

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Липертанс, 5 мг+10 мг+5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Липертанс, 5 мг+20 мг+5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Липертанс, 5 мг+20 мг+10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Липертанс, 10 мг+20 мг+10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Липертанс, 10 мг+40 мг+10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амлодипин+аторвастатин+периндоприл

Липертанс, 5 мг+10 мг+5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата 6,935 мг), 10 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата 10,82 мг) и 5 мг периндоприла аргинина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 27,46 мг (см. раздел 4.4.).

Липертанс, 5 мг+20 мг+5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата 6,935 мг), 20 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата 21,64 мг) и 5 мг периндоприла аргинина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 54,92 мг (см. раздел 4.4.).

Липертанс, 5 мг+20 мг+10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата 6,935 мг), 20 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата 21,64 мг) и 10 мг периндоприла аргинина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 54,92 мг (см. раздел 4.4.).

Липертанс, 10 мг+20 мг+10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата 13,87 мг), 20 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата 21,64 мг) и 10 мг периндоприла аргинина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 54,92 мг (см. раздел 4.4.).

Липертанс, 10 мг+40 мг+10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата 13,87 мг), 40 мг аторвастатина (в виде аторвастатина кальция тригидрата 43,28 мг) и 10 мг периндоприла аргинина.


Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 109,84 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.


3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.


Липертанс, 5 мг+10 мг+5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Желтые круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировками «1» на одной стороне и «» на другой стороне.


Липертанс, 5 мг+20 мг+5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Желтые круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировками «2» на одной стороне и «» на другой стороне.


Липертанс, 5 мг+20 мг+10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Желтые квадратные с закругленными углами таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировками «3» на одной стороне и «» на другой стороне.

Липертанс, 10 мг+20 мг+10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Желтые продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировками «4» на одной стороне и «» на другой стороне.

Липертанс, 10 мг+40 мг+10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Желтые продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировками «5» на одной стороне и «» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Липертанс показан к применению у взрослых.

Артериальная гипертензия у взрослых пациентов, страдающих такими нарушениями липидного обмена как:

- первичная гиперхолестеринемия, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант), или комбинированная (смешанная) гиперхолестеринемия (соответственно тип IIa и тип IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточен, или
- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия – в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны.

Стабильная ишемическая болезнь сердца у взрослых пациентов, страдающих такими нарушениями липидного обмена как:

- первичная гиперхолестеринемия, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант), или комбинированная (смешанная) гиперхолестеринемия (соответственно тип IIa и тип IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточен, или
- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия – в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны.

Препарат Липертанс предназначен для применения у пациентов, которым требуется комбинированная терапия амлодипином, аторвастатином и периндоприлом в соответствующих дозах.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

По 1 таблетке 1 раз в сутки.

Доза препарата Липертанс подбирается после ранее проведенного титрования доз монокомпонентных лекарственных препаратов, содержащих действующие вещества, входящие в состав препарата Липертанс. Если потребуются изменение дозы одного из действующих веществ в составе препарата (например, в связи с вновь диагностированным заболеванием, изменением состояния пациента, развитием артериальной гипотензии или лекарственным взаимодействием), то необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Совместное применение с другими лекарственными средствами (см. разделы 4.4. и 4.5.)

У пациентов, принимающих противовирусные препараты гразопревир + элбасвир для лечения гепатита С или летермовир для профилактики цитомегаловирусной инфекции

совместно с лекарственным препаратом Липертанс, доза аторвастатина в препарате Липертанс не должна превышать 20 мг/сутки.

Не рекомендуется применение лекарственного препарата Липертанс совместно с циклоспорином.

При необходимости совместного применения с другими лекарственными средствами, такими как циклоспорин, теллапревир или комбинацией типранавир/ритонавир, доза аторвастатина не должна превышать 10 мг/сутки.

