

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «05» марта 2022 г.
№ N049283, N049284, N049285,
N049286, N049287

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Липертанс®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, дозировка

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

Фармакотерапевтическая группа

Сердечно-сосудистая система. Липид-модифицирующие препараты. Липид-модифицирующие препараты, комбинации. HMG-CoA-редуктазы ингибиторы, комбинации другие. Аторвастатина, амлодипин и периндоприл.
Код АТХ С10ВХ11

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.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу, к ингибиторам АКФ, 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
- применение одновременно с противовирусными препаратами для лечения гепатита С глекапревиром и пибрентасвиром
- 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 АКФ
- 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 терапией сакубитрилом/валсартаном. Между приемом последней дозы сакубитрила и валсартана и началом лечения препаратом Липертанс® необходимо выдержать интервал не менее 36 часов
- экстракорпоральные лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями
- значимый двусторонний стеноз почечной артерии или стеноз артерии в единственной функционирующей почке
- лицам с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Ларр-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы
- не рекомендуется назначать детям и подросткам младше 18 лет

Необходимые меры предосторожности при применении

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

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 АКФ 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 препарата Липертанс® 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.

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 СУР3А4 или транспортные белки (напр., циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делагирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол, летермовир и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и т. п.). Риск миопатии также может возрасти при совместном применении гемфиброзила и других производных фиброевой кислоты, противовирусных препаратов для лечения гепатита С (ВГС) (боцепревир, телапревир, элбасвир/гразопревир), эритромицина, ниацина или эзетимиба. 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 препаратом Липертанс®, 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 СУР3А4 следует снизить начальную дозу аторвастатина и рекомендуется вести соответствующее клиническое наблюдение за этими пациентами. Совместное применение аторвастатина и фузидовой кислоты не рекомендуется, поэтому следует временно прекратить прием аторвастатина во время лечения фузидовой кислотой. 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. 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 препарата Липертанс® 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 препаратом Липертанс® 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 препаратом Липертанс®. 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 препаратом Липертанс® должны находиться под клиническим и биохимическим наблюдением.

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

Сердечная недостаточность

При назначении препарата Липертанс® пациентам с сердечной недостаточностью следует соблюдать осторожность. 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 АКФ, 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 АКФ, 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 АКФ (ангиотензин-конвертирующий-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 АКФ, 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 АКФ, 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 АКФ, 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 АКФ, 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 АКФ.

Поступали редкие сообщения об ангионевротическом отеке кишечника у пациентов, принимающих ингибиторы АКФ. 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 АКФ. Отек Квинке с поражением кишечника следует рассматривать при дифференциальном диагнозе у пациентов, принимающих Липертанс®, с болями в животе.

Сочетание периндоприла с сакубитрилом/валсартаном противопоказано из-за повышения риска ангионевротического отека. Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом и валсартаном должен составлять не менее 36 часов. При прекращении лечения сакубитрилом/валсартаном между приемом последней дозы

сакубитрила/валсартана и началом лечения периндоприлом должно пройти не менее 36 часов.

Одновременное применение ингибиторов АКФ и ингибиторов нейтральной эндопептидазы NEP (напр., рацекадотрил), ингибиторов mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может повысить риск ангионевротического отека (отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся респираторными нарушениями или без них). В этой связи необходимо тщательно взвесить соотношение пользы и риска перед назначением рацекадотрила, ингибиторов mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) пациентам, принимающим ингибитор АКФ *Анафилактоидные реакции во время процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)*

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

Анафилактоидные реакции во время десенсибилизации

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

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

У пациентов, принимающих ингибиторы АКФ, 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).

