

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «01» ноября 2018 г.
№ N017680, N017682, 017685, N017686,
от «02» ноября 2018 г. N017748

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Липертанс®**

Торговое название

Липертанс®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг/5 мг/5 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг/5 мг/5 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг/10 мг/5 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг/10 мг/10 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг/10 мг/10 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество -

Таблетки 10 мг/5 мг/5 мг: 10,82 мг аторвастатина кальция тригидрата, что эквивалентно 10 мг аторвастатина, 5 мг периндоприла аргинина, что соответствует 3,40 мг периндоприла, и 6,94 мг амлодипина бесилата, что соответствует 5 мг амлодипина

Таблетки 20 мг/5 мг/5 мг: 21,64 мг аторвастатина кальция тригидрата, что эквивалентно 20 мг аторвастатина, 5 мг периндоприла аргинина, что соответствует 3,40 мг периндоприла, и 6,94 мг амлодипина бесилата, что соответствует 5 мг амлодипина

Таблетки 20 мг/10 мг/5 мг: 21,64 мг аторвастатина кальция тригидрата, что эквивалентно 20 мг аторвастатина, 10 мг периндоприла аргинина, что соответствует 6,79 мг периндоприла, и 6,94 мг амлодипина бесилата, что соответствует 5 мг амлодипина

Таблетки 20 мг/10 мг/10 мг: 21,64 мг аторвастатина кальция тригидрата, что эквивалентно 20 мг аторвастатина, 10 мг периндоприла аргинина, что

соответствует 6,79 мг периндоприла, и 13,87 мг амлодипина бесилата, что соответствует 10 мг амлодипина

Таблетки 40 мг/10 мг/10 мг: 43,28 мг аторвастатина кальция тригидрата, что эквивалентно 40 мг аторвастатина, 10 мг периндоприла аргинина, что соответствует 6,79 мг периндоприла, и 13,87 мг амлодипина бесилата, что соответствует 10 мг амлодипина

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, карбонат кальция (E170), гидроксипропилцеллюлоза (E463), натрия крахмалгликолат (тип А), микрокристаллическая целлюлоза (E460), мальтодекстрин, магния стеарат (E572)

состав пленочной оболочки: глицерин (E422), гипромеллоза (E464), макрогол 6000, магния стеарат (E572), титана диоксид (E171), оксид железа желтый (E172)

Описание

Липертанс[®] 10/5/5 мг: таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с гравировкой «1» на одной стороне таблетки и «☞» на другой стороне (для дозировки 10/5/5 мг);

Липертанс[®] 20/5/5 мг: таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с гравировкой «2» на одной стороне таблетки и «☞» на другой стороне (для дозировки 20/5/5 мг);

Липертанс[®] 20/10/5 мг: таблетки квадратной формы, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с гравировкой «3» на одной стороне таблетки и «☞» на другой стороне (для дозировки 20/10/5 мг);

Липертанс[®] 20/10/10 мг: таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с гравировкой «4» на одной стороне таблетки и «☞» на другой стороне (для дозировки 20/10/10 мг);

Липертанс[®] 40/10/10 мг: таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне таблетки и «☞» на другой стороне (для дозировки 40/10/10 мг)

Фармакотерапевтическая группа

Сердечно-сосудистая система. Липид-модифицирующие препараты. Гиполипидемические средства, комбинации. Ингибиторы ГМК Коаредуктазы, прочие комбинации. Аторвастатина, амлодипин и периндоприл
Код АТХ: C10BX11

Фармакологические свойства

В исследовании межлекарственного взаимодействия с участием здоровых испытуемых совместное применение 40 мг аторвастатина, 10 мг периндоприла аргинина и 10 мг амлодипина привело к повышению АУС аторвастатина на 23%, что не является клинически значимым. Максимальная

концентрация периндоприла повысилась примерно на 19%, но фармакокинетические показатели периндоприлата, активного метаболита, не изменились. Скорость и степень всасывания амлодипина при сочетанном применении с аторвастатином и периндоприлом существенно не отличались от скорости и степени всасывания амлодипина при применении в качестве монотерапии.

Аторвастатин

Всасывание

Аторвастатин быстро всасывается после перорального приема; максимальные концентрации в плазме (C_{max}) достигаются через 1-2 часа. Степень всасывания повышается пропорционально дозе аторвастатина. После перорального приема таблеток аторвастатина, покрытых пленочной оболочкой, биодоступность препарата составляет от 95% до 99% по сравнению с раствором для перорального приема. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет приблизительно 12%, а системная доступность в отношении ингибирования гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы составляет приблизительно 30%. Низкая системная доступность обусловлена пресистемным клиренсом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или пресистемным метаболизмом в печени.

Распределение

Средний объем распределения аторвастатина составляет приблизительно 381 л. Связывание аторвастатина с белками плазмы составляет $\geq 98\%$.

Биопреобразование

Аторвастатин метаболизируется при участии изофермента P450 3A4 цитохрома до орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. Кроме других путей, эти продукты далее метаболизируются путем глюкуронирования. In vitro орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие в отношении гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы, эквивалентное действию аторвастатина. Ингибирующий эффект в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов.

Выведение

Аторвастатин выводится главным образом с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма. Однако аторвастатин, очевидно, не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции. У человека средний период полувыведения аторвастатина из плазмы составляет приблизительно 14 часов. Благодаря наличию активных метаболитов ингибирующая активность в отношении ГМГ-КоА-редуктазы сохраняется около 20–30 часов.

Особые категории пациентов

Люди пожилого возраста: у пожилых людей плазменные концентрации аторвастатина и его активных метаболитов выше, чем у взрослых пациентов молодого возраста, тогда как показатели липидного обмена сравнимы с показателями в популяциях более молодых пациентов.

Пол: концентрации аторвастатина и его активных метаболитов у женщин и мужчин различны (у женщин значения C_{max} приблизительно на 20% выше, а AUC приблизительно на 10% ниже). Эти различия не имеют клинического значения; в результате клинически значимые различия в показателях липидного обмена у мужчин и женщин отсутствуют.

Почечная недостаточность: заболевания почек не влияют на плазменные концентрации аторвастатина и его активных метаболитов или его влияние на показатели липидного обмена.

Печеночная недостаточность: у пациентов с хронической алкогольной болезнью печени (класс В по Чайлд-Пью) концентрации аторвастатина значительно повышены (C_{max} приблизительно в 16 раз, AUC приблизительно в 11 раз выше нормы).

Полиморфизм: SLC1B1 Печеночный захват всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая аторвастатин, происходит с участием транспортного белка OATP1B1. У пациентов с полиморфизмом SLCO1B1 существует риск повышенного воздействия аторвастатина, что может привести к повышенному риску развития рабдомиолиза. Полиморфизм в гене, кодирующем OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC), ассоциируется с повышением действия аторвастатина в 2,4 раза (AUC) по сравнению с действием у лиц, не имеющих этого варианта генотипа (с.521TT). У этих пациентов также возможно генетическое нарушение печеночного захвата аторвастатина. Возможные последствия в отношении эффективности неизвестны.

Периндоприл

Всасывание

При приеме внутрь всасывание периндоприла происходит быстро, максимальная концентрация достигается в течение 1 часа. Период полураспада периндоприла в плазме составляет 1 час.

Биопреобразование

Периндоприл является пролекарством. Двадцать семь процентов принимаемой дозы периндоприла поступает в кровоток в виде активного метаболита, периндоприлата. Кроме активного периндоприлата, в организме образуется еще пять неактивных метаболитов. Пиковая концентрация периндоприлата в плазме достигается через 3-4 часа после приема препарата. Прием пищи снижает превращение периндоприла в периндоприлат, а, следовательно, и его биологическую доступность, поэтому периндоприла аргинин рекомендуется принимать перорально один раз в сутки, утром до еды.

Линейность:

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

Распределение:

объем распределения несвязанного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы составляет 20% и происходит в основном с ангиотензинпревращающим ферментом, но зависит от концентрации препарата.

Выведение

Периндоприлат выделяется с мочой, окончательный период полувыведения его свободной фракции составляет около 17 часов, что позволяет достичь состояния равновесия за 4 дня.

Особые категории пациентов

Люди пожилого возраста: выведение периндоприлата замедляется у пожилых пациентов, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью.

Пациенты с почечной недостаточностью: подбор дозы пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется проводить с учетом степени нарушения почечной функции (клиренс креатинина).

При диализе клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Пациенты с циррозом печени. Кинетика периндоприла изменяется у пациентов с циррозом печени: печеночный клиренс исходной молекулы снижается наполовину. Однако количество образующегося периндоприлата не снижается, поэтому коррекции дозы не требуется.

Амлодипин:

Всасывание

При пероральном приеме терапевтических доз амлодипин всасывается хорошо; пиковый уровень содержания в крови достигается через 6-12 часов после приема дозы. По оценкам, абсолютная биологическая доступность составляет 64-80%. Биологическая доступность амлодипина не зависит от приема пищи.

Распределение

Объем распределения составляет приблизительно 21 л/кг. Исследования *in vitro* показали, что приблизительно 97,5% циркулирующего амлодипина связывается с белками крови.

Биопреобразование, выведение

Конечный период полувыведения из плазмы составляет примерно 35-50 часов и соответствует приему одной дозы в день. Амлодипин интенсивно метаболизируется печенью в неактивные метаболиты; 10% исходного соединения и 60% метаболитов выводятся с мочой.

Особые категории пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью: по поводу назначения амлодипина пациентам с печеночной недостаточностью отсутствует

достаточное количество клинических данных. У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижен, что приводит к увеличению периода полувыведения и повышению AUC приблизительно на 40-60%.

Пожилые люди: время до достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме сходно у пожилых и более молодых пациентов. У пожилых пациентов очищение крови от амлодипина имеет тенденцию к снижению, что приводит к повышению AUC и удлинению периода полувыведения. Повышение AUC и удлинение периода полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью оказались соответствующими ожиданиям для исследуемой возрастной группы пациентов.

Фармакодинамика

Механизм действия

Аторвастатин

Аторвастатин является избирательным конкурентным ингибитором гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы, скорость-лимитирующим ферментом, отвечающим за превращение 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермента А в мевалонат, прекурсор стерина, в том числе холестерина. Триглицериды и холестерин в печени встроены в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и высвобождаются в плазму для доставки в периферические ткани. Из ЛПОНП образуется липопротеин низкой плотности (ЛПНП) и катаболизируется в основном через рецептор с высокой аффинностью к ЛПНП (рецептор ЛПНП).

Периндоприл

Периндоприл — это ингибитор фермента, который превращает ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензинпревращающий фермент, АПФ). Превращающий фермент, или киназа, — это экзопептидаза, которая катализирует превращение ангиотензина I в сосудосуживающий ангиотензин II, а также вызывает превращение сосудорасширяющего брадикинина в неактивный гептапептид. Ингибирование АПФ приводит к снижению уровня ангиотензина II в плазме, что вызывает повышение активности ренина в плазме (за счет ингибирования негативной обратной связи высвобождения ренина) и снижение секреции альдостерона. Так как АПФ вызывает инактивацию брадикинина, ингибирование АПФ также приводит к повышению активности циркулирующей и локальной калликреин-кининовой системы (а также к активации системы простагландинов). Возможно, что данный механизм имеет значение в гипотензивном воздействии ингибиторов АПФ и частично ответственен за некоторые из их побочных эффектов (кашель).