Следует соблюдать осторожность и применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина при одновременном применении с ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), ингибиторами протеазы вируса гепатита С (боцепревир), кларитромицином и итраконазолом. При необходимости совместного применения с боцепревиrom доза аторвастатина не должна превышать 40 мг/сутки.

Симптоматическая артериальная гипотензия

При развитии симптомов артериальной гипотензии может потребоваться уменьшение дозы или отмена препарата Липертанс.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек (см. раздел 4.4.)

Препарат может быть назначен пациентам с клиренсом креатинина (КК) ≥ 60 мл/мин и не подходит для применения у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции почек (КК < 60 мл/мин). Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Пациенты пожилого возраста (см. разделы 4.4. и 5.2.)

Лечение препаратом пациентов пожилого возраста проводится в соответствии с функцией почек.

Пациенты с печеночной недостаточностью (см. разделы 4.3., 4.4. и 5.2.)

Пациентам с печеночной недостаточностью препарат следует назначать с осторожностью.

Препарат противопоказан пациентам с заболеванием печени в активной фазе.

Дети

Препарат не следует назначать детям и подросткам до 18 лет из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов данной возрастной группы.

Способ применения

Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам, к другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), или к другим производным дигидропиридина, или к другим статинам, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Заболевания печени в активной фазе или необъяснимое стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы.
- Беременность и период грудного вскармливания, применение у женщин с детородным потенциалом, не пользующихся адекватными методами контрацепции (см. раздел 4.6.).
- Совместное применение с противовирусными препаратами глекапревир+пибрентасвир для лечения гепатита С.
- Тяжелая артериальная гипотензия.
- Шок (включая кардиогенный).
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и тяжелый аортальный стеноз).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Совместное применение с алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы 4.5. и 5.1.).
- Совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.4.).
- Совместное применение с фузидовой кислотой (см. раздел 4.5.).
- Совместное применение с комбинацией валсартан + сакубитрил. Применение препарата Липертанс возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.4. и 4.5.).
- Экстракорпоральные методы лечения с использованием некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью (см. раздел 4.5.).

- Значимый двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки (см. раздел 4.4.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Интерстициальная болезнь легких, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), артериальная гипотензия, аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, почечная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран, повышенная чувствительность/ангионевротический отек, анафилактическая реакция при аферезе ЛПНП и десенсибилизации, нейтропения, применение у пациентов негроидной расы, хирургическое вмешательство/общая анестезия, гиперкалиемия, одновременное применение препаратов лития, калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли, двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), печеночная недостаточность, применение у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и/или страдающих заболеваниями печени (в анамнезе), применение у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза, одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4, пожилой возраст, острый инфаркт миокарда (и период в течение 1 месяца после него), нестабильная стенокардия, синдром слабости синусового узла.

Особые указания, касающиеся амлодипина, аторвастатина и периндоприла, относятся и к препарату Липертанс.

Нарушение функции печени

В связи с наличием в составе препарата Липертанс аторвастатина, необходимо периодически контролировать показатели функции печени. При появлении симптомов или признаков, указывающих на нарушение функции печени, пациентам следует провести функциональные печеночные пробы. При повышении активности трансаминаз необходимо контролировать их активность до возвращения к нормальным значениям. В случае повышения активности трансаминаз более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы (ВГН), рекомендуется снизить дозу аторвастатина, используя отдельные компоненты препарата, или отменить препарат (см. раздел 4.8.). Липертанс следует применять с осторожностью у пациентов, которые потребляют значительное количество алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевания печени.

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ наблюдался синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома не ясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов на фоне приема препарата следует прекратить прием препарата Липертанс, пациент должен находиться под соответствующим медицинским наблюдением (см. раздел 4.8.).

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения ($T_{1/2}$) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) амлодипина увеличивается. Рекомендации по дозированию препарата не установлены. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью необходимо обеспечивать тщательный мониторинг клинического состояния.