Кашель

При использовании ингибиторов АКФ было отмечено возникновение кашля. Характерен непродуктивный, непрекращающийся кашель, который проходит с прекращением терапии. У пациентов, принимающих Липертанс[®], кашель, вызванный приемом ингибитора АКФ, 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 АКФ, в том числе периндоприлом, отмечалось повышение содержания калия в сыворотке крови. Ингибиторы АКФ могут вызвать гиперкалиемию, так как они ингибируют секрецию альдостерона. Этот эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. 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, ко-тримоксазол также известный как триметоприм/сульфаметоксазол), и особенно антагонистов альдастерона или блокаторов ангиотензиновых рецепторов. 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. Калийсберегающие диуретики и блокаторы ангиотензиновых рецепторов следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих ингибиторы АКФ; при этом необходим мониторинг уровня калия в сыворотке крови и функции почек. Если одновременное назначение указанных выше препаратов и препарата Липертанс[®] 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 АКФ 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 АКФ, 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 АКФ 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.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного использования ингибиторов АКФ, 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 раздельном приеме.

Лекарственные препараты, повышающие риск ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АКФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку это повышает риск ангионевротического отека.

Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом/валсартаном должен составлять не менее 36 часов. Между приемом последней дозы сакубитрила/валсартана и началом лечения периндоприлом необходимо выдержать интервал не менее 36 часов.

Одновременное применение ингибиторов АКФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинами (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может привести к повышенному риску ангионевротического отека.

Препараты, вызывающие гиперкалиемию

Хотя содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, гиперкалиемия может возникнуть у некоторых пациентов, принимающих Липертанс®. Некоторые препараты или классы препаратов могут повышать частоту возникновения гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (напр., спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АКФ, антагонисты рецепторов ангиотензина-II, НПВП, гепарины, иммунодепрессанты, например, циклоспорин или такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид. Сочетание этих препаратов повышает риск гиперкалиемии. В связи с этим комбинация препарата Липертанс® с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется. Если одновременное применение показано, их следует использовать с осторожностью и при частом мониторинге уровня калия в сыворотке крови.

Одновременное применение противопоказано

Периндоприл

Алискирен: сочетанная терапия препаратом Липертанс® 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, полиакрилонитрильные 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.

Одновременное использование не рекомендуется

Аторвастатин

Глекапревир и пибрентасвир: Совместное применение с препаратом Липертанс® противопоказано ввиду повышения риска миопатии.

Мощные ингибиторы CYP3A4: Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4 (CYP3A4) и является субстратом печеночных белков-переносчиков: полипептида-переносчика органических анионов 1B1 (OATP1B1) и белка-переносчика 1B3 (OATP1B3). Метаболиты аторвастатина являются субстратами OATP1B1. Обнаружено, что аторвастатин также является субстратом белка множественной лекарственной резистентности 1 (MDR1) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), что может ограничивать всасывание аторвастатина в кишечнике и его печеночный

клиренс. Одновременный прием препаратов, являющихся ингибиторами СУР3А4 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 СУР3А4 ведут к выраженному повышению концентрации аторвастатина. По возможности следует избегать одновременного приема мощных ингибиторов СУР3А4 (таких как циклоsporин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол, некоторые противовирусные препараты для лечения ВГС (элбасвир и grazoprevir) 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.

Периндоприл

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

Сочетанная терапия ингибиторами АКФ 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 препарата Липертанс®, 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 препарата Липертанс® с Эстрамустином не рекомендуется, риск повышения частоты нежелательных эффектов, таких как отек Квинке (ангиоотек).

Литий: при одновременном приеме лития и ингибиторов АКФ 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.

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

Эти препараты вызывают гиперкалиемию (потенциально летальную), особенно при сочетании с почечной недостаточностью (аддитивный гиперкалиемический эффект). Сочетание препарата Липертанс® 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.

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. 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. Ввиду механизма двойного взаимодействия рифампицина (индукция

цитохрома Р450 3А и угнетение участвующего в печеночном захвате транспортного белка ОАТР1В1) рекомендуется одновременное применение препарата Липертанс® 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. 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. 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, летермовир) могут повышать системное воздействие аторвастатина. При невозможности избежать одновременного применения рекомендуется снижение дозы и клиническое наблюдение на предмет эффективности лечения.

Применение препарата Липертанс® не рекомендуется у пациентов, принимающих летермовир одновременно с циклоспорином.