Периндоприл действует через активный метаболит, периндоприлат. Другие метаболиты не продемонстрировали ингибирования активности АПФ *in vitro*.

Амлодипин

Амлодипин представляет собой ингибитор поступления ионов кальция через мембраны, принадлежащий к группе дигидропиридина (блокатор медленных каналов или антагонист ионов кальция) и ингибирующий трансмембранный ток ионов кальция в сердечную мышцу и гладкую мускулатуру сосудов.

Фармакодинамический эффект

Аторвастатин

Аторвастатин понижает концентрацию холестерина в плазме и концентрацию липопротеинов в сыворотке путем угнетения гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы и последующего биосинтеза холестерина в печени, а также повышает число печеночных рецепторов ЛПНП на поверхности клетки для усиленного захвата и катаболизма ЛПНП.

Аторвастатин снижает выработку ЛПНП и число частиц ЛПНП. Аторвастатин вызывает значительное и постоянное повышение активности рецепторов ЛПНП, а также благоприятное изменение качества циркулирующих частиц ЛПНП. Аторвастатин эффективно снижает холестерин ЛПНП у пациентов с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией — популяции, которая обычно не отвечает на лечение гиполипидемическими препаратами.

Периндоприл

Гипертензия

Периндоприл действует при всех степенях гипертензии: легкой, умеренной и тяжелой; наблюдается снижение систолического и диастолического артериального давления в положении лежа на спине и стоя.

Периндоприл снижает сопротивление периферических сосудов, что ведет к снижению артериального давления. Как следствие, периферический кровоток увеличивается, не оказывая влияния на частоту сердечных сокращений.

Как правило, почечный кровоток увеличивается, при этом скорость клубочковой фильтрации (СКФ) обычно остается без изменений.

Сердечная недостаточность

Периндоприл облегчает работу сердца путем уменьшения преднагрузки и постнагрузки желудочков сердца.

Амлодипин

Механизм гипотензивного действия амлодипина заключается в непосредственном расслабляющем действии на гладкую мускулатуру сосудов. Точный механизм действия, с помощью которого амлодипин снижает проявления стенокардии, полностью не установлен, но известно, что этот препарат снижает общую ишемическую нагрузку за счет двух эффектов:

1) Амлодипин расширяет периферические артериолы и тем самым снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузку), уменьшая нагрузку на сердце. Поскольку частота сердечных сокращений остается стабильной,

данная разгрузка сердца снижает потребление энергии миокардом и потребность в кислороде.

2) Механизм действия амлодипина, вероятно, также включает в себя расширение главных коронарных артерий и коронарных артериол как в нормальных, так и в ишемизированных зонах миокарда. Данное расширение приводит к увеличению доставки кислорода к миокарду у пациентов со спазмом коронарной артерии (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).

Клиническая эффективность и безопасность

Влияние Липертанса® на заболеваемость и смертность не изучено.

Аторвастатин

В исследовании зависимости доза-эффект было показано, что аторвастатин снижает концентрации общего холестерина (30% - 46%), холестерина ЛПНП (41% - 61%), аполипопротеина В (34% - 50%) и триглицеридов (14% - 33%), вызывая при этом переменное повышение концентрации холестерина ЛПВП и аполипопротеина А1. Эти результаты сопоставимы у пациентов с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, включая пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом.

Было доказано, что снижение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеинов В уменьшает риск возникновения сердечно-сосудистых явлений и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия

В многоцентровом 8-недельном открытом исследовании благотворительно-испытательного использования с дополнительной продленной фазой переменной длительности участвовало 335 пациентов, у 89 из которых была установлена семейная гомозиготная гиперхолестеринемия. У этих 89 пациентов среднее процентное снижение уровня холестерина ЛПНП составляло приблизительно 20%. Аторвастатин применялся в дозах до 80 мг/сут.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Англо-скандинавское исследование кардиологических исходов ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) — это международное рандомизированное исследование с факториальным дизайном 2x2. Цель исследования ASCOT состояла в том, чтобы сравнить влияние двух схем лечения гипотензивными препаратами у 19 257 пациентов (группа снижения артериального давления (Blood Pressure Lowering Arm) — ASCOT-BPLA) и влияние дополнительного применения 10 мг аторвастатина по сравнению с плацебо у 10 305 пациентов (группа снижения уровня липидов (Lipid Lowering Arm) — ASCOT-LLA) на частоту нелетальных и летальных коронарных приступов.

Это влияние аторвастатина на количество нелетальных и летальных коронарных приступов определялось у пациентов с гипертензией в возрасте 40-79 лет, у которых в анамнезе не было инфаркта миокарда или лечения от стенокардии и у которых уровень общего холестерина составлял $\leq 6,5$ ммоль/л (251 мг/дл). У всех пациентов было как минимум 3 из следующих заранее определенных сердечно-сосудистых факторов риска: мужской пол, возраст ≥ 55 лет, курение, диабет, в анамнезе ИБС у ближайшего родственника, соотношение общего холестерина и холестерина ЛПВП > 6 , заболевание периферических сосудов, гипертрофия левого желудочка, предшествующее цереброваскулярное нарушение, определенное отклонение результатов ЭКГ, протеинурия/альбуминурия.

Пациенты получали гипотензивное лечение либо амлодипином, либо атенололом. Для достижения целевого контроля над артериальным давлением ($< 140/90$ мм рт. ст. у пациентов, не страдающих диабетом, $< 130/80$ мм рт. ст. у пациентов с диабетом) в группе амлодипина мог добавляться периндоприл, а в группе атенолола — бендрофлуметиазид.

Пациенты получали гипотензивную терапию (по схеме приема амлодипина или атенолола) и либо аторвастатин в дозе 10 мг ежедневно ($n = 5\ 168$), либо плацебо ($n = 5\ 137$).

При применении сочетания аторвастатина и амлодипина наблюдалось значительное снижение количества событий, являющихся основной конечной точкой, — летальных коронарных приступов и нелетальных инфарктов миокарда — на 53% (95% ДИ [0,31; 0,69], $p < 0,0001$) по сравнению с группой плацебо + амлодипин и на 39% (95% ДИ [0,08; 0,59], $p < 0,016$) по сравнению с группой аторвастатин + атенолол.

В подгруппе пациентов из группы ASCOT-LLA, определенной путем ретроспективного анализа, которые в настоящее время получают аторвастатин, периндоприл и амлодипин ($n = 1814$), имело место снижение количества летальных коронарных приступов и нелетальных инфарктов миокарда на 38% (95% ДИ [0,36; 1,08]) по сравнению с аторвастатином, атенололом и бендрофлуметиазидом ($n = 1978$). Также имело место значительное снижение (на 24%) общего количества сердечно-сосудистых явлений и процедур (95% ДИ [0,59; 0,97]), снижение общего количества коронарных приступов на 31% (95% ДИ [0,48; 1,00]) и значительное снижение (на 50%) количества летальных и нелетальных инсультов (95% ДИ [0,29; 0,86]), на 39% — комбинированного показателя, включающего нелетальные инфаркты миокарда, летальные коронарные приступы и процедуры коронарной реваскуляризации (95% ДИ [0,38; 0,97]), и на 42% — комбинированного показателя, включающего смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда и инсульт (95% ДИ [0,40; 0,85]).

Периндоприл

Гипертензия

Гипотензивное действие достигает максимума в период от 4 до 6 часов после приема разовой дозы и сохраняется в течение не менее 24 часов; остаточный эффект составляет около 87-100% пикового эффекта.

Снижение артериального давления происходит быстро. У пациентов, демонстрирующих ответ, нормализация достигается в течение месяца и сохраняется без наступления тахифилаксии.

Прекращение лечения не ведет к эффекту рикошета.

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Было подтверждено, что у мужчин периндоприл проявляет сосудорасширяющие свойства. Он улучшает эластичность артерий и снижает соотношение медиа - просвет в мелких артериях.

Дополнительная терапия тиазидным диуретиком производит аддитивный синергический эффект. Сочетание ингибитора АПФ и тиазида также снижает риск гипокалиемии, вызванной лечением диуретиками.

Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца:

Было проведено исследование EUROPA, которое представляло собой многоцентровое, международное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование продолжительностью 4 года.

Двенадцать тысяч двести восемнадцать (12 218) пациентов в возрасте старше 18 лет были рандомизированы для получения 8 мг периндоприла трет-бутиламина (что эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) (n = 6 110) или плацебо (n = 6 108).

В популяции исследования присутствовали признаки ишемической болезни сердца без клинических признаков сердечной недостаточности. В общей сложности 90% пациентов ранее перенесли инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию. Большинство пациентов получали исследуемый препарат дополнительно к традиционной терапии, включающей ингибиторы тромбоцитов, гиполипидемические средства и бета-блокаторы.

Основным критерием эффективности был комбинированный показатель, включающий смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нелетальный инфаркт миокарда и/или остановку сердца с успешной реанимацией. Лечение с применением 8 мг периндоприла трет-бутиламина (что эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) один раз в сутки ежедневно привело к значительному абсолютному снижению основной конечной точки на 1,9% (снижение относительного риска на 20%, 95% ДИ [9,4; 28,6] – p < 0,001).

У пациентов, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда и/или реваскуляризацию, отмечалось абсолютное снижение показателя, являющегося основной конечной точкой, на 2,2%, соответствующее 22,4% ОСР (95% ДИ [12,0; 31,6] – p < 0,001), по сравнению с плацебо.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС):

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, Международное исследование по сравнению эффективности телмисартана при монотерапии и в комбинации с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, Исследование диабетической нефропатии, проводимое Министерством по делам ветеранов), были посвящены изучению комбинированного применения ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось среди пациентов, имевших в анамнезе сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания или сахарный диабет 2-го типа с признаками поражения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D проводилось у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией.

Данные этих исследований показали отсутствие значимого благоприятного эффекта в отношении почечных и/или сердечно-сосудистых исходов и смертности и в то же время наличие повышенного риска развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая сходные фармакодинамические свойства, полученные результаты также распространяются на другие ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Следовательно, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, Исследование преимуществ алискирена в снижении риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа) было посвящено изучению пользы от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеванием, или и тем, и другим. Исследование было прекращено досрочно по причине повышенного риска развития нежелательных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт количественно чаще встречались в группе алискирена по сравнению с группой плацебо, нежелательные явления и серьезные нежелательные явления особого значения (гиперкалиемия, гипотензия и дисфункция почек) также чаще были зарегистрированы в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Амлодипин:

У пациентов с гипертензией одна доза в день обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления, как в положении лежа на спине, так и в положении стоя, в течение всего интервала в 24 часа. По причине замедленного начала действия острая гипотензия не свойственна приему амлодипина.

У пациентов со стенокардией ежедневный прием амлодипина один раз в сутки повышает общую продолжительность нагрузки, время до наступления стенокардии и время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, а также снижает частоту приступов стенокардии и употребление таблеток глицерида тринитрата.

Амлодипин не связан ни с какими побочными метаболическими эффектами и с изменениями липидов плазмы, и подходит для пациентов с астмой, диабетом и подагрой.