Принимая во внимание действие аторвастатина, амлодипина и периндоприла, Липертанс противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе или необъяснимым стойким повышением активности трансаминаз более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы. Пациентам с заболеванием печени в анамнезе и пациентам, употребляющим алкоголь в избыточном количестве, препарат следует назначать с осторожностью. При необходимости изменения дозы следует титровать дозу каждого компонента по отдельности.

Гипертонический криз

Препарат Липертанс не следует применять для купирования гипертонического криза. Эффективность и безопасность амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Влияние на скелетную мускулатуру

Применение аторвастатина, как и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в редких случаях вызывает миалгию, миозиты и миопатию, которая может принять форму рабдомиолиза (потенциально жизнеугрожающего состояния, характеризующегося значительным превышением активности креатинфосфокиназы (КФК) (более чем в 10 раз относительно верхней границы нормы), миоглобинемией и миоглобинурией, которые могут привести к почечной недостаточности).

Сообщалось об очень редких случаях иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после терапии некоторыми статинами. ИОНМ характеризуется клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови, которые сохраняются несмотря на прекращение терапии статинами, наличием антител к ГМГ-КоА-редуктазе и улучшением состояния при применении иммунодепрессантов.

Измерение активности КФК:

Активность КФК не следует измерять после интенсивных физических нагрузок или при наличии другой вероятной причины повышения КФК, поскольку это затрудняет интерпретацию результатов. Если исходно активность КФК значительно превышает норму (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы), то анализ следует повторить через 5-7 дней для подтверждения результатов.

До начала лечения:

Аторвастатин должен назначаться с осторожностью пациентам с факторами, предрасполагающими к развитию рабдомиолиза.

В следующих случаях следует определять активность КФК до начала терапии статинами:

- нарушение функции почек,
- гипотиреоз,
- наследственные мышечные нарушения у пациента в анамнезе или семейном анамнезе,
- проявление мышечной токсичности на фоне применения статинов или фибратов в анамнезе,
- заболевание печени в анамнезе и/или употребление алкоголя в избыточном количестве,
- у пациентов старше 70 лет следует рассмотреть необходимость определения КФК с учетом наличия у них других факторов, предрасполагающих к развитию рабдомиолиза,
- ситуации, когда возможно повышение концентрации аторвастатина в плазме крови, такие как взаимодействия с другими лекарственными средствами (см. раздел 4.5.) и применение у особых групп пациентов (см. раздел 5.2.).

В таких ситуациях следует оценить соотношение риск/польза и осуществлять медицинское наблюдение за состоянием пациента.

Терапию не следует начинать, если исходно активность КФК более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы.

Во время лечения:

- Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о появлении мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой.

- Если такие симптомы возникают в процессе лечения препаратом Липертанс, следует определить активность КФК. Если активность КФК превышает ВГН более чем в 5 раз, лечение следует прекратить.
- Если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт, то лечение следует прекратить, даже в том случае, если активность КФК повышена не более чем в 5 раз относительно ВГН.
- В случае исчезновения симптомов и нормализации активности КФК можно рассмотреть вопрос о повторном назначении аторвастатина или другого статина в наименьшей дозе и под тщательным наблюдением.
- Прием препарата Липертанс должен быть немедленно прекращен в случае, если активность КФК более чем в 10 раз превышает ВГН, либо диагностируется или подозревается рабдомиолиз.

Совместное применение с другими лекарственными средствами:

Риск развития рабдомиолиза повышается при совместном применении препарата Липертанс с лекарственными препаратами, увеличивающими плазменные концентрации аторвастатина, такими как мощные ингибиторы СYP3A4 или транспортных белков (циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, летермовир и ингибиторы ВИЧ-протеазы, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, ритонавир+типранавир и т. д.). Риск развития миопатии также повышается при совместном применении с гемфиброзилом и другими производными фиброевой кислоты, противовирусными препаратами для лечения вирусного гепатита С (ВГС) (боцепревир, телапревир, гразопревир+элбасвир, ледипасвир+софосбувир), эритромицином, ниацином или эзетимибом. По возможности следует назначить альтернативную терапию, не включающую данные препараты.