Варфарин: Отмечались лишь очень редкие случаи клинически значимых взаимодействий с антикоагулянтами, у пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового ряда, следует определить время коагуляции до начала приема препарата Липертанс® 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 препарата Липертанс® 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 препарата Липертанс®).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту 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 НПВП) возможно снижение их гипотензивного эффекта.

Комбинированное применение ингибиторов АКФ и НПВП 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 НПВП, 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.

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 CYP3A4: После совместного применения с известными индукторами CYP3A4 может измениться концентрация амлодипина в плазме. В связи с этим следует контролировать артериальное давление, также может потребоваться коррекция дозы во время и после комбинированной терапии, особенно мощными индукторами CYP3A4 (например, рифампицин, зверобой продырявленный)

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.

Периндоприл

Симпатомиметики: могут снижать гипотензивный эффект ингибиторов АКФ.

Трициклические антидепрессанты /антипсихотические средства / анестетики:

Одновременное применение анестетиков, трициклических антидепрессантов и антипсихотических средств с ингибиторами АКФ может привести к дальнейшему снижению артериального давления.

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.

Ингибиторы механистической мишени рапамицина (mTOR)

Ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус, темсиролимус) являются субстратами CYP3A. Амлодипин – слабый ингибитор CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать экспозицию ингибиторов mTOR.

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.

Специальные предупреждения

Раса

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

Эффективность препарата Липертанс[®], который содержит ингибитор АКФ 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.

Вспомогательные вещества

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

Уровень натрия

Липертанс[®] содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, т. е. практически не содержит натрия.

Беременность

Липертанс[®] противопоказан во время беременности и кормления грудью.

Аторвастатин

Безопасность препарата для беременных женщин не установлена. Контролируемых клинических исследований применения аторвастатина у беременных женщин не проводилось.

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

Пациентки, планирующие беременность, должны перейти на альтернативный гипотензивный препарат, безопасность применения которого при беременности была установлена. Если факт беременности подтвердился, лечение ингибиторами АКФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, назначить другой препарат.

Известно, что прием ингибиторов АКФ приводит к токсическому влиянию и на новорожденного ребенка (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

Если мать во время беременности принимала ингибиторы АКФ, то младенец должен находиться под тщательным наблюдением на предмет гипотензии.

Амлодипин

Безопасность амлодипина при беременности у человека не установлена.

Кормление грудью

Аторвастатин

Неизвестно, выделяются ли аторвастатин или его метаболиты с 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

Амлодипин проникает в грудное молоко. Влияние амлодипина на новорожденных неизвестно.

Фертильность

Во время лечения препаратом Липертанс® женщины, способные забеременеть, должны пользоваться эффективными средствами контрацепции.

Аторвастатин

Влияния препарата на репродуктивную способность или фертильность не установлено.

Периндоприл

Не было установлено влияния препарата на репродуктивную способность или фертильность.

Амлодипин

В настоящее время достаточных клинических данных относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность нет.

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

Исследований влияния препарата Липертанс® 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. Рекомендуются соблюдать осторожность, особенно в начале лечения.

Рекомендации по применению

Пероральный прием. Таблетки препарата Липертанс® 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.

У пациентов, принимающих одновременно с препаратом Липертанс® противовирусные препараты для лечения гепатита С элбасвир и гразопревир, или летермовир для профилактики цитомегаловирусной инфекции, доза аторвастатина в составе препарата Липертанс® не должна превышать 20 мг/сут.

Применение препарата Липертанс® не рекомендуется у пациентов, принимающих летермовир одновременно с циклоспорином.

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 препаратом Липертанс® 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.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность препарата Липертанс® у детей и подростков до 18 лет не изучена. Данные отсутствуют. Поэтому применение препарата у детей и подростков не рекомендуется.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Информация о передозировке препарата Липертанс® 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 АКФ 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. Поскольку амлодипин хорошо связывается с белками плазмы, эффект от гемодиализа представляется маловероятным.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Краткое изложение профиля безопасности

К наиболее распространенным нежелательным реакциям при раздельном 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 ($>1/10000$), неизвестно (на основании имеющихся данных провести оценку частоты развития не представляется возможным).