Применение у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС):

Для определения эффективности амлодипина в предотвращении клинических явлений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) было проведено независимое многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с участием 1997 пациентов — исследование CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis; сравнение амлодипина и эналаприла в ограничении числа случаев тромбоза). Из них 663 пациента получали амлодипин в дозе 5–10 мг, 673 пациента получали эналаприл в дозе 10-20 мг, и 655 пациентов получали плацебо в дополнение к стандартной терапии статинами, бета-блокаторами, диуретиками и аспирином в течение 2 лет. Основные результаты анализа эффективности представлены в таблице ниже. Эти результаты показывают, что лечение амлодипином было связано с меньшим числом случаев госпитализации по поводу стенокардии и процедур реваскуляризации у пациентов с ИБС.

Частота существенных клинических исходов в исследовании CAMELOT

Исходы	Показатели сердечно-сосудистых явлений, к-во (%)			Амлодипин по сравнению с плацебо	
	Амлодипин	Плацебо	Эналаприл	Отношение рисков (95% ДИ)	P-значение
Основная конечная точка					
Нежелательные сердечно-сосудистые явления	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Отдельные компоненты					
Коронарная реваскуляризация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Госпитализация по поводу стенокардии	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Нелетальный ИМ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Инсульт или ТИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Госпитализация по поводу ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Реанимированная остановка сердца	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Н/П	0,04
Впервые выявленное заболевание периферических сосудов	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

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

Применение у пациентов с сердечной недостаточностью

Исследования гемодинамики и контролируемые клинические исследования на основе нагрузочных тестов с участием пациентов с сердечной недостаточностью II-IV класса по функциональной классификации NYHA показали, что амлодипин не приводил к клиническому ухудшению, определяемому по переносимости физической нагрузки, фракции выброса левого желудочка и клинической симптоматике.

В ходе плацебо-контролируемого исследования (PRAISE) для оценки состояния пациентов с сердечной недостаточностью III-IV класса по функциональной классификации NYHA, принимающих дигоксин, диуретики и ингибиторы АПФ, было показано, что амлодипин не приводил к повышению риска смерти или совокупного риска смерти и заболеваний в связи с сердечной недостаточностью.

В ретроспективном долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-2) применения амлодипина у пациентов с сердечной недостаточностью III и IV класса по функциональной классификации NYHA при отсутствии симптомов или объективных данных, указывающих на

первопричинную ишемическую болезнь сердца, которые получали стабильные дозы ингибиторов АПФ, наперстянки и диуретиков, было показано, что амлодипин не оказывал влияния на общую смертность по причине сердечно-сосудистой патологии. В этой же популяции амлодипин связывался с увеличением количества отмеченных случаев отека легких.

Исследование лечения для предупреждения сердечных приступов (ALLHAT)

Было проведено рандомизированное, двойное слепое исследование заболеваемости и смертности ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; испытание антигипертензивного и липидснижающего лечения для предупреждения сердечных приступов) с целью сравнить лечение более новыми лекарственными препаратами: амлодипином 2,5-10 мг/сут (блокатором кальциевых каналов) или лизиноприлом 10-40 мг/сут (ингибитором АПФ), используемыми в качестве терапии первой линии, с лечением хлорталидоном 12,5-25 мг/сут при гипертензии умеренной степени тяжести. Было рандомизировано в общей сложности 33 357 пациентов с гипертензией в возрасте 55 лет и старше, наблюдение за которыми длилось в среднем в течение 4,9 года. У пациентов имел место как минимум один дополнительный фактор риска развития ИБС: ранее перенесенный инфаркт миокарда или инсульт (за > 6 месяцев до зачисления в исследование) или другое документально подтвержденное атеросклеротическое СС заболевание (в общей сложности 51,5%), диабет 2-го типа (36,1%), холестерин ЛПВП < 35 мг/дл (11,6%), гипертрофия левого желудочка, установленная с помощью электрокардиограммы или эхокардиографии (20,9%), курение сигарет в настоящее время (21,9%). Основной конечной точкой являлся составной показатель, включающий летальную ИБС и нелетальный инфаркт миокарда. Существенных различий в основной конечной точке между лечением на основе амлодипина и лечением на основе хлорталидона не наблюдалось. ОР 0,98 95% ДИ (0,90-1,07) $p = 0,65$. Что касается дополнительных конечных точек, частота случаев сердечной недостаточности (которая являлась компонентом составной комбинированной конечной точки оценки сердечно-сосудистых явлений) была значительно выше в группе амлодипина по сравнению с группой хлорталидона (10,2% по сравнению с 7,7%, ОР 1,38, 95% ДИ [1,25-1,52] $p < 0,001$). Однако существенных различий в показателях общей смертности между терапией на основе амлодипина и терапией на основе хлорталидона (ОР 0,96 95% ДИ [0,89-1,02] $p = 0,20$) не было.

Педиатрическая популяция

Данные о воздействии Липертанса® на детей отсутствуют.

Показания к применению

- для лечения эссенциальной гипертензии и/или стабильной ишемической болезни сердца, в связи с первичной гиперхолестеринемией или смешанной

гиперлипидемией в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов, состояние которых адекватно контролируется с помощью аторвастатина, периндоприла и амлодипина при одновременном применении в такой же дозе, как и в комбинированном препарате.

Способ применения и дозы

Пероральный прием. Таблетки Липертанса® следует принимать в однократной дозе ежедневно один раз в день утром перед едой.

Режим дозирования

Обычная доза — 1 таблетка один раз в день ежедневно.

Комбинация фиксированных доз не подходит для начальной терапии.

Если требуется изменить режим дозирования, следует титровать отдельные компоненты.

Пациенты с почечной недостаточностью

Липертанс® можно принимать пациентам, у которых клиренс креатинина составляет ≥ 60 мл/мин, но он не подходит для пациентов с клиренсом креатинина < 60 мл/мин. Для этих пациентов рекомендуется индивидуальная титрация доз монокомпонентов.

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста могут лечиться Липертансом в зависимости от функции почек.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Липертанс® следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени. Липертанс® противопоказан пациентам с заболеванием печени в активной стадии.

Педиатрическая популяция

Безопасность и эффективность Липертанса® у детей и подростков не изучена. Данные отсутствуют. Поэтому применение препарата у детей и подростков не рекомендуется.

Побочные действия

Краткое изложение профиля безопасности

К наиболее распространенным нежелательным реакциям при отдельном приеме аторвастатина, периндоприла и амлодипина относятся: назофарингит, аллергические реакции, гипергликемия, головная боль, фаринголарингеальная боль, кровотечение из носа, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы, отек суставов, боль в спине, отклонения результатов печеночных проб, повышение уровня креатинкиназы в крови, сонливость, головокружение, ощущение сердцебиения, гиперемия, боль в животе, периферический отек, усталость, парестезия, нарушение зрения, звон в ушах,

гипотензия, кашель, одышка, рвота, дисгевзия, сыпь, зуд, мышечные судороги, астения.

Очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10000, <1/1000), очень редко (>1/10000), частота не установлена (на основании имеющихся данных провести оценку частоты развития не представляется возможным).

MedDRA (Медицинский словарь терминов регламентирующей деятельности) Системы органов MedDRA	Нежелательные явления	Частота		
		Аторвастатин	Периндоприл	Амлодипин
Инфекционные и паразитарные заболевания	Назофарингит	Распространенные	-	-
	Ринит	-	Очень редкие	Нераспространенные
Нарушения со стороны кроветворной и лимфатической системы	Тромбоцитопения	Редкие	Очень редкие	Очень редкие
	Лейкопения/нейтропения	-	Очень редкие	Очень редкие
	Эозинофилия	-	Нераспространенные*	-
	Агранулоцитоз или панцитопения	-	Очень редкие	-
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью G-6PDH	-	Очень редкие	-
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Распространенные	-	Очень редкие
	Анафилаксия	Очень редкие	-	-
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипергликемия	Распространенные	-	Очень редкие
	Гипогликемия	Нераспространенные	Нераспространенные*	-
	Гипонатриемия	-	Нераспространенные*	-
	Гиперкалиемия,	-	Нераспространенные	-

MedDRA (Медицинский словарь терминов регламентиру ющей деятельности) Системы органов MedDRA	Нежелательные явления	Частота		
		Аторвастатин	Периндоприл	Амлодипин
	обратимая после отмены препарата		нные*	
	Анорексия	Нераспространенные	-	-
Нарушения со стороны психики	Бессонница	Нераспространенные	-	Нераспространенные
	Изменения настроения (в том числе тревога)	-	Нераспространенные	Нераспространенные
	Расстройство сна		Нераспространенные	-
	Депрессия	-	-	Нераспространенные
	Кошмарные сновидения	Нераспространенные	-	-
	Спутанность сознания	-	Очень редкие	Редкие
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость	-	Нераспространенные*	Распространенные
	Головокружение	Нераспространенные	Распространенные	Распространенные
	Головная боль	Распространенные	Распространенные	Распространенные
	Тремор	-	-	Нераспространенные
	Дисгевзия	Нераспространенные	Распространенные	Нераспространенные
	Обморок	-	Нераспространенные*	Нераспространенные
	Гипестезия	Нераспространенные	-	Нераспространенные
	Парестезия	Нераспространенные	Распространенные	Нераспространенные
	Гипертония	-	-	Очень редкие
	Периферическая нейропатия	Редкие	-	Очень редкие
	Инсульт, возможно	-	Очень редкие	-

MedDRA (Медицинский словарь терминов регламентиру ющей деятельности) Системы органов MedDRA	Нежелательные явления	Частота		
		Аторвастатин	Периндоприл	Амлодипин
	вызванный чрезмерным снижением АД у пациентов группы риска			
	Амнезия	Нераспростра ненные	-	-
	Экстрапирамидн ые расстройства (экстрапирамидн ый синдром)	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Редкие	Распространенн ые	Распространенн ые
	Диплопия	-	-	Распространенн ые
	Нечеткое зрение	Нераспростра ненные	-	-
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Звон в ушах	Нераспростра ненные	Распространенн ые	Нераспростра ненные
	Вертиго	-	Распространенн ые	-
	Потеря слуха	Очень редкие	-	-
Нарушения со стороны сердца	Инфаркт миокарда, вызванный выраженной гипотензией у пациентов группы высокого риска	-	Очень редкие	Очень редкие
	Стенокардия	-	Очень редкие	-
	Аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий)	-	Очень редкие	Нераспростра ненные

MedDRA (Медицинский словарь терминов регламентиру ющей деятельности) Системы органов MedDRA	Нежелательные явления	Частота		
		Аторвастатин	Периндоприл	Амлодипин
	Тахикардия	-	Нераспространенные*	-
	Ощущение сердцебиения	-	Нераспространенные*	Распространенные
Нарушения со стороны сосудов	Гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией)	-	Распространенные	Нераспространенные
	Васкулит	-	Нераспространенные*	Очень редкие
	Покраснение	-	-	Распространенные
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Фаринголарингеальная боль	Распространенные	-	-
	Кровотечение из носа	Распространенные	-	-
	Кашель	-	Распространенные	Нераспространенные
	Одышка	-	Распространенные	Распространенные
	Бронхоспазм	-	Нераспространенные	-
	Эозинофильная пневмония	-	Очень редкие	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Распространенные	Распространенные	Распространенные
	Рвота	Нераспространенные	Распространенные	Нераспространенные
	Боль вверху и внизу живота	Нераспространенные	Распространенные	Распространенные
	Диспепсия	Распространенные	Распространенные	Распространенные
	Диарея	Распространенные	Распространенные	Распространенные
	Запор	Распространенные	Распространенные	Распространенные
	Сухость во рту	-	Нераспространенные	Нераспространенные