В случае необходимости совместного применения данных препаратов и препарата Липертанс, необходимо учитывать отношение ожидаемой пользы к возможному риску. Пациентам, принимающим препараты, увеличивающие плазменные концентрации аторвастатина, необходимо назначать более низкую максимальную дозу аторвастатина, поэтому следует рассмотреть вопрос о снижении дозы с применением отдельных компонентов. В случае применения мощных ингибиторов СYP3A4 необходимо назначить более низкую начальную дозу аторвастатина и обеспечить мониторинг клинического состояния пациента (см. раздел 4.5.).

Из-за наличия в лекарственном препарате Липертанс аторвастатина его нельзя назначать совместно с системными препаратами фузидовой кислоты или в течение 7

дней после прекращения лечения фузидовой кислотой. У пациентов, которым системное применение фузидовой кислоты необходимо, лечение статинами следует прекратить на протяжении всего периода лечения фузидовой кислотой. Сообщалось о рабдомиолизе (включая отдельные случаи с летальным исходом) у пациентов, получавших фузидовую кислоту в сочетании со статинами (см. раздел 4.5.). Пациенту следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу при появлении симптомов мышечной слабости, боли или болезненности. Терапию статинами можно возобновить через семь дней после приема последней дозы фузидовой кислоты.

В исключительных случаях, когда требуется длительное системное применение фузидовой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость совместного применения лекарственного препарата Липертанс и фузидовой кислоты следует рассматривать только в индивидуальном порядке и под тщательным медицинским наблюдением.

Миастения гравис, глазная миастения

Сообщалось, что в нескольких случаях ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) вызывали развитие *de novo* или усугубляли ранее существовавшую генерализованную миастению гравис или глазную миастению (см. раздел 4.8.). В случае возникновения или усиления выраженности симптомов миастении прием препарата Липертанс следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Интерстициальное заболевание легких

В единичных случаях при длительном приеме некоторых статинов сообщалось о развитии у пациентов интерстициальной болезни легких (см. раздел 4.8.). Характерными симптомами являются одышка, сухой кашель и ухудшение общего состояния пациента (утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). Терапия препаратом Липертанс у пациента с подозрением на интерстициальную болезнь легких должна быть прекращена.

Сахарный диабет

Имеются данные о том, что статины увеличивают концентрацию глюкозы в крови и у некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета могут вызывать гипергликемию, при которой формально требуется проведение терапии сахарного диабета. Однако снижение на фоне терапии статинами сердечно-сосудистого риска перевешивает данный риск, поэтому он не должен быть поводом для прекращения терапии препаратом Липертанс. Пациентам, находящимся в группе риска (концентрация глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов,

артериальная гипертензия), должен проводиться клинический и биохимический контроль в период терапии препаратом Липертанс.

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии препаратами, содержащими ингибиторы АПФ, в том числе препаратом Липертанс, необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови (см. раздел 4.5.).

Сердечная недостаточность

Лечение пациентов с сердечной недостаточностью следует проводить с осторожностью. В исследовании при применении амлодипина у пациентов с ХСН III и IV функционального класса по классификации NYHA частота развития отека легких была выше в группе амлодипина, чем в группе плацебо (см. раздел 5.1.). Блокаторы «медленных» кальциевых каналов, включая амлодипин, необходимо с осторожностью применять у пациентов с ХСН в связи с возможным увеличением риска развития нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы и смертности.

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ, такие как периндоприл, могут вызывать резкое снижение артериального давления (АД). Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов с неосложненным течением артериальной гипертензии. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина (см. разделы 4.5. и 4.8.). Симптоматическая артериальная гипотензия может наблюдаться у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью, как с наличием, так и без почечной недостаточности. Этот риск выше у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности как реакция на прием петлевых диуретиков, гипонатриемию или функциональную почечную недостаточность. Пациенты с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии должны находиться под тщательным медицинским наблюдением в начале терапии и при титрации дозы (см. раздел 4.8.). Подобный подход применяется и у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное падение АД может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациент должен быть переведен в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует ввести внутривенно

0,9 % раствор натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено.

