 1 года. Дозу комбинации периндоприл/индапамид 8 мг/2,5 мг эналаприл 40 мг 1 раз в сутки корректировали в соответствии с артериальным давлением. 34% пациентов лечили комбинацией периндоприл/индапамид 2 мг/0,625 мг по сравнению с 20% пациентов, принимавших 10 мг эналаприла.

В конце лечения ИМЛЖ всего снизился в группе приема периндоприла/индапамида ($-10,1 \text{ г/м}^2$) - по сравнению с группой эналаприла ($-1,1 \text{ г/м}^2$) во всех рандомизированных подгруппах пациентов. Разница ИМЛЖ в группах составляла - 8,3 (доверительный интервал (ДИ) 95% ($-11,5, -5,0$), $p < 0,0001$).

Лучший влияние на ИМЛШ был достигнут при применении комбинации периндоприл 8 мг/индапамид 2,5 мг.

Показано, что комбинация периндоприла/индапамида снижает систолическое и диастолическое давление у пациентов с артериальной гипертензией: -5,8 мм рт. ст. (95% ДИ (-7,9, -3,7), $p < 0,0001$) для систолического артериального давления и -2,3 мм рт. ст. (95% ДИ (-3,6, -0,9), $p = 0,0004$) для диастолического артериального давления.

Связанные с периндоприлом

Периндоприл эффективно снижает артериальное давление при артериальной гипертензии любой степени: легкой, умеренной и тяжелой. Снижение систолического и диастолического артериального давления наблюдается как в положении лежа, так и стоя. Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4-6 ч после приема однократной дозы и сохраняется более суток. Периндоприл имеет высокий уровень окончательного блокирования ингибитора АПФ (примерно 80%) через 24 часа после применения.

У пациентов, которые реагировали на лечение, нормализация артериального давления происходит в течение месяца и сохраняется без возникновения тахифилаксии.

Прекращение терапии не сопровождается эффектом отмены.

Периндоприл обладает сосудорасширяющими свойствами, восстанавливает эластичность крупных артерий, корректирует гистоморфометрические изменения в резистентности артерий и уменьшает гипертрофию левого желудочка. При добавлении при необходимости тиазидного диуретика развивается дополнительный синергизм.

Комбинация ингибитора АПФ и тиазидного диуретика снижает риск возникновения гипокалиемии, которая может возникнуть при назначении диуретика в качестве монотерапии.

Данные клинических исследований при двойной блокаде ренин-ангиотензин-(РААС)

Одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II были исследованы в двух широкомасштабных рандомизированных контролируемых исследованиях [ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone и Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)].

ONTARGET - исследование с участием пациентов с сердечно-сосудистым или цереброваскулярные заболевания в анамнезе или сахарным диабетом II типа, сопровождается признаками поражения органа-мишени. VA NEPHRON-D - исследование с участием пациентов с сахарным диабетом II типа и диабетической нефропатией.

Исследования не выявили значимого благоприятного влияния для пациентов с заболеваниями почек и/или сердечно-сосудистой системы и на летальность от них, тогда как по сравнению с монотерапией отмечался повышенный риск развития гиперкалиемии, острого поражения почек и/или гипотонии. Учитывая сходство фармакодинамических свойств, эти результаты также применимы для других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II противопоказано пациентам с диабетической нефропатией.

ALTITUDE (исследование алискиреном при диабете II типа с использованием конечных точек сердечно-сосудистого заболевания и заболевания почек) - исследование преимуществ лечения при добавлении алискиреном к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II пациентов с сахарным диабетом II типа и/или хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистые заболевания. Исследование было прекращено досрочно в связи с повышенным риском нежелательных последствий. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, случаи возникновения инсульта, а также сообщения о нежелательных явлениях и серьезные осложнения (гиперкалиемия, артериальная гипотензия или нарушения функции почек) были частыми в группе, принимавшей алискирен по сравнению с группой плацебо.

Связанные с индапамидом

Антигипертензивное действие индапамида в качестве монотерапии длится 24 часа. Этот эффект проявляется в дозах, в которых диуретики свойства минимальны.

Антигипертензивное действие индапамида связана с улучшением эластичности артерий и уменьшением резистентности артериол и общего периферического сопротивления сосудов.

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

При превышении рекомендуемой дозы терапевтический эффект тиазидных и тиазидоподобных диуретиков не увеличивается, тогда как количество побочных эффектов возрастает. Если лечение недостаточно эффективно, не рекомендуется повышать дозу.

Кроме того, как показано в ходе исследований различной продолжительности с участием пациентов с артериальной гипертензией, индапамид:

- не влияет на метаболизм липидов: триглицеридов, ЛПНП и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП);
- не влияет на метаболизм углеводов, даже у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом.

Связанные с розувастатином

Розувастатин снижает повышенные концентрации холестерина (ХС) ЛПНП, общего холестерина (ОХС) и триглицеридов и увеличивает концентрации ХС ЛПВП. Он также значительно снижает концентрацию аполипопротеина В, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНВЩ), ХС ЛПОНП, триглицеридов ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I. Розувастатин также уменьшает соотношение ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, ОХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНВЩ/ХС ЛПВП, а также аполипопротеина В/аполипопротеина А-I.

Терапевтический эффект достигается в течение 1 недели после начала лечения, а 90% максимального эффекта лечения достигается через 2 недели.

Максимальный эффект, как правило, достигается через 4 недели и поддерживается в течение лечения.

Розувастатин эффективен для взрослых с гиперхолестеремией, с гипертриглицеридемией или без, независимо от расы, пола или возраста и для отдельных групп пациентов, например с диабетом или с семейной гиперхолестеремией.

Объединенные данные III фазы показали эффективность розувастатина при лечении большинства пациентов с гиперхолестеремией типа IIa и IIb (средний исходный уровень ХС ЛПНП более 4,8 ммоль/л) по целевым показателям признанными Европейским обществом с атеросклероза (EAS; 1998): более 80% пациентов, леченных в дозе 10 мг, достигли целевых уровней ХС ЛПНП (<3 ммоль/л).

В большом исследовании с участием 435 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеремией розувастатин назначали в дозах от 20 мг до 80 мг при интенсивном титровании. Все дозы имели благотворное влияние на параметры липидов и лечения. После титрования ежедневной дозы 40 мг (12 недель лечения) ХС ЛПНП был снижен на 53%. 33% пациентов достигли целевых показателей EAS для уровней ХС ЛПНП (<3 ммоль/л).

В открытом исследовании с участием 42 пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеремией оценивали влияние розувастатина в дозе 20-40 мг при

интенсивном титровании. В общей группе среднее снижение ХС ЛПНП достигало 22%.

В клинических исследованиях с ограниченным количеством пациентов розувастатин имел аддитивное влияние на снижение триглицеридов при применении в комбинации с фенофибратом и повышение уровня ХС ЛПВП при применении в комбинации с ниацином.

В многоцентровом двойном плацебо-контролируемом клиническом исследовании (METEOR) 984 пациента в возрасте от 45 до 70 лет с низким риском развития сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) (определенным как риск по Фремингемского шкале $<10\%$ после 10 лет) и средним уровнем ХС ЛПНП 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл), но с субклиническим атеросклерозом [выявленным по толщине комплекса интима-медиа (КИМ)] принимали 40 мг розувастатина 1 раз в сутки в течение 2 лет. Розувастатин значительно снизил уровень прогрессирования максимальной толщины КИМ для 12 участков сонных артерий, по сравнению с плацебо, на $-0,0145$ мм/год [95% доверительного интервала $-0,0196$, $-0,0093$; $p < 0,0001$]. Изменение выходного уровня достигало $-0,0014$ мм/год [$-0,12\%$ /год (незначительный)] для розувастатина, по сравнению с прогрессией $+0,0131$ мм/год [$1,12\%$ /год ($p < 0,0001$)] для плацебо. Не было установлено прямой корреляции между толщиной КИМ и снижением риска сердечно-сосудистых событий. Популяция, которая была в исследовании METEOR имела низкий риск развития ССЗ и не представлял целевую популяцию для розувастатина 40 мг. Дозу 40 мг следует назначать пациентам с тяжелой гиперхолестеремией и высоким сердечно-сосудистым риском.

В исследовании JUPITER оценивали влияние розувастатина на возникновение крупных атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений у 17802 мужчин (≥ 50 лет) и женщин (≥ 60 лет).

Участники исследования были рандомизированы (рандомно разделены) на прием плацебо ($n = 8901$) или розувастатина 20 мг в сутки ($n = 8901$) в течение 2 лет в среднем.

Концентрация ХС ЛПНП снизилась на 45% ($p < 0,001$) в группе розувастатина по сравнению с группой плацебо.

В последующем анализе подгруппы пациентов с высоким риском по Фремингемского шкале $> 20\%$ (1558 участников) при лечении розувастатином сравнению с плацебо было выявлено значительное снижение комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инсульт или инфаркт миокарда ($p = 0,028$). Абсолютное снижение риска частоты осложнений составляло 8,8 на 1000 пациенто-лет. В данной группе с высоким риском ($p =$

0,193) общая смертность не изменилась. В последующем анализе подгруппы пациентов ($n = 9302$) с высоким риском по SCORE ³ 5% (с экстраполяцией для включения лиц старше 65 лет) происходило значительное снижение комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инсульт и инфаркт миокарда ($p = 0,0003$) при лечении розувастатином сравнению с плацебо. Абсолютное снижение уровня осложнений составило 5,1 на 1000 пациенто-лет. Общая летальность была неизменной в этой группе с высоким риском ($p = 0,076$).