MedDRA (Медицинский словарь терминов регламентиру ющей деятельности) Системы органов MedDRA	Нежелательные явления	Частота		
		Аторвастатин	Периндоприл	Амлодипин
	Панкреатит	Нераспространенные	Очень редкие	Очень редкие
	Гастрит	-	-	Очень редкие
	Гипертрофический гингивит	-	-	Очень редкие
	Изменение ритма дефекации	-	-	Распространенные
	Отрыжка	Нераспространенные	-	-
	Метеоризм	Распространенные	-	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит, цитолитический или холестатический	Нераспространенные	Очень редкие	Очень редкие
	Желтуха	-	-	Очень редкие
	Холестаз	Редкие	-	-
	Печеночная недостаточность	Очень редкие	-	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	Нераспространенные	Распространенные	Нераспространенные
	Зуд	Нераспространенные	Распространенные	Нераспространенные
	Крапивница	Нераспространенные	Нераспространенные	Нераспространенные
	Пурпура	-	-	Нераспространенные
	Изменение цвета кожи	-	-	Нераспространенные
	Гипергидроз	-	Нераспространенные	Нераспространенные
	Экзантема	-	-	Нераспространенные
	Алопеция	Нераспространенные	-	Нераспространенные
	Отек Квинке	Редкие	Нераспространенные	Очень редкие

MedDRA (Медицинский словарь терминов регламентиру ющей деятельности) Системы органов MedDRA	Нежелательные явления	Частота		
		Аторвастатин	Периндоприл	Амлодипин
	Эксфолиативный дерматит	-	-	Очень редкие
	Пемфигоид	-	Нераспространенные*	-
	Обострение псориаза		Редкие*	
	Синдром Стивенса-Джонсона	Редкие	-	Очень редкие
	Реакция светочувствительности	-	Нераспространенные*	Очень редкие
	Токсический эпидермальный некролиз	Редкие	-	-
	Полиморфная эритема	Редкие	Очень редкие	Очень редкие
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Отек суставов	Распространенные	-	-
	Отек лодыжек	-	-	Распространенные
	Боль в конечностях	Распространенные	-	-
	Артралгия	Распространенные	Нераспространенные*	Нераспространенные
	Мышечные спазмы	Распространенные	Распространенные	Распространенные
	Миалгия	Распространенные	Нераспространенные*	Нераспространенные
	Боль в спине	Распространенные	-	Нераспространенные
	Боль в шее	Нераспространенные	-	-
	Мышечная усталость	Нераспространенные	-	-
	Миопатия	Редкие	-	-
	Миозит	Редкие	-	-

MedDRA (Медицинский словарь терминов регламентиру ющей деятельности) Системы органов MedDRA	Нежелательные явления	Частота		
		Аторвастатин	Периндоприл	Амлодипин
	Рабдомиолиз	Редкие	-	-
	Тендинопатия, иногда осложненная разрывом	Редкие	-	-
	Иммуноопосредо ванная некротизирующая миопатия	Частота неизвестна	-	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящи х путей	Нарушение мочеиспускания	-	-	Нераспростра ненные
	Никтурия	-	-	Нераспростра ненные
	Поллакиурия	-	-	Нераспростра ненные
	Почечная недостаточность	-	Нераспростра ненные	-
	Острая почечная недостаточность	-	Очень редкие	-
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция	-	Нераспростра ненные	Нераспростра ненные
	Гинекомастия	Очень редкие	-	Распространенн ые
Общие нарушения и нарушения в месте введения	Астения	Нераспростра ненные	Распространенн ые	Нераспростра ненные
	Усталость	Нераспростра ненные	-	Распространенн ые
	Отек	-	-	Очень распространенн ые
	Боль в груди	Нераспростра ненные	Нераспростра ненные*	Нераспростра ненные
	Боль	-	-	Нераспростра ненные
	Недомогание	Нераспростра ненные	Нераспростра ненные*	Нераспростра ненные

MedDRA (Медицинский словарь терминов регламентиру ющей деятельности) Системы органов MedDRA	Нежелательные явления	Частота		
		Аторвастатин	Периндоприл	Амлодипин
	Периферический отек	Нераспространенные	Нераспространенные*	-
	Лихорадка	Нераспространенные	Нераспространенные*	-
Лабораторные исследования	Повышение уровня мочевины в крови	-	Нераспространенные*	-
	Повышение уровня креатинина в крови	-	Нераспространенные*	-
	Повышение уровня печеночных ферментов	-	Редкие	Очень редкие**
	Повышение уровня билирубина в крови	-	Редкие	-
	Увеличение массы тела	Нераспространенные	-	Нераспространенные
	Лейкоциты в моче	Нераспространенные	-	-
	Снижение массы тела	-	-	Нераспространенные
	Отклонение показателей функциональных проб печени	Распространенные	-	-
	Повышение уровня креатинкиназы в крови	Распространенные	-	-
Снижение уровня гемоглобина и гематокрита		Очень редкие		
Травмы, отравления и	Падение	-	Нераспространенные*	-

MedDRA (Медицинский словарь терминов регламентиру ющей деятельности) Системы органов MedDRA	Нежелательные явления	Частота		
		Аторвастатин	Периндоприл	Амлодипин
осложнения процедур				

* Частота рассчитана на основании данных клинических исследований по нежелательным явлениям, зарегистрированным по спонтанным сообщениям

**Наиболее соответствует холестазу

При приеме амлодипина отмечались исключительные случаи экстрапирамидного синдрома.

Как и в случае других ингибиторов гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы, у пациентов, принимающих аторвастатин, отмечались повышенные уровни трансаминаз в сыворотке. Эти изменения обычно были незначительными и преходящими и не требовали прерывания лечения. Клинически значимые (> 3 раза выше верхней границы нормы) повышения уровней трансаминаз в сыворотке имели место у 0,8% пациентов, принимающих аторвастатин. Эти повышения были дозозависимыми и обратимыми у всех пациентов.

Повышенные сывороточные уровни креатинкиназы (КК) более чем в 3 раза выше верхней границы нормы отмечались у 2,5% пациентов, принимающих аторвастатин, аналогично другим ингибиторам гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы в клинических исследованиях. Уровни, более чем в 10 раз превышающие верхнюю границу, отмечались у 0,4% пациентов, лечившихся аторвастатином (см. раздел «Особые указания»).

Следующие нежелательные явления отмечались при применении некоторых статинов:

- Нарушение половой функции.
- Депрессия.
- Исключительные случаи интерстициальной легочной болезни, особенно при длительном лечении (см. раздел «Особые указания»).
- Сахарный диабет: частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (уровень глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, гипертензия в анамнезе).

Случаи Синдрома Неадекватной Секреции Антидиуретического Гормона (СНСАГ) были сообщены с другими ингибиторами АПФ. СНСАГ можно рассматривать как очень редкое, но возможное осложнение, связанное с терапией ингибитором АПФ, в том числе периндоприлом.

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу, к ингибиторам АПФ, производным дигидропиридина, статинам или к одному из вспомогательных веществ
- заболевание печени в активной стадии или устойчивое повышение уровня трансаминаз в сыворотке неясного генеза более чем в 3 раза выше верхней границы нормы
- беременность, кормление грудью и применение у женщин, способных к деторождению и не применяющих эффективные средства контрацепции
- тяжелая гипотензия
- шок (в том числе кардиогенный шок).
- обструкция выходного тракта левого желудочка (например, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и стеноз аорты высокой степени)
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда
- наличие в анамнезе отека Квинке, связанного с предыдущим лечением ингибиторами АПФ
- наследственный или идиопатический отек Квинке
- одновременное применение препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²)
- Одновременное применение с сакубитрилом/валсартаном
- Экстракорпоральные лечебные процедуры, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями Значимый двусторонний стеноз почечной артерии или стеноз артерии в единственной функционирующей почке

Лекарственные взаимодействия

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена сопровождается повышением частоты нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности) в сравнении с использованием одного препарата, воздействующего на РААС.

Исследований лекарственного взаимодействия Липертанса с другими препаратами не проводилось, однако были проведены исследования с аторвастатином, периндоприлом и амлодипином при отдельном приеме. Результаты этих исследований представлены ниже.

Препараты, вызывающие гиперкалиемию

Некоторые препараты или классы препаратов могут повышать частоту возникновения гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина-II, НПВС, гепарины, иммунодепрессанты, например, циклоспорин или такролимус, триметоприм. Сочетание этих препаратов повышает риск гиперкалиемии.

Одновременное применение противопоказано

Периндоприл

Алискирен: сочетанная терапия Липертансом и алискиреном противопоказана пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) из-за риска гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Экстракорпоральные лечения:

Экстракорпоральные лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с определенными мембранами с высокой гидравлической проницаемостью (например, полиакрилнитрильные мембраны) и аферез липопротеинов низкой плотности декстран сульфатом ввиду повышенного риска возникновения тяжелых анафилактических реакций. Если требуется такое лечение, то следует принимать во внимание применение другого типа диализной мембраны или другой класс гипотензивного препарата.

Сакубитрил/валсартан:

Одновременное применение периндоприла с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку одновременное ингибирование неприлизина и АПФ могут повысить риск возникновения ангиоэдемы. Прием сакубитрила/валсартана нельзя начинать до 36 часов после приема последней дозы терапии периндоприлом. Терапию периндоприлом нельзя начинать до 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана.

Одновременное использование не рекомендуется

Аторвастатин

Мощные ингибиторы СYP3A4: Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4 (СYP3A4) и является субстратом транспортных белков, например, участвующего в печеночном захвате транспортного белка OATP1B1. Одновременный прием препаратов, являющихся ингибиторами СYP3A4 или транспортными белками, может привести к увеличению концентрации аторвастатина в плазме и повышенному риску миопатии. Риск также может повышаться при одновременном приеме аторвастатина с другими препаратами, которые потенциально могут вызвать миопатию, такими как производные фиброевой кислоты и эзетимиб.

Было доказано, что мощные ингибиторы СYP3A4 ведут к выраженному повышению концентрации аторвастатина. По возможности следует избегать

одновременного приема мощных ингибиторов СYP3A4 (таких как циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т. п.) и Липертанса. При невозможности избежать одновременного приема этих препаратов с Липертансом следует использовать более низкие дозы аторвастатина в составе Липертанса и рекомендуется вести соответствующее клиническое наблюдение за пациентом (см. таблицу 1).

Периндоприл

Алискирен: За исключением пациентов с диабетом и нарушением функции почек, сочетанное лечение Липертансом и алискиреном не рекомендуется.

Сочетанная терапия ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина: у пациентов с установленной атеросклеротической болезнью сердца, сердечной недостаточностью или диабетом с повреждением органов-мишеней сочетанная терапия ингибитором АКФ, таким как периндоприл в составе Липертанса, и блокатором рецепторов ангиотензина связана с повышенной частотой гипотензии, обмороков, гиперкалиемии и ухудшением функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением отдельного препарата, воздействующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Двойная блокада (например, путем сочетания ингибитора АКФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться отдельными определенными случаями и проводиться под тщательным наблюдением за функцией почек, уровнем калия и артериальным давлением.

Эстрамустин: сочетание Липертанса с Эстрамустином не рекомендуется, риск повышения частоты нежелательных эффектов, таких как отек Квинке (ангиоотек).