У некоторых пациентов с ХСН и нормальным или сниженным АД периндоприл может вызывать дополнительное снижение АД. Этот эффект предсказуем и обычно не требует прекращения терапии. Если артериальная гипотензия становится симптоматической, может потребоваться уменьшение дозы препарата Липертанс или отмена препарата.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Препарат Липертанс, как и другие препараты, содержащие ингибиторы АПФ, включая периндоприл, должен с осторожностью назначаться пациентам с митральным стенозом или выраженным аортальным стенозом, не достигающим высокой степени. Липертанс противопоказан пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка тяжелой степени (см. раздел 4.3.).

Трансплантация почки

Опыт применения периндоприла аргинина у пациентов после недавней трансплантации почки отсутствует.

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел 4.3.). Прием диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Нарушение функции почек

Липертанс разрешен к применению у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 60 мл/мин и не подходит пациентам с клиренсом креатинина <60 мл/мин (от умеренного до тяжелого нарушения функции почек). Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Регулярный контроль концентрации креатинина и калия в сыворотке крови является частью обычной медицинской практики у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.8.). Артериальная гипотензия, которая иногда развивается в начале приема ингибиторов АПФ (к которым относится периндоприл) у пациентов с симптоматической ХСН, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. Возможно развитие острой почечной недостаточности, как правило, обратимой.

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без указания на наличие предшествующего заболевания сосудов почек может повышаться концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно при одновременном применении периндоприла и диуретика. Данные изменения обычно выражены незначительно и носят обратимый характер. Вероятность развития этих нарушений выше у пациентов с исходной почечной недостаточностью. В таких случаях может потребоваться отмена или уменьшение дозы препарата Липертанс и/или диуретика.

Амлодипин может применяться в обычных дозах у пациентов с почечной недостаточностью. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не зависят от степени почечной недостаточности. Амлодипин не выводится при диализе.

Действие комбинированного препарата Липертанс у пациентов с нарушением функции почек специально не изучалось. Дозировка препарата Липертанс должна соответствовать рекомендованным дозам отдельных компонентов.

Гемодиализ

У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран, были отмечены случаи развития анафилактоидных реакций на фоне терапии ингибиторами АПФ. Таким пациентам следует назначать антигипертензивный препарат другого класса или использовать диализную мембрану другого типа.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, в редких случаях и в любом периоде терапии может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, верхних и нижних конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел 4.8.). В таких случаях прием препарата Липертанс должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до полного исчезновения симптомов. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя в качестве симптоматической терапии могут применяться антигистаминные средства. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к

обструкции дыхательных путей, что требует неотложной терапии, например, подкожного введения адреналина и/или обеспечения проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов с отеком Квинке в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препарата Липертанс (см. раздел 4.3.). В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивался ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечалась боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальной концентрации С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих Липертанс, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Совместное применение периндоприла с комбинацией валсартан + сакубитрил противопоказано, так как это повышает риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.3.). Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не раньше, чем через 36 часов после приема периндоприла. Применение периндоприла возможно не раньше, чем через 36 часов после приема комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3. и 4.5.). При совместном приеме ингибиторов АПФ с другими ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрилом), с mTOR ингибиторами (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) повышается риск развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся или не сопровождающийся нарушением функции дыхания) (см. раздел 4.5.). Следует соблюдать осторожность при назначении рацекадотрила, ингибиторов mTOR и глиптинов пациентам, получающим ингибиторы АПФ.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении процедуры афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата развивались угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Эти реакции удавалось предотвратить путем временной отмены ингибитора АПФ перед каждым сеансом афереза.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактоидных реакций у пациентов, получающих препараты, содержащие ингибиторы АПФ, такие как Липертанс, во время десенсибилизирующей терапии, например, ядом перепончатокрылых насекомых. Данной реакции удавалось избежать путем временной отмены ингибитора АПФ до начала процедуры десенсибилизации, но реакция могла возникнуть снова при случайном возобновлении терапии.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