В исследовании JUPITER количество лиц, прекративших прием исследуемого препарата через побочную реакцию было 6,6% среди тех, кто принимал розувастатин, и 6,2% среди тех, кто принимал плацебо. Наиболее частыми побочными реакциями, которые привели к прекращению лечения были: миалгия (0,3% розувастатина, 0,2% плацебо), боль в животе (0,03% розувастатина, 0,02% плацебо) и сыпь (0,02% розувастатина, 0,03% плацебо). Наиболее частыми побочными реакциями, отмечались чаще или так же, как и плацебо были: инфекция мочевыводящих путей (8,7% в группе розувастатина, 8,6% в группе плацебо), назофарингит (7,6% в группе розувастатина, 7,2% в группе плацебо), боль в спине (7,6% в группе розувастатина, 6,9% в группе плацебо) и миалгия (7,6% в группе розувастатина, 6,6% в группе плацебо).

Фармакокинетика

Периндоприл

Абсорбция и биодоступность

После приема внутрь абсорбция периндоприла происходит быстро, а максимальная концентрация достигается в течение 1 часа. Период полувыведения периндоприла из плазмы крови составляет 1 час.

Распределение

Объем распределения свободного периндоприла составляет примерно 0,2 л/кг. Связывания белков периндоприла с белками плазмы крови составляет 20%, особенно с АПФ, но зависит от концентрации.

Метаболизм

Периндоприл является пролекарством. 27% от общего количества периндоприла Всосавшийся превращается в активный метаболит периндоприлата. Кроме этого, образуется еще пять неактивных метаболитов. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается в течение 3-4 часов.

Поскольку наличие пищи в желудке приводит к снижению преобразования периндоприла на периндоприлата и, следовательно, к уменьшению биодоступности, периндоприл следует применять внутрь утром перед приемом пищи.

Выведение

Периндоприлат выводится с мочой, а период полувыведения несвязанной фракции составляет около 17 часов, обуславливая стабильное состояние в течение 4 дней.

Линейность/нелинейность

Была продемонстрирована линейная взаимосвязь между дозой периндоприла и его концентрацией в плазме крови.

Пациенты пожилого возраста

У лиц пожилого возраста и пациентов с сердечной или почечной недостаточностью снижается выведение периндоприлата.

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек рекомендуется изменять дозу в зависимости от степени нарушения (КК).

Периндоприлат выводится из кровообращения путем диализа, его клиренс составляет 70 мл/мин.

Цирроз

При циррозе печени изменяется кинетика периндоприла, при этом печеночный клиренс начальной молекулы уменьшается наполовину, однако количество образовавшегося периндоприлата не меняется, поэтому при этом заболевании дозу лекарственного средства можно не менять.

Индапамид

Абсорбция

Индапамид высвобождается быстро и почти полностью всасывается в пищеварительном тракте.

Максимальная концентрация индапамида в сыворотке крови достигается через 1 час после приема препарата.

Распределение

Связывание индапамида с белками плазмы крови составляет 79%.

Выведение

Период полувыведения из плазмы составляет от 14 до 24 часов (в среднем 18 часов). Регулярный прием препарата не приводит к накоплению индапамида. 70% индапамида выводится в основном почками и 22% выводится вместе с калом в виде неактивных метаболитов.

Почечная недостаточность

Фармакокинетические параметры препарата являются неизменными у пациентов с нарушением функции почек.

Розувастатин

Абсорбция

Максимальные концентрации розувастатина в плазме крови достигается через 5 часов после перорального применения. Биодоступность составляет около 20%.

Распределение

Розувастатин экстенсивно превращается в печени, которая является первичным центром синтеза холестерина и клиренса ХС ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Примерно 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, главным образом с альбумином.

Метаболизм

Розувастатин проходит ограничен метаболизм (примерно 10%). Исследования метаболизма *in vitro* с применением гепатоцитов человека указывают на то, что розувастатин подвергается только минимальном метаболизма на основе 450, который не имеет клинического значения. CYP2C9 был основным изоферментом, принимавший участие в метаболизме, 2C19, 3A4 и 2D6 были привлечены меньшей степени. Основными определенными метаболитами являются метаболиты N-дезметил и лактона. Метаболит N-дезметил приблизительно на 50% менее активным, чем розувастатин, форма лактона считается клинически неактивной. Розувастатин имеет более 90% ингибиторной активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы, циркулирующей в общем кровообращения.

Выведение

Примерно 90% дозы розувастатина выводится в неизмененном виде с фекалиями (состоит из абсорбированной и не адсорбированного активного вещества), а остаток выводится с мочой. Примерно 5% выводится в неизмененном виде с мочой. Период полувыведения составляет около 20 часов. Период полувыведения не увеличивается при высокой дозировке. Геометрический средний клиренс составляет примерно 50 литров в час (коэффициент вариации 21,7%). Как и в других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, захват печенью розувастатина привлекает мембранный транспортер ОАТР-С. Этот транспортер является важным для вывода розувастатина из печени.

Линейность/нелинейность

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально увеличению дозы. Нет никакого изменения по фармакокинетическим параметрам после многократного ежедневного применения.

Возраст и пол

На фармакокинетику розувастатина у взрослых значимо не влияли возраст и пол. Фармакокинетика розувастатина у детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеролемии подобная или ниже фармакокинетики взрослых добровольцев.

Раса

Фармакокинетические исследования демонстрируют повышение примерно в 2 раза AUC и максимальной концентрации розувастатина у пациентов - представителей народов Азии (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с пациентами европеоидной расы; у индусов наблюдается увеличение примерно в 1,3 раза средних значений AUC и максимальная концентрация. Фармакокинетический анализ группы пациентов не обнаружил ни одной клинически значимой разницы в фармакокинетики между представителями европеоидной и негроидной рас.

Нарушение функции почек

Во время исследования с участием пациентов с различной степенью нарушения функции почек легкое или умеренное заболевания почек не повлияло на концентрацию розувастатина или метаболита N-дезметил в плазме крови. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) концентрация в плазме крови увеличилась в 3 раза, а концентрация метаболита N-дезметил сравнению с соответствующими показателями у здоровых добровольцев - в 9 раз. Концентрации розувастатина в плазме крови в стабильном состоянии у пациентов, которые проходят сеансы гемодиализа, были

примерно на 50% больше, чем у здоровых добровольцев.

Нарушение функции печени

Во время исследования с участием пациентов с разной степенью нарушения функции печени не было обнаружено ни одного доказательства повышения экспозиции розувастатина у пациентов с показателями 7 и меньше по классификации Чайлд-Пью. Однако повышенная минимум в 2 раза системная экспозиция наблюдалась у двух пациентов с показателями 8 и 9 по классификации Чайлд-Пью.

Генетические полиморфизмы

Распределение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатина, включая транспортные белки OATP1B1 и BCRP. У пациентов с генетический полиморфизм SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) существует риск повышения влияния розувастатина. Отдельные полиморфизмы SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA связанные с высоким влиянием розувастатина (AUC) по сравнению с генотипами SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Эти отдельные генотипы не установлены в клинической практике, но для пациентов с такими типами полиморфизмов рекомендована ниже ежедневная доза розувастатина.

Дети

Фармакокинетические параметры для детей от 10 до 17 лет с гетерозиготной семейной гиперхолестеролемия полностью не охарактеризованы. В небольшом фармакокинетическом исследовании 18 детей показано, что влияние розувастатина (в таблетках) на детей сравнимый с влиянием на взрослых. Не ожидается значительного отклонения от пропорциональности дозы.

Показания

Роксипер показан для заместительной терапии при выраженной гипертензии и наличии одного из следующих факторов: первичной гиперхолестеролемии (тип IIa, в том числе гетерозиготной семейной гиперхолестеролемии), смешанной дислипидемии (тип IIb) или гетерозиготной семейной гиперхолестеролемии, - у взрослых состояние которых адекватно контролируется розувастатином, периндоприлом и индапамидом, при одновременном применении в тех же дозах, что и в комбинации.

Противопоказания

Связанные с розувастатином:

- повышенная чувствительность к розувастатину;
- заболевания печени в активной фазе, в том числе неизвестной этиологии, стойкое повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови и уровня любой трансаминазы в сыворотке более чем в 3 раза более верхнюю границу нормы.
- миопатия;
- одновременное применение циклоспорина;
- беременность и период кормления грудью. Также противопоказано женщинам репродуктивного возраста, которые не используют соответствующие средства контрацепции.

Связанные с периндоприлом:

- гиперчувствительность к периндоприлу или любого другого ингибитора АПФ;
- наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с предыдущим лечением ингибиторами АПФ;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- II или III триместр беременности;
- одновременное назначение с препаратами, содержащими действующее вещество алискирен, пациентам, больным сахарным диабетом или пациентам с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²);
- одновременное применение с сакубитрилом/вальсартаном. Терапию следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу/валсартана;
- экстракорпоральные методы лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями;
- значительный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки.

Связанные с индапамидом:

- гиперчувствительность к индапамиду или любого другого сульфонида;
- печеночная энцефалопатия;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- гипокалиемия;
- применение в комбинации с неантиаритмичными препаратами, вызывающими тахикардию типа «пируэт»;
- период кормления грудью.

Противопоказания к применению лекарственного средства:

- все противопоказания, связанные с каждым из компонентов, и повышенная чувствительность к вспомогательному веществу препарата;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин).

Из-за недостатка соответствующих терапевтических данных Роксипер не следует применять:

- пациентам на диализе;
- пациентам с невылеченной сердечной недостаточностью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Связанные с периндоприлом и индапамидом

Одновременное применение не рекомендуется

Литий

При одновременном применении лития с ингибиторами АПФ отмечалось обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и появлялись признаки токсичности. Одновременное применение тиазидных диуретиков дополнительно повышает риск токсичности лития при применении ингибиторов АПФ. Применение в комбинации с индапамидом и литием не рекомендуется, но если комбинированная терапия необходима, Должны проводить тщательный контроль уровня лития в сыворотке крови.