Литий: при одновременном приеме лития и ингибиторов АПФ были зарегистрированы случаи обратимого увеличения концентрации лития в сыворотке и токсического воздействия. Использование Липертанса с литием не рекомендуется, но если такой одновременный прием необходим, то следует проводить тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови.

Ко-тримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол):

Пациенты, одновременно принимающие ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) могут также подвергаться повышенному риску гиперкалиемии

Калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид, эплеренон, спиронолактон), соли калия:

Эти препараты вызывают гиперкалиемию (потенциально летальную), особенно при сочетании с почечной недостаточностью (аддитивный гиперкалиемический эффект). Сочетание Липертанса с этими препаратами не рекомендуется. Если сопутствующее применение этих препаратов показано,

несмотря на возможные осложнения, то при их приеме следует соблюдать особую осторожность и проводить частый мониторинг содержания калия в сыворотке крови.

Амлодипин

Дантролен (инфузия): на фоне введения верапамила и дантролена внутривенно у животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков и сердечно-сосудистая недостаточность с летальным исходом, связанные с гиперкалиемией. В связи с риском гиперкалиемии рекомендуется избегать комбинированного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, у пациентов, подверженных злокачественной гиперпирексии, и при терапии злокачественной гиперпирексии.

Аторвастатин/Амлодипин

Грейпфруты или грейпфрутовый сок: прием амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, так как биодоступность может увеличиваться у некоторых пациентов, приводя к усилению эффекта снижения давления (см. таблицу 1).

Сопутствующее применение, требующее особого ухода

Аторвастатин

Умеренные ингибиторы СYP3A4: ингибиторы СYP3A4: совместное применение аторвастатина с умеренными ингибиторами СYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) может повышать концентрацию аторвастатина в плазме(см. таблицу 1). При применении эритромицина в сочетании со статинами наблюдается повышенный риск миопатии. Амиодарон, и верапамил угнетают действие СYP3A4 и что совместный прием с аторвастатином может привести к усилению действия аторвастатина. Поэтому следует использовать более низкую максимальную дозу аторвастатина в составе Липертанса и рекомендуется вести наблюдение за пациентом при одновременном применении с умеренными ингибиторами СYP3A4. Рекомендуется вести наблюдение после начала лечения или подбора дозы ингибитора.

Индукторы СYP3A4: одновременное применение аторвастатина и индукторов цитохрома P450 3A (таких как эфавиренц, рифампицин, зверобой) может привести к изменяемому снижению концентраций аторвастатина в плазме(см. таблицу 1). Ввиду механизма двойного взаимодействия рифампицина (индукция цитохрома P450 3A и угнетение участвующего в печеночном захвате транспортного белка OATP1B1) рекомендуется одновременное применение Липертанса с рифампицином, так как задержка с введением аторвастатина после приема рифампицина связана со значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме. Однако влияние рифампицина на концентрации аторвастатина в печеночных клетках не известно, и при невозможности избежать одновременного применения

следует вести тщательное наблюдение за пациентами на предмет эффективности лечения.

Дигоксин: при одновременном применении многократных доз дигоксина и 10 мг аторвастатина концентрации дигоксина в равновесном состоянии незначительно повышались (см. таблицу 2). Пациенты, принимающие дигоксин, должны находиться под соответствующим наблюдением.

Эзетимиб: применение эзетимиба в качестве монотерапии связано с мышечными явлениями, в том числе с рабдомиолизом. Поэтому при одновременном применении эзетимиба и Липертанса риск этих явлений может повыситься. Рекомендуется вести соответствующее наблюдение за пациентами.

Фузидиевая кислота

Одновременное применение препаратов фузидиевой кислоты системного действия и статинов повышает риск миопатии, в том числе рабдомиолиза. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический, фармакокинетический или оба одновременно) не известен. Имеются сообщения о развитии рабдомиолиза (в том числе летального) при применении данной комбинации.

Если пациенту требуются препараты фузидиевой кислоты системного действия, лечение статинами следует приостановить на время курса фузидиевой кислоты

Гемфиброзил / производные фиброевой кислоты: применение фибратов в качестве монотерапии связано с мышечными явлениями, в том числе с рабдомиолизом рабдомиолизом (см. таблицу 1). Риск этих явлений может повыситься при одновременном применении производных фиброевой кислоты и аторвастатина. При невозможности избежать одновременного применения, для достижения цели лечения следует использовать самую низкую дозу аторвастатина в составе Липертанса, и за пациентами должно вестись соответствующее наблюдение.

Ингибиторы транспортных белков: (например, циклоспорин) могут повышать системное воздействие аторвастатина (см. таблицу 1). При невозможности избежать одновременного применения рекомендуется снижение дозы и клиническое наблюдение на предмет эффективности лечения.

Варфарин: в клиническом исследовании с участием пациентов, проходящих длительную терапию варфарином, сочетанное применение аторвастатина в дозе 80 мг ежедневно и варфарина вызвало незначительное снижение (около 1,7 секунды) времени коагуляции в течение первых 4 дней приема, которое вернулось к норме в течение 15 дней лечения аторвастатином. Хотя отмечались лишь очень редкие случаи клинически значимых взаимодействий с антикоагулянтами, у пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового ряда, следует определить время коагуляции до начала приема

Липертанса и определять его достаточно часто во время начального этапа терапии, чтобы убедиться в отсутствии значительных изменений времени коагуляции. После того как будет зарегистрировано стабильное время коагуляции, наблюдение за временем коагуляции можно вести с интервалом, который обычно рекомендуется для пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового ряда. При изменении или отмене дозы аторвастатина в составе Липертанса следует повторить ту же самую процедуру. Терапия аторвастатином не вызывает кровотечений или изменения времени коагуляции у пациентов, не принимающих антикоагулянты.

Периндоприл

Противодиабетические препараты (инсулин, пероральные гипогликемические препараты): одновременное применение ингибиторов АКФ и противодиабетических препаратов (инсулин, пероральные гипогликемические препараты) может вызвать повышение их гипогликемического эффекта с риском развития гипогликемии. Возникновение этого феномена более вероятно на протяжении первых недель комбинированного лечения и у пациентов с почечной недостаточностью. В течение первого месяца лечения следует проводить тщательный мониторинг гликемии.

Баклофен: усиливает выраженность гипотензивного эффекта (необходимо контролировать уровень АД и корректировать дозу Липертанса).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая аспирин в дозе ≥ 3 г/сут:

При назначении ингибиторов АКФ в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (например, с ацетилсалициловой кислотой в противовоспалительных дозировках, с ингибиторами ЦОГ-2 и неселективными НПВС) возможно снижение их гипотензивного эффекта.

Комбинированное применение ингибиторов АКФ и НПВС может повысить риск ухудшения почечной функции, включая возможность развития острой почечной недостаточности, и привести к повышению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже нарушенной функцией почек. Следует с осторожностью применять Липертанс в сочетании с НПВС, особенно у пожилых людей. Необходимо следить за достаточной гидратацией пациентов. В начале комбинированной терапии, а также периодически во время терапии, следует проводить контроль функции почек.

Рацекадотрил: ингибиторы АПФ (например, периндоприл) могут вызывать отек Квинке. Этот риск повышается при одновременном применении с рацекадотрилом (препарат против острой диареи).

Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус):

Одновременное применение ингибиторов mTOR повышает риск отека Квинке.

Амлодипин

Ингибиторы СYP3A4: одновременный прием амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами СYP3A4 (ингибиторами протеазы, азольными противогрибковыми препаратами, макролидными антибиотиками, такими как эритромицин или кларитромицин, верапамилом или дилтиаземом), может привести к значительному повышению экспозиции амлодипина.

Индукторы СYP3A4: комбинированный прием индукторов СYP3A4 (например, рифампицина, зверобоя продырявленного) может приводить к снижению концентрации амлодипина в плазме. При комбинированном приеме Липертанса с индукторами СYP3A4 следует соблюдать осторожность. При одновременном применении следует учитывать

Аторвастатин

Колхицин: имеются сообщения о случаях миопатии при одновременном применении аторвастатина и колхицина, поэтому следует с осторожностью назначать аторвастатин вместе с колхицином.

Колестипол: при одновременном приеме колестипола и аторвастатина плазменные концентрации аторвастатина и его активных метаболитов были пониженными (примерно на 25%). Однако влияние липидов было больше при одновременном приеме колестипола и аторвастатина, чем при приеме каждого из этих препаратов в качестве монотерапии.

Оральные контрацептивы: одновременное применение аторвастатина и оральных контрацептивов вызывало повышение плазменных концентраций норэтидрона и этинилэстрадиола (см. таблицу 2).

Периндоприл

Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин):

У пациентов, одновременно получающих ингибитор АКФ, повышен риск развития отека Квинке в результате снижения глиптином активности дипептидилпептидаза IV (DPP-IV).

Симпатомиметики: могут снижать гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Трициклические антидепрессанты /антипсихотические средства / анестетики:

Одновременное применение анестетиков, трициклических антидепрессантов и антипсихотических средств с ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему снижению артериального давления (см. раздел «Особые указания»).

Препараты золота: Имеются редкие сообщения о нитритоидных реакциях (покраснение лица, тошнота, рвота и гипотензия) у пациентов, проходящих инъекционную терапию препаратами золота (ауротималат золота) и сопутствующее лечение ингибиторами АКФ.

Амлодипин

Дигоксин, аторвастатин и варфарин: в клинических исследованиях взаимодействия лекарственных препаратов амлодипин не обнаружил влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина.

Такролимус: при одновременном применении с амлодипином существует риск повышения концентрации такролимуса в крови. Во избежание токсического действия такролимуса при назначении амлодипина пациенту, получающему такролимус, требуется контролировать уровень такролимуса в крови и при необходимости скорректировать дозу такролимуса.

Циклоспорин: не проводилось исследований лекарственного взаимодействия циклоспорина и амлодипина у здоровых добровольцев и других популяций, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых наблюдалось неустойчивое повышение минимальной концентрации циклоспорина (в среднем на 0% - 40%). У пациентов, перенесших трансплантацию почки, при лечении амлодипином следует контролировать уровень циклоспорина и при необходимости снижать его дозу.

Периндоприл/Амлодипин

Антигипертензивные препараты и сосудорасширяющие средства:

Сочетанное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими сосудорасширяющими средствами может привести к еще большему снижению артериального давления.