Сообщалось о случаях нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С крайней осторожностью следует применять препарат пациентам с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или с комбинацией данных факторов риска, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

У некоторых из этих пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении препарата Липертанс таким пациентам рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Этнические различия

У пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок по сравнению с другими расами. Липертанс, содержащий ингибитор АПФ периндоприл, может быть менее эффективным в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы, возможно, из-за более высокой распространенности низкорениновых состояний у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой упорный кашель, который прекращается после отмены препарата. Это следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики кашля.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

У пациентов, которым проводится хирургическое вмешательство с применением общей анестезии или назначаются препараты для анестезии, способные вызывать артериальную гипотензию, периндоприл может блокировать образование ангиотензина II на фоне

компенсаторного высвобождения ренина. Прием препарата Липертанс необходимо прекратить за сутки до хирургического вмешательства. При развитии артериальной гипотензии по указанному механизму следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК.

Гиперкалиемия

Повышение концентрации калия в сыворотке крови наблюдалось у пациентов во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе, и периндоприлом, ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. Этот эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), пищевых добавок/препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в крови (например, гепарин, ко-тримоксазол, также известный как комбинация сульфаметоксазол + триметоприм), и особенно антагонистов альдостерона или блокаторов рецепторов ангиотензина. Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, контролируя функцию почек и концентрацию калия в сыворотке крови. Если необходимо сочетанное применение препарата Липертанс и указанных выше веществ, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5.).

Препараты лития

Совместное применение препаратов, содержащих периндоприл, таких как Липертанс, и препаратов лития не рекомендуется (см. раздел 4.5.).

Двойная блокада РААС

Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность). Совместное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или

умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Если двойная блокада абсолютно необходима, то это должно выполняться под строгим контролем специалиста при регулярном контроле функции почек, содержания электролитов в плазме крови и АД.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не восприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому прием препарата не рекомендован.

Особые указания, касающиеся амлодипина

Необходимо поддержание гигиены зубов и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться $T_{1/2}$ и снижаться клиренс амлодипина. Изменение доз амлодипина не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами данной категории.

Несмотря на отсутствие у блокаторов «медленных» кальциевых каналов синдрома «отмены», прекращение лечения амлодипином желательно проводить, постепенно уменьшая дозу препарата.

Вспомогательные вещества

Из-за наличия лактозы в составе препарата Липертанс его не следует назначать пациентам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или полной лактазной недостаточностью.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате одновременного приема ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных реакций как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность),

по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы 4.3., 4.4. и 5.1.).

Исследований взаимодействия препарата Липертанс с другими лекарственными препаратами не проводилось. Имеются данные отдельных исследований лекарственных взаимодействий для амлодипина, аторвастатина и периндоприла. Результаты этих исследований представлены ниже.

Лекарственные средства, повышающие риск развития ангионевротического отека

Совместное применение ингибиторов АПФ с комбинацией валсартан + сакубитрил противопоказано, так как это повышает риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.3. и 4.4.). Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не раньше, чем через 36 часов после применения комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Совместное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, mTOR ингибиторами (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) повышает риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4.).

Лекарственные средства, которые вызывают гиперкалиемию

Несмотря на то, что концентрация калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, принимающих препарат Липертанс, может возникнуть гиперкалиемия. Некоторые лекарственные средства или терапевтические классы лекарственных средств могут вызвать гиперкалиемию, а именно: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарины, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол), поскольку триметоприм, как известно, действует подобно калийсберегающему диуретику, как амилорид. Одновременный прием указанных лекарственных средств повышает риск возникновения гиперкалиемии. Поэтому применение препарата Липертанс с вышеперечисленными лекарственными средствами не рекомендуется. При совместном назначении следует применять с осторожностью, контролируя концентрацию калия в сыворотке крови.