Одновременное применение, что требует особой осторожности

Баклофен

Усиление антигипертензивного действия. Необходимо проводить мониторинг артериального давления и функции почек, в случае необходимости следует скорректировать дозировку.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (в том числе ацетилсалициловая кислота в высоких дозах)

Прием НПВП (в частности ацетилсалициловой кислоты в противовоспалительных дозах, ингибиторов циклооксигеназы-2 и неселективных НПВП) может вызвать снижение антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Кроме того, НПВП и ингибиторы АПФ дополнительно повышают уровень калия в сыворотке крови, что может привести к ухудшению функции почек, включая острую почечную недостаточность, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Комбинацию следует принимать с осторожностью, особенно это

касается пациентов пожилого возраста. Пациентов следует обеспечить надлежащим количеством жидкости и следует рассмотреть вопрос о мониторинга функции почек после начала сопутствующей терапии, а также периодического контроля дальнейшем.

Одновременное применение, что требует наблюдения

Имипраминподобные антидепрессанты (трициклические препараты), нейролептики: усиление гипотензивного действия и увеличение риска развития ортостатической гипотензии (дополнительный эффект).

Кортикостероиды, тетракозактид: уменьшение гипотензивного действия (задержка соли и воды под воздействием кортикостероидов).

Другие антигипертензивные средства: применение других антигипертензивных лекарственных средств с комбинацией периндоприл/индапамид может привести к дополнительному эффекту снижения артериального давления.

Связанные с периндоприлом

Данные клинических исследований свидетельствуют, что двойная блокада РААС путем одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном ассоциируется с более высокой частотой побочных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением одного препарата, что влияет на РААС.

Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые лекарственные средства или терапевтические классы лекарственных средств могут вызвать гиперкалиемию: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, НПВП, гепарин, иммуносупрессоры, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм, ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). Одновременный прием указанных лекарственных средств повышает риск возникновения гиперкалиемии.

Одновременное применение противопоказано

Алискирен: у пациентов, больных сахарным диабетом, или пациентов с нарушенной функцией почек риск возникновения гиперкалиемии, ухудшение функции почек и сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности повышается.

Экстракорпоральные методы лечения, которые приводят к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такими как высоко проточных мембраны для диализа или гемофильтрации (например, полиакриловые мембраны) и для афереза липопротеинов низкой плотности с декстрансульфатом - повышается риск возникновения тяжелых анафилактических реакций. В случае необходимости такого лечения следует рассмотреть возможность использования диализной мембраны другого типа или применения другого класса антигипертензивных препаратов.

Сакубитрил/валсартан

Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку одновременное применение ингибиторов АПФ и сакубитрилу/валсартана повышает риск развития ангионевротического отека. Начинать применение сакубитрилу/валсартана следует не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Терапию периндоприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу/валсартана.

Одновременное применение не рекомендуется

Алискирен: у любых других пациентов, как и у больных сахарным диабетом или пациентов с нарушенной функцией почек, риск возникновения гиперкалиемии, ухудшение функции почек и сердечнососудистой заболеваемости и летальности повышается.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина

Опубликованы данные о том, что у пациентов с атеросклерозом, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина сопровождалось повышением частоты возникновения артериальной гипотензии, обмороки, гиперкалиемии и ухудшением функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с таковыми при монотерапии препаратами, влияющими на РААС. Двойная блокада (то есть комбинация ингибитора АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II) может быть применена в отдельных случаях с тщательным контролем функции почек, уровня калия и артериального давления.

Эстрамустин

Повышается риск возникновения побочных реакций, таких как ангионевротический отек (ангионевротический отек).

Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, отдельно или в комбинации), добавки калия или заменители солей, содержащих калий

Хотя калий обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих периндоприл, может возникнуть гиперкалиемия.

Калийсберегающие диуретики (например спиронолактон, триамтерен или амилорид), добавки калия или заменители соли, содержащие калий, могут привести к значительному увеличению уровня калия в сыворотке крови. Следует также соблюдать осторожность при одновременном применении периндоприла с другими агентами, повышающие содержание калия в сыворотке крови, например с триметопримом и Бисептол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающих диуретиков амилорид. Поэтому одновременное применение периндоприла с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется. Но, если одновременное назначение вышеупомянутых веществ необходимо, их следует применять с осторожностью и тщательно контролировать уровень калия в плазме крови.

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

У пациентов, которые одновременно применяют ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), повышается риск возникновения гиперкалиемии.

Одновременное применение, что требует особой осторожности

Противодиабетические препараты (инсулин, гипогликемические сульфаниламиды - с каптоприлом и эналаприлом)

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулины, пероральные гипогликемические средства) может повышать эффект снижения уровня глюкозы в крови с риском гипогликемии. Это явление оказалось более вероятным в течение первых недель комбинированного лечения и у пациентов с нарушением функции почек.

Диуретики

У пациентов, принимающих диуретики, и особенно у тех, у кого нарушен водно-электролитный обмен, возможно чрезмерное снижение артериального давления после начала лечения ингибиторами АПФ. Вероятность развития гипотензивного эффекта снижается благодаря отмене диуретика, повышению объема циркулирующей крови или потреблению соли перед началом терапии периндоприлом. Лечение следует начинать с низких доз и постепенно их увеличивать.

При артериальной гипертензии, когда предварительно назначен диуретик, он мог вызвать недостаточность воды/электролитов, его необходимо отменить перед началом лечения ингибитором АПФ (в таких случаях прием диуретика может быть возобновлен со временем) или назначить ингибитор АПФ в низкой дозе с постепенным ее повышением.

При застойной сердечной недостаточности на фоне приема диуретика прием ингибитора АПФ следует начинать с минимальной дозы, возможно после снижения дозы диуретика.

В любом случае необходимо контролировать функцию почек (уровень креатинина) в течение первых недель лечения ингибитором АПФ.

Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)

При одновременном применении эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки с низкими дозами ингибиторов АПФ у пациентов с сердечной недостаточностью II-IV функциональных классов по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и фракцией выброса <40%, ранее принимавших ингибиторы АПФ и петлевые диуретики, существует риск возникновения гиперкалиемии (потенциально летальной), особенно в случае несоблюдения рекомендаций по назначению такой комбинации. Перед началом применения такой комбинации следует убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушения функции почек. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг калиемии и креатинемии еженедельно во время первого месяца лечения и ежемесячно в дальнейшем.

Рацекадотрил

Известно, что ингибиторы АПФ (например периндоприл) могут привести к развитию ангионевротического отека. Этот риск возрастает при одновременном применении с рацекадотрилом (лекарственным средством, которое используется для лечения острой диареи).

Ингибиторы mTOR (например сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

У пациентов, одновременно принимающих ингибиторы mTOR, повышается риск развития ангионевротического отека.

Одновременное применение, что требует осторожности

Антигипертензивные средства и вазодилататоры

Одновременное применение антигипертензивных средств может повысить гипотензивный эффект периндоприла. Одновременное применение с

нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами может способствовать дополнительному снижению артериального давления.

Аллопуринол, цитостатические или иммуно угнетающие препараты, кортикостероиды (систематическое применение) или прокаинамид

Одновременное применение этих препаратов с ингибиторами АПФ повышает риск лейкопении.

Анестетические препараты

Ингибиторы АПФ могут повышать гипотензивные эффекты некоторых анестетических препаратов.

Препараты золота

Сообщалось о редких нитроидни реакции (симптомы включают покраснение лица, тошнота, рвота и гипотензии) у пациентов во время терапии с введением препаратов золота (натрия ауротималат) и одновременной терапии ингибиторами АПФ, включая периндоприл.

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вильдаглиптин)

У пациентов, которым суждено комбинацию глиптину и ингибитора АПФ повышается риск возникновения ангионевротического отека вследствие того, что глиптин снижает активность дипептилпептидазы-IV (ДПП-IV).

Симпатомиметики могут ослаблять гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

Циклоспорин

Гиперкалиемия может возникать при одновременном применении ингибиторов АПФ с циклоспорином. Рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке крови.

Гепарин

При одновременном применении ингибиторов АПФ с гепарином может возникнуть гиперкалиемия. Рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке крови.

Связанные с индапамидом

Одновременное применение, что требует особой осторожности

Препараты, вызывающие желудочковой тахикардии типа «пируэт»: из-за риска гипокалиемии индапамид следует применять с осторожностью при одновременном приеме лекарственных средств, вызывающих желудочковой тахикардии типа «пируэт», таких как: антиаритмические средства класса Ia (хинидин, гидрохинин, дизопирамид) антиаритмические средства класса III (амиодарон, соталол, дофетилида, ибутилид, бретилиям) некоторые нейролептики (хлорпромазин, циаемеазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин), бензамида (амисульприд, сульприд, сультопридом, тиаприд), бутирофенонов (дроперидол, галоперидол), другие нейролептики (пимозид) другие вещества, такие как бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин, галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, внутривенный винкамин, метадон, астемизол, терфенадин. Нужно предотвращать низкому уровню калия и, в случае необходимости корректировать его; проводить контроль QT-интервала.

Препараты, снижающие уровень калия, амфотерицин В (введение), системные глюкокортикоиды и минералокортикоиды (системное введение), тетракозактид, стимулирующие слабительные средства: повышается риск развития гипокалиемии (аддитивное действие). Следует проверять уровень калия в плазме и, в случае необходимости, корректировать его, особая осторожность требуется при применении гликозидов наперстянки. Не следует применять слабительные препараты, стимулирующие перистальтику.