Таблица 1. Влияние совместно применяемого препарата на фармакокинетику аторвастатина

Совместно применяемый препарат и схема применения	Аторвастатин		
	Доза	Изменение AUC ^{&}	Клинические рекомендации [#]
Типранавир 500 мг 2 р/сут/ритонавир 200 мг 2 р/сут, 8 дней (дни с 14 по 21)	40 мг в день 1, 10 мг в день 20	↑ в 9,4 раза	При необходимости одновременного применения с аторвастатином
Телапревир 750 мг, каждые 8 ч, 10 дней	20 мг, РД	↑ в 7,9 раза	ежедневная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг.
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, стабильная доза	10 мг р/сут, 28 дней	↑ в 8,7 раза	Рекомендуется вести клиническое наблюдение за такими пациентами
Лопинавир 400 мг 2 р/сут/ритонавир 100 мг 2 р/сут, 14 дней	20 мг р/сут, 4 дня	↑ в 5,9 раза	При необходимости одновременного применения с аторвастатином
Кларитромицин 500 мг 2 р/сут, 9 дней	80 мг р/сут, 8 дней	↑ в 4,4 раза	рекомендуется применять более низкую поддерживающую дозу аторвастатина. При дозах

Совместно применяемый препарат и схема применения	Аторвастатин		
	Доза	Изменение AUC ^{&}	Клинические рекомендации [#]
			аторвастатина свыше 20 мг рекомендуется вести клиническое наблюдение за такими пациентами
Саквинавир 400 мг 2 р/сут/ритонавир (300 мг 2 р/сут с дней 5-7, повышение до 400 мг 2 р/сут в день 8), дни 4-18, через 30 мин. после приема аторвастатина	40 мг р/сут, 4 дня	↑ в 3,9 раза	При необходимости одновременного применения с аторвастатином рекомендуется применять более низкую поддерживающую дозу аторвастатина. При дозах аторвастатина свыше 40 мг рекомендуется вести клиническое наблюдение за такими пациентами
Дарунавир 300 мг 2 р/сут/ ритонавир 100 мг 2 р/сут, 9 дней	10 мг р/сут, 4 дня	↑ в 3,3 раза	
Итраконазол 200 мг р/сут, 4 дня	40 мг, РД	↑ в 3,3 раза	
Фосампренавир 700 мг 2 р/сут/ритонавир 100 мг 2 р/сут, 14 дней	10 мг р/сут, 4 дня	↑ в 2,5 раза	
Фосампренавир 1400 мг 2 р/сут, 14 дней	10 мг р/сут, 4 дня	↑ в 2,3 раза	
Нелфинавир 1250 мг 2 р/сут, 14 дней	10 мг р/сут, 28 дней	↑ 1,7 раза [^]	Особых рекомендаций нет
Грейпфрутовый сок, 240 мл р/сут*	40 мг, РД	↑ 37%	Не рекомендуется употребление большого количества грейпфрутового сока одновременно с приемом аторвастатина
Дилтиазем 240 мг р/сут, 28 дней	40 мг, РД	↑ 51% [^]	После начала лечения или подбора дозы дилтиазема рекомендуется вести соответствующее клиническое наблюдение за этими пациентами
Эритромицин 500 мг 4 р/сут, 7 дней	10 мг, РД	↑ 33% [^]	Рекомендуется применять более низкую максимальную дозу и вести клиническое

Совместно применяемый препарат и схема применения	Аторвастатин		
	Доза	Изменение AUC ^{&}	Клинические рекомендации [#]
			наблюдение за такими пациентами
Амлодипин 10 мг, разовая доза	80 мг, РД	↑ 18%	Особых рекомендаций нет
Циметидин 300 мг 4 р/сут, 2 недели	10 мг р/сут, 4 недели	↓ менее 1% [^]	Особых рекомендаций нет
Антацидная суспензия гидроксидов магния и алюминия, 30 мл 4 р/сут, 2 недели	10 мг р/сут, 4 недели	↓ 35% [^]	Особых рекомендаций нет
Эфавиренц 600 мг р/сут, 14 дней	10 мг, 3 дня	↓ 41%	Особых рекомендаций нет
Рифампицин 600 мг р/сут, 7 дней (при одновременном применении)	40 мг, РД	↑ 30%	При невозможности избежать совместного применения рекомендуется принимать аторвастатин и рифампицин одновременно при клиническом наблюдении
Рифампицин 600 мг р/сут, 5 дней (раздельные дозы)	40 мг, РД	↓ 80%	
Гемфиброзил 600 мг 2 р/сут, 7 дней	40 мг, РД	↑ 35%	Рекомендуется применять более низкую начальную дозу и вести клиническое наблюдение за такими пациентами
Фенофибрат 160 мг р/сут, 7 дней	40 мг, РД	↑ 3%	Рекомендуется применять более низкую начальную дозу и вести клиническое наблюдение за такими пациентами
Боцепревир 800 мг 3 р/сут, 7 дней	40 мг, РД	↑ в 2,3 раза	Рекомендуется применять более низкую начальную дозу и вести клиническое наблюдение за такими пациентами. Во время совместного приема с боцепревиrom суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг.

р/сут = один раз сутки, РД = разовая доза, 2 р/сут = два раза в сутки, 4 р/сут = четыре раза в сутки, 3 р/сут = три раза в сутки

Повышение обозначено знаком «↑», понижение — знаком «↓».

[&]Данные, приведенные как изменение в x раз, являются простым соотношением между

Совместно применяемый препарат и схема применения	Аторвастатин		
	Доза	Изменение AUC^{&}	Клинические рекомендации[#]

сочетанным применением и применением аторвастатина в качестве монотерапии (т. е. 1 раз = без изменения). Данные, приведенные в виде изменения в %, представляют собой процентную разницу относительно монотерапии аторвастатином (т. е. 0% = без изменения).

[#] Клиническая значимость приведена в разделах 4.4 и 4.5.

^{*} Содержит один или несколько компонентов, которые угнетают CYP3A4 и могут повышать плазменные концентрации препаратов, метаболизируемых посредством CYP3A4. В результате употребления одного стакана грейпфрутового сока емкостью 240 мл значение AUC активного орто-гидрокси-метаболита снизилось на 20,4%. Употребление большого количества грейпфрутового сока (более 1,2 л в день в течение 5 дней) повышало AUC аторвастатина в 2,5 раза и AUC активного вещества (аторвастатина и метаболитов).

[^] Активность, эквивалентная общему количеству аторвастатина

Таблица 2. Влияние аторвастатина на фармакокинетику совместно применяемых препаратов

Схема приема аторвастатина	Совместно применяемый препарат		
	Лекарственный препарат/доза (мг)	Изменение AUC^{&}	Клинические рекомендации
80 мг р/сут, 10 дней	Дигоксин, 0,25 мг р/сут, 20 дней	↑ 15%	Пациенты, принимающие дигоксин, должны находиться под соответствующим наблюдением
40 мг р/сут, 22 дня	Оральный контрацептив р/сут, 2 месяца - норэтиндрон, 1 мг - этинилэстрадиол, 35 мкг	↑ 28% ↑ 19%	Особых рекомендаций нет
80 мг р/сут, 15 дней	*Феназон, 600 мг, РД	↑ 3%	Особых рекомендаций нет
10 мг, РД	Типранавир 500 мг 2 р/сут/ритонавир 200 мг 2 р/сут, 7 дней	Без изменения	Особых рекомендаций нет
10 мг р/сут, 4 дня	Фосампренавир 1400 мг 2 р/сут, 14 дней	↓ 27%	Особых рекомендаций нет
10 мг р/сут, 4 дня	Фосампренавир 700 мг 2 р/сут/ритонавир 100 мг 2 р/сут, 14 дней	Без изменения	Особых рекомендаций нет

р/сут = один раз в сутки, РД = разовая доза, 2 р/сут = два раза в сутки

Повышение обозначено значком «↑», понижение — значком «↓».

1 р/сут = один раз в сутки, РД = разовая доза, 2 р/сут = два раза в сутки

Повышение обозначено значком «↑», понижение — значком «↓».

* Сочетанное применение многократных доз аторвастатина и феназона оказывало незначительный эффект или не оказывало обнаруживаемого эффекта на клиренс феназона.

Особые указания

Особые предупреждения и меры предосторожности в связи с аторвастатином, периндоприлом и амлодипином также применимы к Липертансу.

Воздействие на печень

Ввиду того что Липертанс® в качестве компонента содержит аторвастатин, следует периодически выполнять функциональные пробы печени. Пациентам, у которых появились какие-либо признаки или симптомы, указывающие на нарушение функции печени, должны быть выполнены функциональные пробы печени. Пациенты, у которых повысился уровень трансаминаз, должны находиться под наблюдением до исчезновения патологии. Если повышенный уровень трансаминаз, превышающий верхнюю границу нормы (ВГН) в 3 раза, сохраняется, рекомендуется снизить дозу аторвастатина, используя отдельные компоненты, или отменить его прием. Липертанс следует применять с осторожностью у пациентов, которые употребляют алкоголь в значительных количествах и/или имеют в анамнезе заболевание печени.

В редких случаях прием ингибиторов АПФ сопровождался синдромом, который начинался с холестатической желтухи, прогрессировал в фульминантный некроз печени и (иногда) заканчивался летальным исходом. Механизм развития этого синдрома пока непонятен. Пациенты, получающие Липертанс®, у которых развивается желтуха или заметно повышается уровень ферментов печени, должны прекратить прием Липертанса® и в дальнейшем находиться под медицинским наблюдением.

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и значения AUC увеличиваются; рекомендации относительно дозы не выработаны. Пациентам, которые лечатся Липертансом® и имеют тяжелую печеночную недостаточность, может потребоваться тщательное наблюдение.

Принимая во внимание действие аторвастатина, периндоприла и амлодипина, Липертанс противопоказан пациентам с заболеванием печени в активной стадии или с устойчивым повышением уровня трансаминаз в сыворотке неясного генеза более чем в 3 раза выше верхней границы нормы. Липертанс® следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью и у пациентов, которые употребляют алкоголь в значительных количествах и/или имеют в анамнезе заболевание печени. Если требуется изменить режим дозирования, следует титровать отдельные компоненты.

Воздействие на скелетные мышцы

Аторвастатин, как и другие ингибиторы гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы, в редких случаях может влиять на скелетные мышцы и вызывать миалгию, миозит и миопатию, которая может прогрессировать до рабдомиолиза — потенциально опасного для жизни состояния, характеризующегося выраженным повышением уровней креатинкиназы (КК) (> 10 раз выше ВГН), миоглобинемию и миоглобинурию, которая может привести к почечной недостаточности.

Определение уровня креатинкиназы

Уровень креатинкиназы (КК) не следует измерять после тяжелой физической нагрузки или при наличии любой другой возможной причины повышения КК, так как это затрудняет интерпретацию значений. Если уровни КК значительно повышены на исходном уровне (> 5 раз от ВГН), следует выполнить измерение повторно через 5–7 дней для подтверждения результатов.

До лечения

Аторвастатин следует назначать с осторожностью пациентам с предрасполагающими факторами к рабдомиолизу. Уровень КК следует определять до начала лечения статином в следующих ситуациях:

- нарушение функции почек;
- гипотиреоз;
- наследственные мышечные нарушения в личном или семейном анамнезе;
- ранее перенесенная мышечная токсичность вследствие приема статина или фибрата;
- перенесенное заболевание печени и/или употребление алкоголя в значительных количествах;
- у пожилых людей (в возрасте > 70 лет) необходимость таких измерений следует рассматривать в зависимости от других предрасполагающих факторов к рабдомиолизу;
- ситуации, когда может иметь место повышение уровня в плазме, например, взаимодействия и особые популяции, включая генетические субпопуляции.

В таких ситуациях риск лечения должен рассматриваться в соотношении с возможной пользой, а также рекомендуется клиническое наблюдение.

Если уровни КК значительно повышены (> 5 раз от ВГН) на исходном уровне, то лечение начинать нельзя.

Во время лечения

- Пациентов надо попросить незамедлительно сообщать о мышечной боли, судорогах или слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или жаром.

- Если такие симптомы возникнут у пациента во время лечения Липертансом, следует определить уровни КК. Если обнаружится, что эти уровни значительно повышены (> 5 раз от ВГН), то лечение необходимо прекратить.
- Если мышечные симптомы тяжелые и ежедневно вызывают дискомфорт, даже если уровни КК повышены до ≤ 5 x ВГН, следует рассмотреть возможность прекращения лечения.
- Если симптомы проходят и уровни КК возвращаются к норме, можно рассмотреть возможность повторного введения аторвастатина или введение альтернативного статина в самой низкой дозе и при тщательном наблюдении.
- Прием Липертанса должен быть немедленно прекращен, если имеет место клинически значимое существенное повышение уровней КК (> 10 x ВГН) или если поставлен диагноз либо есть подозрения на рабдомиолиз.