Совместное применение противопоказано (см. раздел 4.3.):

Компонент	Известное взаимодействие с препаратом	Взаимодействие с другим лекарственным средством
Аторвастатин	Глекапревир + пибрентасвир	Сопутствующая терапия лекарственным препаратом Липертанс противопоказана из-за повышенного риска миопатии.
Периндоприл	Алискирен	Совместное применение препарата Липертанс и алискирена противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м ² площади поверхности тела), так как возрастает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.
	Экстракорпоральные методы лечения	Экстракорпоральные методы лечения с применением некоторых высокопроточных мембран с отрицательно заряженной поверхностью, такие как гемодиализ или гемофильтрация (высокопроточные мембраны из полиакрилнитрила), а также аферез ЛПНП с использованием декстрана сульфата противопоказаны, так как возрастает риск развития реакции повышенной чувствительности (см. раздел 4.3.). Если пациенту необходимо проведение данных процедур, то следует использовать другие типы мембран или перевести пациента на прием других антигипертензивных препаратов.

Совместное применение не рекомендуется (см. раздел 4.4.):

Компонент	Известное взаимодействие с препаратом	Взаимодействие с другим лекарственным средством
Амлодипин	Дантролен (внутривенное введение)	У лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапса в связи с гиперкалиемией после применения верапамила и внутривенного введения дантролена. Вследствие риска развития гиперкалиемии следует исключить одновременный прием блокаторов «медленных» кальциевых каналов, в том числе препарата Липертанс, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.
Аторвастатин/ амлодипин	Грейпфрут или грейпфрутовый сок	Совместное употребление большого количества грейпфрутового сока и аторвастатина не рекомендуется (см. табл. 1). Совместное применение препарата Липертанс, содержащего амлодипин, и употребление

		грейпфрутов или грейпфрутового сока не рекомендуется в связи с возможным повышением биодоступности амлодипина у некоторых пациентов, что может привести к усилению эффектов снижения АД.
Аторвастатин	Мощные ингибиторы изофермента СУР3А4	<p>Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4 (СУР3А4) и является субстратом печеночных переносчиков, органического анион-транспортирующего полипептида 1В1 (ОАТР1В1) и 1В3 (ОАТР1В3). Метаболиты аторвастатина являются субстратами ОАТР1В1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат эффлюксных переносчиков Р-гликопротеина (Р-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), что может ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина (см. раздел 5.2.).</p> <p>Совместное применение ингибиторов изофермента СУР3А4 или транспортных белков может приводить к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови и повышению риска развития миопатии. Риск также возрастает при совместном приеме аторвастатина с лекарственными препаратами, которые могут вызывать миопатию, такими как производные фиброевой кислоты и эзетимиб (см. раздел 4.4.). Совместное применение мощных ингибиторов изофермента СУР3А4 приводит к заметному увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. По возможности следует избегать совместного назначения препарата Липертанс и мощных ингибиторов изофермента СУР3А4 (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, некоторые противовирусные препараты, используемые для лечения ВГС (например, гразопревир+элбасвир) и ингибиторы ВИЧ-протеазы, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т. д.). В тех случаях, когда невозможно избежать совместного применения этих препаратов, должен назначаться Липертанс с более низким содержанием аторвастатина, а также рекомендуется проведение надлежащего клинического мониторинга состояния пациентов (см. табл. 1).</p>
Периндоприл	Алискирен	Совместное применение препарата Липертанс и алискирена у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, не рекомендуется.