Сердечные гликозиды: существует риск усиления токсического действия сердечных гликозидов. Необходимо проводить мониторинг калия в плазме крови и ЭКГ-контроль.

Одновременное применение, что требует наблюдения

Метформин: при функциональной почечной недостаточности, связанной с применением диуретиков, особенно петлевых, увеличивается риск возникновения молочнокислого ацидоза вследствие применения метформина. Не следует применять метформин при уровне креатинина в плазме крови выше 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодоконтрастные средства: при дегидратации, связанной с применением диуретиков при применении йодоконтрастных средств, особенно в высоких дозах, увеличивается риск развития острой почечной недостаточности. Необходимо восстановить водный баланс до назначения йодоконтрастных средств.

Соли кальция: риск гиперкальциемии вследствие снижения выведения кальция почками.

Циклоспорин: риск повышения концентрации креатинина в плазме крови без каких-либо изменений уровней циклоспорина в кровообращении, даже при отсутствии уменьшения объема жидкости/соли.

Кортикостероиды, тетракозактид (системное введение)

Снижение антигипертензивного эффекта (содержание соли и воды через кортикостероиды).

Связанные с розувастатином

Влияние на розувастатин препаратов, принимаемых одновременно

Транспортные ингибиторы белка

Розувастатин является субстратом для определенных транспортных белков, включая OATP1B1, что обеспечивает печеночный транспорт, и эфлюксного переносчика BCRP. Одновременное применение розувастатина с лекарственными средствами - ингибиторами этих транспортных белков может вызвать повышение концентрации розувастатина в плазме крови и увеличению риска миопатии.

Циклоспорин

При одновременном применении розувастатина с циклоспорином показатели AUC розувастатина в среднем в 7 раз превышают показатели у здоровых добровольцев. Розувастатин противопоказан пациентам, которые принимают циклоспорин.

Одновременное применение не влияло на концентрацию циклоспорина в плазме крови.

Ингибиторы протеазы

Хотя точный механизм взаимодействия неизвестен, одновременное применение ингибиторов протеазы может значительно увеличивать экспозицию розувастатина. Например, в исследовании фармакокинетики одновременное применение 10 мг розувастатина и комбинированного лекарственного средства, содержащего два ингибитора протеазы (300 мг атазанавира/100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев сопровождалось повышением AUC и C_{max} розувастатина примерно в 3 и 7 раз соответственно. Одновременное применение розувастатина и некоторых комбинаций ингибиторов протеазы возможно после тщательной оценки коррекции дозы розувастатина, исходя из ожидаемого роста его экспозиции.

Гемфиброзил и другие гиполипидемические препараты

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводило к росту AUC и C_{max} розувастатина в 2 раза.

Исходя из данных специальных исследований взаимодействия, значительного фармакокинетического взаимодействия с фенофибратом не ожидается, однако возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и ниацин (никотиновая кислота) в гиполипидемических дозах (≥ 1 г/сут) повышают риск развития миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно потому, что они способны приводить к миопатии и при применении отдельно друг от друга. Дозы 30 мг и 40 мг противопоказаны при одновременном применении фибратов. В таком случае также следует начинать терапию с дозы 5 мг.

Эзетимиб

Одновременное применение 10 мг розувастатина и 10 мг эзетимиба пациентам с гиперхолестеринемией приводило к росту AUC розувастатина в 1,2 раза. Однако, побочные реакции через фармакодинамическом взаимодействии между розувастатином и эзетимиба нельзя исключать.

Антациды

Одновременное введение розувастатина с суспензией антациды, содержащие алюминия и магния гидроксид, приводит к уменьшению концентрации розувастатина в плазме крови на 50%. Этот эффект уменьшался, когда антацид принимали за 2 часа после розувастатина. Клиническая значимость взаимодействия не изучалась.

Эритромицин

Одновременное применение розувастатина и эритромицина снижало AUC (0-t) розувастатина на 20%, а C_{max} - на 30%. Такое взаимодействие может быть вызвано повышением перистальтики кишечника вследствие действия эритромицина.

Ферменты цитохрома P450

Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют, что розувастатин не ингибируется и не стимулирует изоферменты цитохрома P450. Кроме этого, розувастатин является слабым субстратом этих изоферментов. Таким образом, взаимодействия с лекарственными средствами в результате метаболизма, опосредованного 450, не ожидается. Не наблюдалось клинически значимых

взаимодействий между розувастатином и флуконазолом (ингибитором CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазолом (ингибитором CYP2A6 и CYP3A4).

Взаимодействия, нуждаются в корректировке дозы розувастатина

Если необходимо применять розувастатин вместе с другими лекарственными средствами, повышающими его экспозицию, дозы розувастатина нужно корректировать. При ожидаемом росте влияния (AUC) примерно в 2 раза прием розувастатина следует начать с дозы 5 мг в сутки. Максимальную суточную дозу розувастатина нужно скорректировать таким образом, чтобы ожидаемая концентрация розувастатина наверняка не превышала концентрацию при суточной дозе 40 мг розувастатина, которая наблюдается при отсутствии взаимодействия с другими лекарственными средствами. Например, доза 20 мг розувастатина при одновременном применении с гемфиброзилом (увеличение экспозиции в 1,9 раза) или доза 10 мг розувастатина вместе с комбинацией атазанавир/ритонавир (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Таблица 1. Влияние сопутствующих лекарственных средств на экспозицию розувастатина (AUC; в порядке уменьшения величины) по опубликованным данным клинических исследований:

Режим дозирования сопутствующего лекарственного средства	Режим дозирования розувастатина	Изменения AUC розувастатина*
Симепривир 150 мг 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг, однократная доза	↑ 2,8 раза
Лопинавир 400 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	↑ 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг навантажувальна доза, дали 75 мг через 24 години	20 мг, однократная доза	↑ 2 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг, однократная доза	1,9 раза
Элтромбопак 75 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг, однократная доза	↑ 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	↑ 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг, однократная доза	↑ 1,4 раза
Дронедазон 400 мг 2 раза в сутки	Неизвестно	↑ 1,4 раза

Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг, однократная доза	↑ 1,4 раза **
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	↑ 1,2 раза **
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	10 мг, однократная доза	↔
Фозампренавир 700 мг/ ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней	40 мг, 7 дней	↔
Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг, однократная доза	↔
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	↔
Рифампин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг, однократная доза	↔
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг, однократная доза	↔
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг, однократная доза	↔
Еритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг, однократная доза	↓ 20 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг, однократная доза	↓ 47 %
Регорафениб 160 мг 1 раз в сутки 14 дней	5 мг, однократная доза	↑ 3,8 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сутки	10 мг, однократная доза	↑ 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/ паритапревир 150 мг/ ритановир 100 мг 1 раз в сутки/ дазабувир 400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	5 мг, однократная доза	↑ 2,6 раза
Гразопревир 200 мг/ элбасвир 50 мг 1 раз в сутки, 11 дней	10 мг, однократная доза	↑ 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/ пибрентавир 120 мг 1 раз в сутки, 7 дней	5 мг 1 раз в сутки, 7 дней	↑ 2,2 раза

* Данные, представленные как изменение в (х) раз, представляют собой соотношение между применением розувастатина в комбинации и отдельно. Данные, представленные в виде (%) изменения, представляют собой (%) разницу в отношении показателей при применении розувастатина отдельно.

Увеличение обозначено значком ↑, отсутствие изменений значком ↔, уменьшение - ↓.

** Было проведено несколько исследований взаимодействия при различных дозах розувастатина, в таблице представлены наиболее значимое соотношение.

Влияние розувастатина на лекарственные средства, которые принимаются одновременно

Антагонисты витамина К

В начале терапии или при титровании дозы розувастатина у пациентов, принимающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин или другой антикоагулянт кумарина), может вырасти международное нормализованное отношение (МНО). После отмены розувастатина или уменьшения его дозы МНО может снизиться. В таких случаях желательно соответствующим образом контролировать МНО.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительной терапии (ГЗТ)

Одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов приводило к повышению AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26% и 34% соответственно. Повышение плазменных уровней следует учитывать при подборе дозы пероральных контрацептивов. Нет данных о фармакокинетике препаратов у пациентов, которые одновременно принимают розувастатин и ГЗТ, поэтому возможность взаимодействия исключать нельзя. Однако такую комбинацию широко применяли женщинам в клинических исследованиях, и она хорошо переносилась.

Дигоксин

Исходя из данных специальных исследований, клинически существенного взаимодействия с дигоксином не ожидается.

Фузидиевая кислота

Риск миопатии, включая рабдомиолиз, повышается при сопутствующего системного применения фузидиевая кислота со статинами. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический или фармакокинетический) пока неизвестен. Были сообщения о рабдомиолиз (включая летальные исходы) у пациентов, которые получали эту комбинацию. Если системное лечение фузидиевая кислота является необходимым, то применение розувастатина должно быть прекращено на весь период лечения фузидиевая кислота.

Дети

Исследование взаимодействия проводили только у взрослых. Степень взаимодействия у детей неизвестен.

Особенности применения

Литий

Совместное применение лития и комбинации периндоприла и индапамида обычно не рекомендованы.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

Были сообщения о развитии нейтропении/агранулоцитоза/тромбоцитопении/анемии у пациентов, которые получали ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других факторов риска при приеме ингибиторов АПФ нейтропения возникает редко. Периндоприл следует применять с осторожностью при лечении пациентов с коллагенозами, во время терапии иммуносупрессоров, аллопурином, прокаинамидом или при сочетании этих отягощающих факторов, особенно если есть нарушения функции почек. В некоторых таких пациентов развивались серьезные инфекционные заболевания, в нескольких случаях не подвергались интенсивной антибиотикотерапии. В случае применения периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в крови. Также пациенты должны знать, что необходимо извещать о любое проявление инфекционного заболевания (боль в горле, лихорадка).