Очень часто

- Отек

Часто

- Назофарингит

- Гиперчувствительность

- Гипергликемия

- Головокружение, головная боль, тремор, дисгевзия, парестезия

- Нарушения зрения, диплопия

- Звон в ушах, вертиго

- Ощущение сердцебиения

- Гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией), покраснение

- Фаринголарингеальная боль, кровотечение из носа, кашель, одышка

- Тошнота, рвота, боль вверху и внизу живота, диспепсия, диарея, запор, изменение ритма дефекации, метеоризм

- Сыпь, зуд

- Отек суставов, отек лодыжек, боль в конечностях, артралгия, мышечные спазмы, миалгия, боль в спине

- Гинекомастия

- Астения, усталость

- Отклонение показателей функциональных проб печени, повышение уровня креатинкиназы в крови

Нечасто

- Ринит

- Эозинофилия

- Гипогликемия, гипонатриемия, гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата, анорексия

- Бессонница, изменения настроения (в том числе тревога), расстройство сна, депрессия, кошмарные сновидения

- Обморок, гипестезия, амнезия

- Нечеткое зрение

- Аритмия (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий)

- Тахикардия

- Васкулит

- Бронхоспазм

- Сухость во рту, панкреатит, отрыжка

- Гепатит, цитолитический или холестатический,

- Крапивница, пурпура, изменение цвета кожи, гипергидроз, экзантема, Алопеция, отек Квинке, пемфигоид, реакция светочувствительности
- Боль в шее, Мышечная усталость
- Нарушение мочеиспускания, никтурия, поллакиурия, почечная недостаточность, эректильная дисфункция
- Боль в груди, боль, недомогание, периферический отек, лихорадка
- Повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня креатинина в крови, увеличение массы тела, лейкоциты в моче, снижение массы тела
- Падение

Редко

- Тромбоцитопения
- Спутанность сознания
- Периферическая нейропатия
- Холестаз
- Обострение псориаза, Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, полиморфная эритема
- Миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендинопатия, иногда осложненная разрывом
- Повышение уровня печеночных ферментов, повышение уровня билирубина в крови
- разрыв мышц

Очень редко

- Лейкопения/нейтропения, агранулоцитоз или панцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью G-6PDH,
- Анафилаксия
- Гипертония
- Инсульт, возможно вызванный чрезмерным снижением АД у пациентов группы риска
- Потеря слуха
- инфаркт миокарда, вызванный выраженной гипотензией у пациентов группы высокого риска, стенокардия
- Эозинофильная пневмония
- Гастрит, гипертрофический гингивит
- Желтуха, печеночная недостаточность
- Эксфолиативный дерматит
- Острая почечная недостаточность,
- Снижение уровня гемоглобина и гематокрита
- Волчаночноподобный синдром

Неизвестно

- Экстрапирамидные расстройства (экстрапирамидный синдром)
- Синдром Рейно
- Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия

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.

Следующие нежелательные явления отмечались при применении некоторых статинов:

- Нарушение половой функции.
- Депрессия.
- Исключительные случаи интерстициальной легочной болезни, особенно при длительном лечении.
- 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 АКФ. СНСАГ можно рассматривать как очень редкое, но возможное осложнение, связанное с терапией ингибитором АКФ, в том числе периндоприлом.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активные вещества:

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

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

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

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).

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).

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).

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).

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).

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 казахском и русском языках вкладывают в пачку картонную.

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Les Laboratoires Servier Industrie (Ле Лаборатуар Сервье Индастри)

905 route de Saran

45520 Gidy - France (Франция)

Держатель регистрационного удостоверения

Les Laboratoires Servier (Ле Лаборатуар Сервье)

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex France (Франция)

Тел: +33 (0)1 55 72 60 00

www.servier.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и 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

Электронная почта: kazadinfo@servier.com