Сопутствующее лечение другими медицинскими препаратами

Ввиду присутствия аторвастатина в качестве компонента препарата риск рабдомиолиза повышается, когда Липертанс® принимается одновременно с некоторыми медицинскими препаратами, которые могут повышать концентрацию аторвастатина в плазме, такими как мощные ингибиторы СУРЗА4 или транспортные белки (напр., циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т. п.). Риск миопатии также может возрастать при совместном применении гемфиброзила и других производных фиброевой кислоты, эритромицина, ниацина и эзетимиба, телапревира или комбинации типранавира и ритонавира. По возможности следует использовать альтернативные (невзаимодействующие) средства лечения вместо этих лекарственных препаратов.

Сообщалось об очень редких случаях иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после лечения некоторыми статинами. ИОНМ клинически характеризуется постоянной слабостью проксимальных мышц и повышенным уровнем креатинкиназы в сыворотке, который сохраняется несмотря на прекращение лечения статином. В случаях, когда необходимо совместное применение этих препаратов с Липертансом®, следует тщательно изучить пользу и риски сопутствующего приема. Когда пациенты принимают препараты, повышающие концентрацию аторвастатина в плазме, рекомендуется принимать пониженную максимальную дозу аторвастатина, а значит, следует снизить дозу отдельных компонентов. Кроме того, в случае применения мощных ингибиторов СУРЗА4 следует снизить начальную дозу аторвастатина и рекомендуется

вести соответствующее клиническое наблюдение за этими пациентами (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Совместное применение аторвастатина и фузидовой кислоты не рекомендуется, поэтому следует временно прекратить прием аторвастатина во время лечения фузидовой кислотой (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

В состав Липертанса входит аторвастатин, поэтому его не следует применять одновременно с препаратами фузидиевой кислоты системного действия и в течение семи дней после прекращения лечения фузидиевой кислотой. Если пациенту требуются препараты фузидиевой кислоты системного действия, лечение статинами следует приостановить на время курса фузидиевой кислоты. Имеются сообщения о развитии рабдомиолиза (в том числе летального) при одновременном применении фузидиевой кислоты и статинов (см. раздел 4.5). Пациенту следует рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью при возникновении слабости, боли или болезненной чувствительности в мышцах.

Лечение статинами можно возобновить через семь дней после введения последней дозы фузидиевой кислоты.

В исключительных обстоятельствах при необходимости длительного применения препаратов фузидиевой кислоты системного действия, например для лечения тяжелых инфекций, следует взвешивать необходимость совместного применения Липертанса и фузидиевой кислоты в каждом отдельном случае и проводить тщательное медицинское наблюдение.

Интерстициальная легочная болезнь

Сообщалось об исключительных случаях интерстициальной легочной болезни при лечении некоторыми статинами, особенно при длительном лечении. Проявляющиеся признаки могут включать одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (усталость, снижение веса и жар). Если есть подозрения, что у пациента возникла интерстициальная легочная болезнь, терапию Липертансом следует прекратить.

Сахарный диабет

Некоторые данные позволяют считать, что статины как класс препаратов повышают уровень глюкозы в крови, и у некоторых пациентов, подверженных повышенному риску развития диабета в будущем, может наблюдаться уровень гипергликемии, при котором может быть уместно официальное лечение при диабете. Однако этот риск перевешивается снижением сосудистого риска, которое обеспечивают статины, и поэтому не должен быть причиной прекращения лечения Липертансом®. Пациенты, подверженные риску (с уровнем глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенным уровнем триглицеридов, гипертензией), при лечении Липертансом должны находиться под клиническим и

биохимическим наблюдением в соответствии с национальными руководствами.

Пациентам с диабетом, принимающим пероральные противодиабетические препараты или инсулин, в течение первого месяца лечения препаратами, содержащими ингибитор АПФ, такими как Липертанс[®], следует проводить тщательный мониторинг гликемии.

Сердечная недостаточность

При назначении Липертанса[®] пациентам с сердечной недостаточностью следует соблюдать осторожность. В длительном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов, страдающих тяжелой сердечной недостаточностью (III и IV класса по функциональной классификации NYHA), частота случаев отека легких была выше в группе амлодипина, чем в группе плацебо. Пациентам с застойной сердечной недостаточностью следует с осторожностью назначать препараты, содержащие блокаторы кальциевых каналов, так как они могут повышать риск сердечно-сосудистых явлений и смерти в будущем.

Гипотензия

Ингибиторы АПФ, такие как периндоприл, могут вызывать падение артериального давления. Гипотензия с клиническими проявлениями редко развивается у пациентов с гипертензией без сопутствующих заболеваний. Она чаще возникает у пациентов со сниженным ОЦК (принимающих диуретики, находящихся на диете с ограниченным потреблением соли, пациентов на диализе, пациентов с диареей или рвотой) или у пациентов с тяжелой ренинзависимой гипертензией. У пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью, при наличии или отсутствии ассоциированной почечной недостаточности, может наблюдаться симптоматическая гипотензия. Она с наибольшей вероятностью может возникнуть у пациентов с более тяжелой сердечной недостаточностью, судя по применению высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемии или функциональной почечной недостаточности. Пациенты с повышенным риском симптоматической гипотензии должны находиться под тщательным наблюдением в начале терапии и при подборе дозы. Такой же подход должен применяться для пациентов с ишемической болезнью сердца или нарушениями мозгового кровообращения, у которых избыточное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или к инсульту.

В случае развития гипотензии необходимо положить пациента на спину и при необходимости ввести внутривенно 0,9% (9 мг/мл) раствор хлорида натрия. Преходящая гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего приема препарата, который обычно можно продолжать после повышения артериального давления вследствие увеличения ОЦК.

У некоторых пациентов с застойной сердечной недостаточностью, которые имеют нормальное или низкое артериальное давление, периндоприл может

вызвать дополнительное понижение артериального системного давления. Этот эффект является ожидаемым и обычно не служит причиной прекращения лечения. Если гипотензия становится симптоматичной, может потребоваться снижение дозы или прекращение лечения Липертансом®.

Стеноз аорты и митрального клапана

Как и другие лекарственные препараты, содержащие ингибиторы АПФ, такие как периндоприл, Липертанс® следует с осторожностью назначать пациентам со стенозом митрального клапана или значительным стенозом аорты не высокой степени. Применение Липертанса® противопоказано пациентам с тяжелой обструкцией выходного тракта левого желудочка.

Пересадка почек

Опыт применения периндоприла аргинина у пациентов, которые недавно перенесли трансплантацию почки, отсутствует.

Реноваскулярная гипертензия:

Есть повышенный риск гипотензии и почечной недостаточности, когда пациент с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии в единственной функционирующей почке получает лечение ингибиторами АПФ (ангиотензин-превращающий-фермент). Лечение диуретиками может быть способствующим фактором. Потеря функции почек может возникнуть лишь с незначительными изменениями в креатинине сыворотки даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Нарушение функции почек

Липертанс® можно принимать пациентам, у которых клиренс креатинина составляет ≥ 60 мл/мин, но он не подходит для пациентов с клиренсом креатинина < 60 мл/мин (с нарушением функции почек умеренной и тяжелой степени). Для этих пациентов рекомендуется индивидуальная титрация доз монокомпонентов. Для пациентов с нарушением функции почек стандартный мониторинг уровней калия и креатинина является частью обычной медицинской практики.

У пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью гипотензия после начала терапии ингибиторами АПФ, такими как периндоприл, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. В этой ситуации отмечалась острая почечная недостаточность, обычно обратимая.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, проходящих лечение ингибиторами АПФ, отмечались случаи повышения уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке, которые были обратимыми при прекращении терапии. Такие изменения наиболее вероятны у пациентов с почечной недостаточностью. При реноваскулярной гипертензии также повышен риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности.

У некоторых пациентов с гипертензией без видимого первичного поражения сосудов почек возникало повышение уровня мочевины в крови и креатинина

в сыворотке, которое обычно было незначительным и преходящим, особенно при комбинированном приеме периндоприла и диуретика. Это наиболее вероятно у пациентов с уже существующей почечной недостаточностью. Может потребоваться снижение дозы и/или прекращение приема диуретика и/или Липертанса.

Амлодипин может назначаться пациентам с почечной недостаточностью в обычных дозах. Изменения концентрации амлодипина в плазме не зависят от степени почечной недостаточности.

Действие комбинированного препарата Липертанса® не было испытано у пациентов с почечной недостаточностью. Дозы Липертанса® должны назначаться с учетом рекомендаций относительно доз индивидуальных компонентов при раздельном приеме.

Пациенты на гемодиализе

У пациентов на гемодиализе с мембранами с высокой гидравлической проницаемостью, которые одновременно получали ингибитор АПФ, отмечались анафилактоидные реакции. Для этих пациентов следует использовать другие типы диализных мембран или иной класс антигипертензивных препаратов.

Гиперчувствительность/отек Квинке

У пациентов, которые получали ингибиторы АПФ, в том числе периндоприл, были зарегистрированы редкие случаи возникновения ангионевротического отека (отека Квинке) лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовой щели и/или гортани. Такая реакция может возникнуть в любое время на протяжении лечения. В таких случаях прием Липертанса® следует немедленно прекратить и проводить необходимый мониторинг вплоть до полного исчезновения симптомов. Обычно в случаях, когда отек затрагивал только лицо и губы, он проходил без какого-либо лечения, хотя антигистаминные препараты облегчали симптомы.

Ангионевротический отек, который сопровождается отеком гортани, может привести к летальному исходу. При отеке языка, голосовой щели или гортани, при котором вероятна обструкция дыхательных путей, следует немедленно оказать первую помощь. Она может включать назначение адреналина и/или поддержание проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного и окончательного исчезновения симптомов.

Риск развития ангионевротического отека при приеме Липертанса® может быть повышен у пациентов, перенесших ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ (см. раздел «Противопоказания»).

Поступали редкие сообщения об ангионевротическом отеке кишечника у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. У этих пациентов возникала боль в животе (с тошнотой и рвотой или без них); в некоторых случаях этому не предшествовал ангиоотек лица и уровни С-1 эстеразы были в норме.

Диагноз отека Квинке ставили с помощью процедур, включавших компьютерную томографию, ультразвуковое обследование или при хирургической операции; симптомы прекращались после прекращения приема ингибитора АПФ. Отек Квинке с поражением кишечника следует рассматривать при дифференциальном диагнозе у пациентов, принимающих Липертанс, с болями в животе.

Сочетание периндоприла с сакубитрилом/валсартаном противопоказано ввиду повышенного риска возникновения ангиоэдемы. Прием сакубитрила/валсартана нельзя начинать до 36 часов после приема последней дозы терапии периндоприлом. Если лечение сакубитрилом/валсартаном прекращено, то лечение периндоприлом нельзя начинать до 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана. Одновременное применение других ингибиторов НЭП (нейтральная эндопептидаза) (например, рацекадотрил) и ингибиторов АПФ также может повысить риск возникновения ангиоэдемы. Следовательно, необходимо провести тщательную оценку отношения пользы и риска, прежде чем начинать лечение ингибиторами НЭП (например, рацекадотрил) у пациентов, принимающих периндоприл.