Реноваскулярная гипертензия.

При назначении ингибиторов АПФ пациентам с двусторонним стенозом артерий почек или стенозом артерии единственной почки повышается риск возникновения гипотензии и почечной недостаточности. Благоприятным фактором может быть лечение диуретиками. Потеря функции почек может проявляться лишь незначительными изменениями уровня креатинина в плазме крови даже у пациентов со стенозом артерии одной из почек.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

Сообщалось о редких случаях возникновения ангионевротического отека лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани у пациентов, при применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла. Это может произойти в любое время во время лечения. В таких случаях применение периндоприла необходимо немедленно прекратить и начать тщательное наблюдение и лечение до полного исчезновения симптомов. В случае отека лица и губ состояние может улучшиться без лечения, но применение антигистаминных облегчит симптомы.

Ангионевротический отек гортани может быть летальным. При отеке языка, голосовой щели или гортани вероятно возникновение обструкции дыхательных

путей, в этих случаях необходимо применение неотложной терапии, которая может включать введение раствора эпинефрина 1:1000 подкожно (0,3-0,5 мл) и/или меры для освобождения дыхательных путей.

У представителей негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, чаще возникал ангионевротический отек сравнению с пациентами других рас.

Самый высокий риск появления ангионевротического отека при применении ингибитора АПФ возможен у пациентов с ангионевротический отек в анамнезе, который не связан с терапией ингибиторами АПФ.

Сообщалось о редких случаях возникновения ангионевротического отека кишечника у пациентов во время лечения ингибиторами АПФ. У таких пациентов наблюдался боль в животе (с тошнотой или рвотой или без них); в некоторых случаях не наблюдалось предыдущего ангионевротического отека лица и уровень С-1 эстеразы был в норме. Диагноз ангионевротического отека кишечника был установлен во время компьютерной томографии брюшной полости или ультразвукового исследования или во время хирургического вмешательства. После отмены ингибитора АПФ симптомы ангионевротического отека исчезали. Возможность ангионевротического отека кишечника необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза у пациентов с абдоминальной болью, принимающих ингибиторы АПФ.

Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом/вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. Начинать применение сакубитрилу/валсартана следует не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. В случае прекращения лечения сакубитрилом/вальсартаном терапию периндоприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу/валсартана.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с другими ингибиторами нейтральной эндопептидазы (НЭП) (например рацекадотрилу), ингибиторами mTOR (например сиролимус, эверолимусом, темсиролимусом) и вилдаглиптином также повышает риск развития ангионевротического отека (например отека дыхательных путей или языка, с нарушением функции дыхания или без).

Поэтому перед началом лечения ингибиторами НЭП (например рацекадотрилом), ингибиторами mTOR (например сиролимус, эверолимусом, темсиролимусом) и вилдаглиптином у пациентов, уже применяют ингибитор АПФ, следует провести тщательную оценку соотношения польза/риск.

Анафилактикоидные реакции во время десенсибилизации

У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время процедуры десенсибилизации (например к осиной или пчелиного яда), наблюдались анафилактикоидные реакции. Ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью аллергикам, которых лечат десенсибилизацией, и избегать применения пациентам, которые проходят иммунотерапию ядом. Однако эти реакции можно предупредить, временно прекратив применение ингибитора АПФ в течение меньше 24 часов перед лечением пациентов, требующих применения ингибиторов АПФ и десенсибилизации.

Анафилактикоидные реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности

Редко у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время афереза ЛПНП с сульфатом декстрана, случаются анафилактикоидные реакции, представляющих угрозу жизни. Такие реакции устранялись временной отменой приема ингибиторов АПФ перед каждым плазмаферезом.

Пациенты, которым проводится гемодиализ

Сообщалось о случаях возникновения анафилактикоидных реакций у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время пребывания на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран (например, AN 69®). Таким пациентам следует применять другой тип диализных мембран или назначать другой класс антигипертензивных средств.

Первичный альдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не отвечают на лечение антигипертензивными препаратами, которые действуют путем ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому таким пациентам применять этот препарат не рекомендуется.

Уровни калия

Главным риском лечения тиазидами и тиазидными диуретиками является снижение концентрации калия и гипокалиемии. У пациентов, которые плохо питаются и/или принимают сразу несколько препаратов, у пациентов пожилого возраста, у больных с циррозом печени и асцитом, у пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью следует предотвратить появление гипокалиемии ($<3,4$ ммоль/л). У таких пациентов гипокалиемия увеличивает кардиотоксичность сердечных гликозидов и риск появления аритмий.

Комбинация периндоприла и индапамида не предотвращает начало гипокалиемии, особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. При терапии антигипертензивным препаратом в комбинации с диуретиком следует проводить регулярный контроль уровня калия в плазме крови.

Калийсберегающие препараты, пищевые добавки, содержащие калий, или заменители соли с калием

Одновременное применение периндоприла с калийсберегающими препаратами или пищевыми добавками, содержащими калий, не рекомендуется.

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызвать гиперкалиемию, поскольку они подавляют высвобождение альдостерона. Эффект обычно незначительный у пациентов с нормальной функцией почек. К факторам риска возникновения гиперкалиемии относятся почечная недостаточность или снижение функции почек, возраст более 70 лет, сахарный диабет, интеркуррентные состояния, такие как дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например спиронолактона, эплеренона, триамтерен или амилорид) , пищевых добавок, содержащих калий, или его соли с калием, или других препаратов, вызывающих повышение концентрации калия в сыворотке крови (например гепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол), особенно антагонистов альдостерона или блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Гиперкалиемия может вызвать серьезный, иногда летальный, аритмии. Если одновременное применение периндоприла и любой из вышеупомянутых веществ считается целесообразным, их следует применять с осторожностью, тщательно контролируя уровень калия в плазме крови.

Беременность

Ингибиторы АПФ следует назначать во время беременности. Если во время лечения ингибиторами АПФ пациенты планируют беременность, их следует заменить на альтернативные антигипертензивные средства, которые имеют установленный профиль безопасности для применения беременным. Если подтверждается беременность, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если необходимо, начать альтернативную терапию.

Фоточувствительность

Сообщалось о случаях реакции светочувствительности у пациентов, принимавших тиазидные и тиазидоподобные диуретики. При возникновении таких реакций лечение диуретиками рекомендуется прекратить. Если необходимо повторное применение диуретика, рекомендуется защитить уязвимые участки от солнца или от источников искусственного ультрафиолета.

Почечная недостаточность

При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин) лечение противопоказано. Роксипер не подходит пациентам с клиренсом креатинина <60 мл/мин. Для таких пациентов рекомендуется титрования отдельных доз монокомпонентов.

Для некоторых пациентов с гипертензией без видимых поражений почек при анализы показывают функциональную почечную недостаточность, лечение следует прекратить. Возобновлять лечение нужно и начать с низкой дозы или только с одним компонентом.

Для таких пациентов обычное медицинское наблюдение включать регулярный контроль уровня калия и креатинина после 2 недель лечения, а затем каждые 2 месяца в течение периода терапевтической стабильности. Сообщалось о почечной недостаточности, в основном у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или с основной почечной недостаточностью, включая стеноз почечной артерии.

Препарат обычно не рекомендуют в случае двустороннего стеноза артерий почек или стеноза артерии единственной почки.

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина, особенно 40 мг, отмечали случаи протеинурии (определенной по «тестом полоски»), преимущественно канальцевой по происхождению и в большинстве случаев временной или прерывистой. Протеинурия не говорила об остром или прогрессирующее заболевание почек.

Функция почек и диуретики

Тиазидные и родственные диуретики эффективны при нормальной функции почек или при незначительном ее нарушении (уровень креатинина в плазме крови взрослых <25 мг/л или 220 мкмоль/л).

У пациентов пожилого возраста уровень креатинина в плазме крови следует корректировать относительно возраста, массы тела и пола по формуле Кокрофта:

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

где: возраст выраженный в годах, масса тела - в килограммах, уровень креатинина в плазме крови - в мкмоль на литр. Эта формула подходит для мужчин пожилого возраста. Для женщин результат следует умножить на 0,85.

Гиповолемия, возникающее в начале лечения из-за потери воды и натрия вследствие применения диуретика, может вызвать снижение клубочковой фильтрации. Это может привести к увеличению уровня мочевины и креатинина в плазме крови. У пациентов с нормальной функцией почек такая транзиторная функциональная почечная недостаточность исчезает без каких-либо последствий, но может ухудшить состояние пациентов с уже имеющейся почечной недостаточностью.

Артериальная гипотензия и дефицит воды и электролитов

Существует риск резкого снижения артериального давления у пациентов с дефицитом натрия (особенно у пациентов со стенозом почечных артерий). Поэтому необходимо систематически проверять наличие симптомов дефицита воды и электролитов, которые могут возникнуть при рвоте или диарее.

У таких пациентов необходимо регулярно контролировать уровень электролитов в плазме крови.

При возникновении значительной артериальной гипотензии у пациента может потребоваться внутривенное введение изотонического солевого раствора. Временная артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего приема препарата. После восстановления объема циркулирующей крови и нормализации артериального давления лечение можно начать с более низкой дозы или одним компонентом препарата.

Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (в случае сердечной недостаточности, водного и электролитного дисбаланса)

Значительная стимуляция РААС, особенно при значительной водного и электролитного дисбаланса (строгая диета с ограничением натрия или удлиненное лечение диуретиками), наблюдалась у пациентов, артериальное давление которых сначала было низким, в случаях стеноза почечных артерий, при сердечной недостаточности с застойными явлениями или циррозом с отеком и асцитом.

Таким образом, блокирование этой системы ингибитором АПФ может вызвать, особенно в момент первого применения и в течение первых 2 недель лечения, неожиданное снижение артериального давления и/или повышение уровня креатинина в плазме крови, демонстрируя функциональную почечную недостаточность. Иногда это может выглядеть как острый приступ, хотя и редко,

и с разным периодом приступа.

В таких случаях лечение периндоприлом следует начинать с низкой дозы, и повышать ее постепенно.

Реноваскулярная гипертензия

Лечением реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Однако ингибиторы АПФ могут быть приемлемыми для пациентов с реноваскулярной гипертензией, которые ждут хирургическую коррекцию, или если такая операция невозможна.

Прием периндоприла/индапамида пациентам со стенозом почечных артерий или с подозрением на него следует начать в медицинском учреждении.

Стеноз аортального или митрального клапанов/гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью при лечении пациентов с обструкцией выводного тракта левого желудочка (например стеноз аорты или гипертрофическая кардиомиопатия).

Кашель

При применении ингибиторов АПФ иногда появляется сухой кашель - непродуктивный, стойкий. Он исчезает после прекращения терапии. Кашель, вызванный ингибиторами АПФ, должен рассматриваться как часть дифференциального диагноза кашля. Если назначение ингибитора АПФ все еще считается необходимым, можно рассмотреть вопрос о продлении лечения.

Интерстициальное заболевание легких

Известно о единичных случаях интерстициального заболевания легких при применении некоторых статинов, особенно в случае длительной терапии. К симптомам нарушения относятся одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния (усталость, потеря массы тела и повышение температуры). В случае подозрения на развитие интерстициального заболевания легких применения статинов следует прекратить.

Печеночная недостаточность

Лечение ингибитором АПФ иногда сопровождалось появлением синдрома, который начинался как холестатическая желтуха, прогрессировала к спонтанному некрозу печени и (иногда) смерти. Механизм этого синдрома невыясненным. Пациентам, получающим ингибиторы АПФ на фоне которых

развивается желтуха или отмечается повышение уровня печеночных ферментов, следует прекратить прием ингибитора.

Печеночная энцефалопатия

При ухудшении функции печени тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут вызвать печеночную энцефалопатию. Применение диуретиков следует сразу прекратить после ее появления.

Уровни натрия

Концентрацию натрия в плазме крови необходимо определять перед началом лечения и через равные промежутки времени во время лечения. Все диуретики могут вызывать гипонатриемию, иногда с очень серьезными последствиями. Поскольку уменьшение концентрации натрия в плазме крови вначале может быть бессимптомным, необходим регулярный контроль. У пациентов пожилого возраста и больных с циррозом печени определение концентрации натрия в плазме крови нужно осуществлять чаще.

Гипонатриемия с гиповолемией может быть причиной дегидратации и ортостатической гипотензии. Сопутствующая потеря хлорид-ионов может привести к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу: частота и степень этого эффекта незначительны.

Удлинение интервала QT

Пациенты с удлиненным интервалом QT также имеют определенный риск, независимо от причины удлинения интервала (врожденное или ятрогенное). Гипокалиемия, так же как и брадикардия, действует как фактор, способствующий развитию опасных аритмий, в частности полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», иногда с летальным исходом.

Во всех случаях у таких больных нужно чаще контролировать уровень калия в плазме крови. Первое измерение концентрации калия в плазме крови следует провести в течение первой недели после начала лечения.

При обнаружении низких уровней калия следует провести корректировку дозы.

Уровни кальция

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение кальция с мочой и вызывать незначительное транзиторное увеличение концентрации кальция в плазме крови. Стойкая гиперкальциемия может быть обусловлена наличием гиперпаратиреоза. Поэтому лечение диуретиком следует прекратить до проверки функции паращитовидных желез.

Мочевая кислота

У пациентов с гиперурикемией могут наблюдаться приступы подагры.

Пациенты пожилого возраста

Перед началом лечения следует контролировать функцию почек и уровень калия. Начальную дозу корректируют в соответствии с показателями артериального давления, особенно при дефиците воды и электролитов, во избежание гипотензии.

Пациенты с атеросклерозом

Риск артериальной гипотензии существует у всех пациентов, но особое внимание следует уделять пациентам с ишемической болезнью сердца или недостаточностью мозгового кровообращения, начиная лечение с низкой дозы.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (спонтанная тенденция к повышению уровня калия) лечение следует начинать под наблюдением врача с пониженной начальной дозой.

Пациентам с сахарным диабетом, принимающих пероральные противодиабетические средства или инсулин, необходимо тщательно контролировать уровень гликемии во время первых месяцев лечения ингибитором АПФ.

Некоторые данные свидетельствуют, что статины как класс повышают уровень глюкозы в крови, а у некоторых пациентов с высоким риском развития диабета могут вызвать, когда целесообразно проводить формальный уход за диабетом. Однако этот риск перевешивается уменьшением риска сердечно-сосудистых заболеваний при применении статинов, поэтому он не должен становиться основанием для прекращения лечения статинами. У пациентов с риском диабета (глюкоза натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², повышение уровня триглицеридов, гипертензия) следует проверять как химические, так и биохимические показатели в соответствии с национальными установками.

В исследовании JUPITER общая частота сахарного диабета достигала 2,8% в группе розувастатина и 2,3% в группе плацебо, в частности у пациентов с уровнем глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Глюкоза в крови

У больных сахарным диабетом важно контролировать уровень глюкозы в крови, в частности при гипокалиемии.

Сердечная недостаточность/тяжелая сердечная недостаточность

Пациентам с тяжелой сердечной недостаточностью (класс IV) или пациентам с инсулинозависимым сахарным диабетом (спонтанная тенденция к повышению уровня калия) лечение следует начинать под контролем с пониженной начальной дозой. Пациентам с гипертензией и сердечной недостаточностью не следует прекращать лечение бета-блокаторами: ингибитор АПФ следует добавить к бета-блокатору.

Этнические особенности

Так же, как и с другими ингибиторами АПФ, периндоприл вероятно менее эффективно снижает артериальное давление у темнокожих пациентов по сравнению с другими, что, возможно, объясняется низким уровнем ренина в крови этих пациентов.

Фармакокинетические исследования демонстрируют повышение влияния розувастатина на пациентов - представителей народов Азии по сравнению с пациентами - представителями народов Кавказа.

Хирургия/анестезия

Ингибиторы АПФ могут вызывать гипотензию при анестезии, особенно когда анестетик вводимого является препаратом с гипотензивным потенциалом.

Таким образом, рекомендуется, чтобы лечение ингибиторами АПФ пролонгированного действия, такими как периндоприл, было приостановлено по возможности за день до хирургического вмешательства.

Спортсмены

Спортсменам следует учитывать, что это лекарственное средство содержит активное вещество индапамид, что может вызвать положительную реакцию при проведении допинг-контроля.

Острая миопия и вторичная глаукома

Сульфаниламиды или производные сульфонамида, лекарственные средства, могут вызвать идиосинкратическую реакцию, что приводит к транзиторной миопии и к острой закрытоугольной глаукоме. Нелеченная острая глаукома может привести к постоянной потере зрения. Первичным лечением является прекращение приема препаратов можно быстрее. Если внутриглазное давление

остаётся неконтролируемым, может потребоваться быстрое медицинское или хирургическое лечение. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать в себя анамнез аллергии на сульфонамид или пенициллин.

Влияние на скелетную мускулатуру

Поражение скелетной мускулатуры, например миалгия, миопатия, редко - рабдомиолиз, наблюдались у пациентов при применении розувастатина во всех дозировках, особенно при дозах более 20 мг. При применении эзетимиба в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы очень редко сообщалось о случаях развития рабдомиолиза. Нельзя исключать возможности фармакодинамического взаимодействия, а потому такую комбинацию следует применять с осторожностью.

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, случаи рабдомиолиза, связанные с применением розувастатина, в постмаркетинговый период случались чаще при дозе 40 мг.

Определение уровня КФК (УК)

Уровни УК не следует измерять после значительных физических нагрузок или при наличии возможных альтернативных причин повышения УК, могут мешать интерпретации результатов. Если начальные уровни УК значительно повышены ($> 5 \times \text{ВМН}$ [верхней границы нормы]), в течение 5-7 дней необходимо сделать дополнительный подтверждающий анализ. Если результат повторного анализа подтверждает начальный уровень $\text{КФК} > 5 \times \text{ВМН}$, начинать лечение не следует.

Перед лечением

Розувастатин, как и остальные ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы, следует с осторожностью назначать пациентам с факторами, способствующими развитию миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных мышечных заболеваний;
- наличие в анамнезе миотоксичности, вызванной другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или фибратами;
- злоупотребление алкоголем;
- возраст > 70 лет;
- ситуации, которые могут привести к повышению уровня препарата в плазме крови

- одновременное применение фибратов.

У таких пациентов нужно сравнить риск и возможную пользу при применении лекарственного средства также рекомендован клинический мониторинг. Не следует начинать лечение в случае значительно повышенных начальных уровней УК ($>5 \times \text{ВМН}$).