Одновременное применение ингибиторов mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

Одновременный прием с ингибиторами мишени рапамицина млекопитающих – mTOR (сиролимус, эверолимус, темсиролимус) повышает риск ангионевротического отека (отек дыхательных путей и языка при наличии или отсутствии нарушения дыхательной функции).

Анафилактикоидные реакции во время процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, во время процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с декстрансульфатом отмечались угрожающие жизни анафилактикоидные реакции. Избежать этих реакций можно путем отмены ингибитора АПФ перед каждым проведением афереза.

Анафилактикоидные реакции во время десенсибилизации

У пациентов, получавших препараты, содержащие ингибиторы АПФ, такие как Липертанс, во время десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых), возникали анафилактикоидные реакции. У тех же пациентов этих реакций удавалось избежать путем временной отмены ингибиторов АПФ, но они вновь наступали при случайном повторном приеме препарата.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, отмечались нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и отсутствием других осложняющих факторов

нейтропения возникала редко. Следует соблюдать предельную осторожность при назначении Липертанса® пациентам с коллагенозами, пациентам, получающим иммунодепрессантную терапию, лечение аллопуринолом или прокаинамидом, или тем, у кого присутствуют все эти осложняющие факторы, в особенности при уже имеющихся нарушениях функции почек. У некоторых из таких пациентов развились серьезные инфекции, и в отдельных случаях интенсивная терапия антибиотиками оказывалась неэффективной. При назначении Липертанса® таким пациентам рекомендуется проводить периодический мониторинг уровня лейкоцитов в крови и инструктировать их о необходимости сообщать о любых признаках инфекции (например, боль в горле, повышение температуры).

Раса

Отек Квинке при лечении ингибиторами АПФ чаще возникает у пациентов негроидной расы, чем у пациентов других рас.

Эффективность Липертанса®, который содержит ингибитор АПФ периндоприл, для снижения артериального давления у пациентов негроидной расы может быть ниже, чем у пациентов других рас. Возможно, причина этого состоит в том, что гипертензия у пациентов негроидной расы чаще протекает на фоне низкого содержания ренина.

Кашель

При использовании ингибиторов АПФ было отмечено возникновение кашля. Характерен непродуктивный, непрекращающийся кашель, который проходит с прекращением терапии. У пациентов, принимающих Липертанс®, кашель, вызванный приемом ингибитора АПФ, следует рассматривать при дифференциальном диагнозе кашля.

Хирургическое вмешательство/анестезия

При обширном хирургическом вмешательстве или во время анестезии препаратами, вызывающими гипотензию, Липертанс® может блокировать образование ангиотензина II вследствие компенсаторного высвобождения ренина. Лечение следует отменить за день до операции. При развитии гипотензии, которая предположительно связана с этим механизмом действия, ее можно корректировать путем повышения ОЦК.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, в том числе периндоприлом, отмечалось повышение содержания калия в сыворотке крови. Факторы риска развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (> 70 лет), сахарный диабет, случайные явления, такие как обезвоживание организма, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей соли, а также прием других лекарственных препаратов,

вызывающих повышение уровня калия в сыворотке (например, гепарины, котримоксазол также известный как триметоприм/сульфаметоксазол, другие ингибиторы АПФ). Прием препаратов калия, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих заменителей соли, особенно пациентами с нарушениями функции почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке. Гиперкалиемия может вызвать тяжелую, иногда летальную аритмию. Если одновременное назначение указанных выше препаратов и Липертанса считается необходимым, их следует применять с осторожностью и при частом мониторинге содержания калия в сыворотке крови.

Сочетание с литием

Не рекомендуется сочетание лития и препаратов, содержащих периндоприл, таких как Липертанс.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Доказано, что одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и вызывает снижение функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется.

Если двойная блокада является абсолютно необходимой, ее следует проводить только под надзором специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, уровней электролитов и артериального давления.

Пациентам с диабетической нефропатией нельзя назначать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II одновременно.

Первичный гиперальдостеронизм:

Обычно пациенты с первичным гиперальдостеронизмом не будут иметь реакцию на противогипертонические препараты, действующие через ингибирование ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому применение этого препарата не рекомендуется.

Вспомогательные вещества

По причине содержания в нем лактозы Липертанс® не должны принимать пациенты с редко встречающейся наследственной непереносимостью лактозы, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы или врожденной лактазной недостаточностью.

Фертильность, Беременность и кормление грудью

Липертанс противопоказан во время беременности и кормления грудью.

Женщины, которые могут забеременеть

Во время лечения Липертансом женщины, способные забеременеть, должны пользоваться эффективными средствами контрацепции.

Беременность

Аторвастатин

Безопасность препарата для беременных женщин не установлена. Контролируемых клинических исследований применения аторвастатина у беременных женщин не проводилось. Сообщалось о редких случаях врожденных пороков развития после внутриутробного воздействия ингибиторов гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы (HMG-CoA). Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность препарата. Воздействие аторвастатина на материнский организм может снижать у плода уровни мевалоната, который является прекурсором биосинтеза холестерина. Атеросклероз — это хронический процесс, и обыкновенно прекращение приема гиполипидемических препаратов во время беременности должно оказывать незначительное влияние на долгосрочный риск, связанный с первичной гиперхолестеринемией.

По этим причинам беременные женщины, женщины, которые пытаются забеременеть или подозревают беременность, не должны принимать аторвастатин. Лечение аторвастатином следует прервать на период беременности или до подтверждения отсутствия беременности.

Периндоприл

Прием ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не рекомендуется. Прием ингибиторов АПФ во время второго и третьего триместров беременности противопоказан.

Эпидемиологические свидетельства относительно риска тератогенного влияния при приеме ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не позволяют сделать определенных выводов, тем не менее, определенный риск исключить нельзя. Пациентки, планирующие беременность, должны перейти на альтернативный гипотензивный препарат, безопасность применения которого при беременности была установлена. Если факт беременности подтвердился, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, назначить другой препарат.

Известно, что прием ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах беременности приводит к токсическому влиянию на плод (снижение функции почек, маловодие, задержка оксификации черепа) и на новорожденного ребенка (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

Если прием ингибиторов АПФ имел место начиная со второго триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование почек и черепа. Если мать во время беременности принимала ингибиторы АПФ, то младенец должен находиться под тщательным наблюдением на предмет гипотензии.

Амлодипин

Безопасность амлодипина при беременности у человека не установлена. В исследованиях на животных при применении препарата в высоких дозах наблюдались признаки репродуктивной токсичности.

Кормление грудью

Аторвастатин

Неизвестно, выделяются ли аторвастатин или его метаболиты с человеческим молоком.

Ввиду возможных серьезных нежелательных реакций женщины, принимающие аторвастатин, не должны кормить грудью. Прием аторвастатина в период кормления грудью противопоказан.

Периндоприл

Информация о приеме периндоприла в период кормления грудью отсутствует, поэтому назначение периндоприла не рекомендуется. При кормлении, особенно новорожденных или недоношенных детей, следует отдавать предпочтение иным методам лечения с установленным профилем безопасности.

Амлодипин

Пока неизвестно, выделяется ли амлодипин в грудное молоко.

Фертильность

Аторвастатин

В исследованиях на животных аторвастатин не оказывал влияния на фертильность самцов и самок.

Периндоприл

Не было установлено влияния препарата на репродуктивную способность или фертильность.

Амлодипин

У некоторых пациентов, принимавших блокаторы кальциевых каналов, были отмечены обратимые биохимические изменения в головках сперматозоидов. В настоящее время достаточных клинических данных относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность нет. В одном из исследований на крысах были обнаружены случаи нежелательного влияния на фертильность у самцов.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами

Исследований влияния Липертанса® на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось.

- Аторвастатин оказывает пренебрежимо малое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Периндоприл не оказывает прямого влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, но у некоторых пациентов могут возникнуть индивидуальные реакции, связанные с низким артериальным давлением, особенно в начале лечения или в сочетании с другим гипотензивным препаратом.
- Амлодипин может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с

механизмами. На способность пациента быстро реагировать могут негативно влиять головокружение, головная боль, усталость или тошнота. В результате у пациентов, принимающих Липертанс[®], способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами может быть нарушена. Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения.

Передозировка

Информация о передозировке Липертанса[®] при применении у человека отсутствует.

Аторвастатин

Симптомы и лечение

Специального лечения при передозировке аторвастатина не существует. В случае передозировки пациент должен получать симптоматическое лечение и при необходимости должны предприниматься поддерживающие меры. Необходимо выполнить функциональные тесты печени и контролировать уровни КК. Поскольку аторвастатин хорошо связывается с белками плазмы, представляется, что гемодиализ не приведет к значительному повышению клиренса аторвастатина.

Периндоприл

Симптомы

Передозировка ингибиторов АПФ может вызвать следующие симптомы: гипотензия, циркуляторный шок, нарушения электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, усиленное сердцебиение, брадикардия, головокружение, тревожность и кашель.

Лечение

Рекомендуемое лечение при передозировке заключается во внутривенной инфузии 0,9% (9 мг/мл) раствора хлорида натрия. В случае развития гипотензии пациента следует положить в противошоковое положение (на спину, с приподнятыми на 20-30 см выше уровня сердца ногами). По возможности следует начать инфузию ангиотензина II и/или внутривенное введение катехоламинов. Периндоприл может быть выведен из системного кровообращения при гемодиализе. В случае брадикардии, резистентной к терапии, показано проведение электрокардиостимуляции. Следует постоянно отслеживать основные показатели жизнедеятельности, уровень электролитов и креатинина в сыворотке.

Амлодипин

Данные по намеренной передозировке у человека ограничены.

Симптомы

Имеющиеся данные позволяют предположить, что серьезная передозировка может привести к выраженному расширению периферических сосудов и, возможно, к рефлекторной тахикардии. Имеются сообщения о выраженной и

иногда продолжительной системной гипотензии вплоть до развития шока с летальным исходом.

Лечение

При клинически значимой гипотензии, вызванной передозировкой амлодипина, необходимо проведение сердечно-легочной реанимации, включая частый контроль функции сердца и легких, наблюдение за ОЦК и объемом выделяемой мочи. Больному необходимо приподнять конечности. Сосудосуживающие препараты могут помочь восстановить сосудистый тонус и артериальное давление при условии отсутствия противопоказаний к их использованию. Внутривенное введение глюконата кальция может устранить проявления блокады кальциевых каналов. В некоторых случаях оправдано проведение промывания желудка. У здоровых добровольцев прием активированного угля в течение 2 часов после приема амлодипина в дозе 10 мг приводил к снижению уровня всасывания препарата. Поскольку амлодипин хорошо связывается с белками плазмы, эффект от гемодиализа представляется маловероятным.

Форма выпуска и упаковка

По 30 таблеток помещают в тубы полипропиленовые, снабженные пробкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей около 3 г поглотителя влаги.

По 1 тубе вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Les Laboratoires Servier Industrie, Франция

Владелец регистрационного удостоверения

Les Laboratoires Servier, Франция



Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей, претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей; ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Сервье Казахстан»

050020, г.Алматы, пр-т Достык 310г, Бизнес центр, 3 этаж

Тел.: (727) 386 76 62/63/64/70/71

Факс: (727) 386 76 67

e-mail: kazadinfo@servier.com