В период лечения

Пациентов следует предупредить о необходимости немедленно сообщать о необъяснимой мышечная боль, мышечную слабость или судороги, особенно если они сопровождаются недомоганием или повышением температуры. У таких пациентов следует определить уровни УК. Следует прекратить лечение, если уровень КФК значительно повышены ($> 5 \times \text{ВГН}$) или если мышечные симптомы тяжелые и вызывают дискомфорт в повседневной жизни (даже если уровни УК $\leq 5 \times \text{ВМН}$). Если симптомы проходят и уровень УК возвращается к норме, розувастатин или альтернативный ингибитор ГМГ-КоА можно попробовать применить снова, но в минимальных дозах и под тщательным наблюдением. Регулярный контроль уровня УК у пациентов без вышеуказанных симптомов не нужен. Очень редко наблюдали случаи иммуноопосредованных некротической миопатии (ИОНМ) во время и после применения статинов, в частности розувастатина. ИОНМ характеризуется слабостью проксимальных мышц и повышением уровня КФК в сыворотке крови, которые не исчезают даже после прекращения приема статинов.

В клинических исследованиях у небольшого количества пациентов, получавших розувастатин и сопутствующие препараты, усиленного воздействия на скелетную мускулатуру не отмечали. Однако повышенная частота случаев миозита и миопатии наблюдалась у пациентов, применяющих другие ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы с производными фиброевой кислоты, в том числе гемфиброзилом, циклоспорином, никотиновой кислотой, азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеазы и макролидные антибиотики. Гемфиброзил повышает риск развития миопатии при одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, поэтому розувастатин не рекомендуется применять в сочетании с гемфиброзилом. Благоприятное влияние дальнейших изменений уровня липидов при одновременном применении розувастатина с фибратами или ниацином нужно сравнить с потенциальными рисками при применении такой комбинации. Одновременное применение розувастатина в дозе 30 или 40 мг и фибратов противопоказано.

Розувастатин не следует применять пациентам с острыми, серьезными состояниями, способствующих развитию миопатии или повышают риск развития

почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (такими как сепсис, гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения; неконтролируемые судороги).

Роксипер не следует применять одновременно с системным применением фузидиевая кислота или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидиевой кислотой. Для пациентов, для которых применение системной фузидиевой кислоты считается необходимым, лечение статинами следует прекратить на весь период терапии фузидиевой кислотой. Были сообщения о случаях рабдомиолиза (включая летальные исходы) у пациентов, получавших фузидиевую кислоту и статины в комбинации. Пациент должен немедленно обратиться к врачу, если он испытывает такие симптомы, как мышечная слабость, боль или вялость.

Терапия статинами может быть повторно проведена через 7 дней после приема последней дозы фузидиевая кислота.

В исключительных случаях, когда необходимо длительное системное применение фузидиевая кислота, например, для лечения тяжелых инфекций, одновременное применение розувастатина и фузидиевой кислоты возможно только под контролем.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС)

Имеются сообщения о том, что одновременный прием ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск возникновения гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС путем одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется.

Если лечение с одновременным применением двух блокаторов РААС считается абсолютно необходимым, оно может происходить только под наблюдением специалиста и при условии тщательного мониторинга функции почек, уровня электролитов и артериального давления. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

Ингибиторы протеазы

Повышенная системная экспозиция розувастатина наблюдалась у лиц, принимавших розувастатин сопутствующее с различными ингибиторами

протеазы в сочетании с ритонавиром. Следует оценить как польза от снижения уровня липидов с помощью розувастатина у пациентов с ВИЧ, которые получают ингибиторы протеазы, так и возможность повышения концентраций розувастатина в плазме крови в начале терапии и при повышении дозы розувастатина у пациентов, получающих ингибиторы протеазы. Одновременное применение лекарственного средства с ингибиторами протеазы не рекомендуется, если доза розувастатина не скорректирована).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Роксипер не влияет на способность управлять автотранспортом или другими механизмами, но отдельные реакции, связанные с низким артериальным давлением, могут возникать в некоторых пациентов, в частности в начале лечения или при применении комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Также следует отметить, что во время лечения может возникнуть головокружение, поэтому способность управлять автотранспортом или другими механизмами может быть ухудшена.

Применение в период беременности или кормления грудью

Роксипер противопоказан при беременности и в период кормления грудью.

Беременность

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется во время первого триместра беременности. Применение ингибиторов АПФ противопоказано при II и III триместра беременности.

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенного воздействия при применении ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности не убедительны, однако некоторый рост риска не исключено. За исключением случаев, когда продолжение терапии ингибиторами АПФ считается необходимым, пациенткам, планирующим беременность, следует назначить альтернативную антигипертензивную терапию с установленным профилем безопасности по применению в период беременности.

Если диагностирована беременность, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативное лечение. Влияние терапии ингибиторами АПФ во время II и III триместра вызывается фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). Если ингибиторы АПФ применяли с II триместра

беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование для проверки функции почек и состояния костей черепа. Новорожденных, чьи матери применяли ингибиторы АПФ, следует тщательно проверять на наличие гипотензии.

Количество данных (менее 300 случаев беременности) по применению индапамида при беременности ограничено. Длительное воздействие тиазида на III триместре беременности может снизить объем материнской плазмы и утероплацентный поток крови, что может привести к фетоплацентной ишемии и задержки роста.

Исследования на животных не свидетельствуют о прямой или косвенный вредные эффекты по репродуктивной токсичности.

В качестве меры пресечения, желательно избегать применения индапамида при беременности.

Женщины репродуктивного возраста должны применять соответствующие средства контрацепции.

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина важны для развития плода, потенциальный риск от угнетения ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от лечения в период беременности. Если пациентка забеременеет во время применения препарата, лечение следует немедленно прекратить.

Период кормления грудью

Роксипер противопоказан в период кормления грудью.

Из-за отсутствия доступной информации по применению периндоприла, он не рекомендован в период кормления грудью. В период кормления грудью желательно применять альтернативное лечение с лучше установленным профилем безопасности, особенно новорожденного или недоношенного ребенка.

Недостаточно информации о выделении индапамида/метаболитов с молоком человека. Может возникнуть повышенная чувствительность к лекарственным средствам, производным сульфонида и гипокалиемия. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Индапамид относится к тиазидных диуретиков, которые в период кормления грудью подавляют выделение молока. Индапамид противопоказан во время кормления грудью.

Розувастатин выделяется в молоко крыс. Нет данных о выделении препарата в грудное молоко.

Фертильность

Исследования репродуктивной токсичности не показали влияния на фертильность у самок и самцов крыс. Влияние на фертильность человека отсутствует.

Способ применения и дозы

Применять перорально.

Рекомендуемая доза - 1 таблетка в сутки, желательно утром перед приемом пищи.

Комбинация фиксированных доз неприемлема для начальной терапии.

Перед переходом к применению лекарственного средства Роксипер, следует проводить контроль состояния пациентов, принимающих одновременно те же стабильные дозы монокомпонентов. Дозу Роксипер следует определять на основе доз отдельных компонентов к переходу на комбинацию.

Если изменение дозировки необходима для любого активного вещества фиксированной комбинации по любой причине (например, диагностировано сопутствующее заболевание, изменение состояния пациента или взаимодействие препаратов), следует повторно применить отдельные компоненты для определения дозы.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста креатинин в плазме крови следует скорректировать в соответствии возраста, веса и пола. Пациентам пожилого возраста назначать терапию после проверки функции почек и артериального давления.

Нарушение функции почек

Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) лечение противопоказано. Роксипер не подходит пациентам с клиренсом креатинина <60 мл/мин. Для этих пациентов рекомендуется титрования отдельных доз монокомпонентов.

Для пациентов с клиренсом креатинина ≥ 60 мл/мин требуется коррекция дозы.

Обычный медицинский осмотр включает тщательный контроль уровня креатинина и калия.

Нарушение функции печени

При тяжелой печеночной недостаточности лечение противопоказано. Роксипер противопоказан пациентам с заболеванием печени в активной форме.

Для пациентов с умеренной печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

У пациентов с нарушением функции печени с показателями 7 и меньше по классификации Чайлд-Пью повышение экспозиции розувастатина не наблюдалось. Однако повышенная системная экспозиция наблюдалась у пациентов с показателями 8 и 9 по классификации Чайлд-Пью. Таким пациентам следует проводить исследование функции почек. Нет данных о пациентах с показателями выше 9 по классификации Чайлд-Пью.

Этнические особенности

Повышенная системная экспозиция наблюдалась у пациентов - представителей народов Азии.

Генетические полиморфизмы

Известны определенные типы генетических полиморфизмов, которые могут вызывать повышенную экспозицию розувастатина. Пациентам, имеющим какие-либо из этих специфических типов полиморфизмов, рекомендуется назначать меньшую дозу розувастатина.

Сопутствующая терапия

Розувастатин является субстратом для различных транспортных белков (например, OATP1B1 и BCRP). Риск миопатии (включая рабдомиолиз) повышается при одновременном приеме розувастатина с определенными лекарственными средствами, способными увеличивать концентрации розувастатина в плазме крови через взаимодействие с транспортными белками (например, с циклоспорином и некоторыми ингибиторами протеазы, включая комбинации ритонавира с атазанавиром, лопинавира и/или типранавиром). По возможности следует рассмотреть альтернативное лечение и, если необходимо, временно прекратить лечение розувастатином. В ситуациях, когда одновременного приема этих лекарственных средств вместе с розувастатином избежать невозможно, нужно взвешивать все преимущества и риски сопутствующего лечения и тщательно подбирать дозу розувастатина.

Дети

Роксипер не следует применять детям и подросткам, поскольку эффективность и переносимость лекарственного средства для детей и подростков не установлены.

Передозировка

Симптомы

Наиболее вероятной побочной реакцией при передозировке является гипотензия, иногда связана с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанность сознания, олигурией, которая может прогрессировать до анурии (через гиповолемию). Могут возникнуть нарушения водно-солевого баланса (низкие уровни натрия и калия).

Лечение

Нет специального лечения в случае передозировки. Следует проводить симптоматическое лечение и принимать необходимые поддерживающие мероприятия. Рекомендуются промывание желудка и/или прием активированного угля, восстановление баланса жидкости и электролитов в медицинском учреждении. Если развивается выраженная гипотензия, пациента следует поместить в положение лежа на спине с опущенной головой. При необходимости можно внутривенно ввести солевой раствор или применить любой другой метод увеличения объема циркулирующей крови. Необходимо контролировать функцию печени и уровень КФК.

Периндоприлат - активную форму периндоприла - можно вывести с помощью диализа, но для вывода розувастатина гемодиализ вероятно, не будет пользы.

Побочные реакции

Профиль безопасности периндоприла соответствует профилю безопасности ингибиторов АПФ.

Наиболее частые побочные реакции, которые наблюдались при применении:

- периндоприла: головокружение, головная боль, парестезии, вертиго, нарушение зрения, звон в ушах, артериальная гипотензия, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, извращение вкуса (дисгевзия), диспепсия, тошнота, рвота, зуд, кожные высыпания, судороги мышц, астения.
- индапамида: реакции гиперчувствительности, в основном дерматологические, у пациентов, склонных к аллергическим и астматическим реакциям и макулопапулезная сыпь.

Побочные реакции классифицированы по частоте: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); неизвестно (единичные сообщения).

Система органов	Побочные реакции	Частота		
		Периндоприл	Индапамид	Розувастатин
Инфекции и инвазии	Ринит	Очень редко		
Со стороны системы крови и лимфатической системы	Эозинофилия	Неизвестна		
	Агранулоцитоз	Очень редко	Очень редко	
	Апластическая анемия		Очень редко	
	Панцитопения	Очень редко		
	Лейкопения	Очень редко	Очень редко	
	Нейтропения	Очень редко		
	Гемолитическая анемия	Очень редко	Очень редко	
	Тромбоцитопения	Очень редко	Очень редко	Редко
Со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности (преимущественно дерматологические, у пациентов склонных к аллергическим и астматическим реакциям и макулопапулезная сыпаний)		Часто	Редко
Со стороны эндокринной системы	Сахарный диабет			Часто
Нарушение метаболизма и расстройства питания	Гипокалиемия	Нечасто		
	Гиперкалиемия, обратная при отмене	Нечасто		
	Гипонатриемия	Нечасто	Неизвестна	
	Гипонатриемия		Очень редко	

Потеря калия при гипокалиемии, особенно серьезная, у некоторых пациентов с высоким риском		Нечасто		
Психические расстройства	Расстройства настроения и сна	Нечасто		
	Расстройства сна	Нечасто		Неизвестна
	Спутанность сознания	Очень редко		
	Депрессия			Неизвестна
Со стороны нервной системы	Головокружение	Часто		Часто
	Головная боль	Часто	Редко	Часто
	Парестезия	Часто	Редко	
	Извращение вкуса	Часто		
	Сонливость	Нечасто		
	Обморок	Нечасто	Неизвестна	
	Периферическая нейропатия			Неизвестна
	Полиневрит			Очень редко
	Потеря памяти			Очень редко
	Инсульт, возможно вторичный по чрезмерной гипотензии у пациентов с высоким риском	Очень редко		
	Возникновение печеночной энцефалопатии при печеночной недостаточности		Неизвестна	
Со стороны органов зрения	Ухудшение зрения	Часто	Неизвестна	

Миопия		Неизвестна		
Размытое зрение		Неизвестна		
Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата	Вертиго	Часто	Редко	
	Звон в ушах	Часто		
Со стороны сердца	Учащенное сердцебиение	Нечасто		
	Тахикардия	Нечасто		
	Стенокардия	Очень редко		
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, артериальную фибрилляции)	Очень редко	Очень редко	
	Инфаркт миокарда, возможно после чрезмерной гипотензии у пациентов с высоким риском	Очень редко		
Со стороны сосудов	Гипотензия (и эффекты, связанные с гипотонией)	Часто	Очень редко	
	Васкулит	Нечасто		
	Феномен Рейно	Неизвестна		
Со стороны дыхания, грудной клетки и средостения	Кашель	Часто		Неизвестна
	Задышка	Часто		Неизвестна
	Бронхоспазм	Нечасто		
	Эозинофильная пневмония	Очень редко		
Со стороны пищеварительного тракта	Боль в животе	Часто		Часто
	Запор	Часто	Редко	Часто
	Диарея	Очень редко		Редко
	Диспепсия	Часто		

Тошнота	Часто	Редко	Часто	
Рвота	Часто	Нечасто		
Сухость во рту	Нечасто	Редко		
Панкреатит	Очень редко	Очень редко	Редко	
Со стороны пищеварительной системы	Гепатит	Очень редко	Неизвестна	Очень редко
	Нарушение функции печени		Очень редко	
	Желтуха			Очень редко
Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Зуд	Часто		Нечасто
	Сыпь	Часто		
	Макуло-папулезная сыпь		Часто	
	Крапивница	Нечасто	Очень редко	Нечасто
	Ангioneвротический отек	Нечасто	Очень редко	
	Пурпура		Нечасто	
	Гипергидроз	Нечасто		
	Реакция фоточувствительности	Нечасто	Неизвестна	
	Пемфигоид	Нечасто		
	Ухудшение псориаза	Редко		
	Мультиформная эритема	Очень редко		
	Токсический эпидермальный некролиз		Очень редко	
	Синдром Стивенса-Джонсона		Очень редко	
Со стороны костно- мышечной системы и соединительной ткани	Судороги мышц	Часто		
	Осложнения уже имеющегося острого диссеминированного красной волчанки		Неизвестна	
	Артралгия	Нечасто		Очень редко

Миалгия	Нечасто		Часто	
Миопатия (включая миозит)			Редко	
Рабдомиолиз			Редко	
Повреждения сухожилий, иногда осложненные разрывом			Неизвестна	
Иммуноопосредованных некротическая миопатия			Неизвестна	
Со стороны мочевыделительной системы	Почечная недостаточность	Нечасто		
	Острая почечная недостаточность	Очень редко	Очень редко	
	Гематурия			Очень редко
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто		
	Гинекомастия			Очень редко
Общие реакции и нарушения в месте введения	Астения	Часто		Неизвестна
	Боль в груди	Нечасто		Часто
	Недомогание	Нечасто		
	Периферические отеки	Нечасто		
	Пирексия	Нечасто		Неизвестна
	Усталость		Редко	
Исследования	Повышение уровня мочевины в плазме крови	Нечасто		
	Повышение уровня креатинина в плазме крови	Нечасто		
	Повышение уровня билирубина в плазме крови	Редко		
	Повышение уровня ферментов печени	Редко	Неизвестна	Редко

Снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов	Очень редко			
Повышение уровня глюкозы в плазме крови		Неизвестна	Часто	
Повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови		Неизвестна		
Удлинение интервала QT на ЭКГ		Неизвестна		
Травмы, отравления и осложнения после процедур	Слабость	Нечасто		

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, частота развития побочных реакций имеет тенденцию к дозозависимости.

Дополнительная информация относительно розувастатина

У пациентов, получавших розувастатин, наблюдались случаи протеинурии, преимущественно канальцевого происхождения (определенной по «тестом полоски»). Изменения содержания белка в моче от отсутствия или следов к «++» или более зарегистрированы через некоторое время у <1% пациентов, получавших дозы 10 мг и 20 мг и примерно у 3% пациентов - при применении дозы 40 мг. Незначительное увеличение частоты случаев повышения белка в моче от отсутствия или следов к «+» наблюдалось при применении дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшалась или исчезала спонтанно при продолжении применения препарата. Обзор данных клинических исследований и пострегистрационных применения пока не обнаружил причинно-следственной связи между протеинурией и острой или прогрессирующей болезнью почек.

У пациентов, лечившихся розувастатином, наблюдалась гематурия, данные клинических исследований указывают на то, что частота ее появления низкая.

Влияние на скелетную мускулатуру

Со стороны скелетной мускулатуры, такие как миалгия, миопатия (в том числе миозит), и редко - рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее, наблюдались при применении любых доз розувастатина, особенно при применении доз >20 мг. О редких случаях рабдомиолиза, иногда были ассоциированы с почечной недостаточностью, было сообщено при применении розувастатина, а также других статинов.

У пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое увеличение уровней УК; в большинстве случаев явление было слабым, асимптомно и временным. Если уровни УК повышенные ($> 5 \times \text{ВГН}$), лечение следует прекратить.

Влияние на печень

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у небольшого количества пациентов, принимавших розувастатин, наблюдалось дозозависимое повышение уровня трансаминаз; в большинстве случаев явление было слабым, асимптомно и временным.

При приеме некоторых статинов наблюдали такие побочные реакции:

- половая дисфункция;
- отдельные случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии.

Дети

Повышение КК $> 10 \times \text{ВГН}$ и мышечные симптомы после физических упражнений или чрезмерной физической активности в течение 52-недельного клинического испытания наблюдались чаще у детей и подростков по сравнению со взрослыми. Однако профиль безопасности розувастатина для детей, подростков и взрослых подобный.

Отчет о подозреваемых побочных реакции.

Отчет о предполагаемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет вести непрерывное наблюдение баланса «польза/риск» лекарственного средства. Специалисты в области здравоохранения обязаны подавать информацию о любых предполагаемых побочных реакциях с помощью национальной системы отчетности.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от действия света. Препарат не требует специальных температурных условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место/ KRKA, d.d., Novo mesto.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения/ Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).