Совместная терапия с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина	В литературных источниках сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ, таким как периндоприл, и АРА II связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена единичными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД.
Эстрамустин	Повышение риска нежелательных реакций, таких как ангионевротический отек (отек Квинке).
Препараты лития	При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение препарата Липертанс и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить тщательный контроль концентрации лития в плазме крови (см. раздел 4.4.).
Калийсберегающие диуретики (такие как триамтерен, амилорид, эплеренон, спиронолактон), соли калия	Данные препараты известны тем, что вызывают гиперкалиемию (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (аддитивный гиперкалиемический эффект). Одновременный прием препарата Липертанс с указанными лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4.). Если необходимо одновременное применение, следует соблюдать осторожность и проводить регулярный частый контроль содержания калия в сыворотке крови и креатинина.

Совместное применение, которое требует особого внимания:

Компонент	Известное взаимодействие с препаратом	Взаимодействие с другим лекарственным средством
Амлодипин	Ингибиторы изофермента СYP3A4	Одновременный прием амлодипина с мощными или умеренными ингибиторами СYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты из группы азолов, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к

		<p>существенному увеличению экспозиции амлодипина. Клинические проявления указанных фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В данном случае могут понадобиться клинический мониторинг состояния пациентов и коррекция дозы.</p> <p>Имеется повышенный риск развития артериальной гипотензии у пациентов, получающих кларитромицин с амлодипином. При одновременном применении амлодипина с кларитромицином рекомендуется тщательно наблюдать за состоянием пациентов.</p>
	Индукторы изофермента CYP3A4	<p>При совместном применении известных индукторов CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме может варьироваться. Поэтому необходимо контролировать артериальное давление и корректировать дозу как во время, так и после совместного применения, особенно с мощными индукторами CYP3A4 (например, с такими как рифампицин, Зверобой продырявленный).</p>
Аторвастатин	Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4	<p>Совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови (см. табл. 1). При совместном применении эритромицина и статинов наблюдалось увеличение риска возникновения миопатии. Исследований взаимодействия амиодарона или верапамила с аторвастатином не проводилось. Известно, что оба препарата – амиодарон и верапамил – подавляют активность изофермента CYP3A4, и их одновременное применение с аторвастатином может привести к повышению экспозиции аторвастатина. Поэтому при необходимости одновременного приема с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 рекомендуется назначать препарат Липертанс с более низким содержанием аторвастатина и проводить надлежащий клинический мониторинг состояния пациента. Надлежащий клинический мониторинг состояния пациента рекомендуется проводить в начале лечения и при коррекции дозы ингибиторов изофермента CYP3A4.</p>
	Индукторы изофермента CYP3A4	<p>Совместное применение аторвастатина с индукторами изофермента P450 3A (например, эфавирензом, рифампицином, препаратами Зверобоя продырявленного) может приводить к переменному снижению концентрации</p>

	<p>аторвастатина в плазме крови (см. табл. 1). Вследствие двойственного механизма взаимодействия с рифампицином (индукция изофермента P450 3A и ингибирование транспортного белка гепатоцитов OATP1B1), рекомендуется одномоментный прием препарата Липертанс и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастатина после приема рифампицина приводит к существенному снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Данных о влиянии рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах нет, и, если совместный прием необходим, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом в отношении эффективности терапии.</p>
Дигоксин	<p>При повторном приеме дигоксина и 10 мг аторвастатина равновесные концентрации дигоксина в плазме крови возрастали незначительно (см. табл. 2). Необходимо проведение надлежащего мониторинга состояния пациентов, принимающих дигоксин.</p>
Эзетимиб	<p>Применение эзетимиба в виде монотерапии связано с риском нежелательных реакций со стороны мышц, включая рабдомиолиз. Риск развития этих явлений может увеличиваться при одновременном применении эзетимиба и препарата Липертанс. Рекомендуется проведение надлежащего клинического мониторинга состояния этих пациентов.</p>
Фузидовая кислота	<p>Риск развития нарушений со стороны мышц, включая рабдомиолиз, может увеличиваться при совместном применении фузидовой кислоты и статинов. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический и/или фармакокинетический) пока неизвестен. Сообщалась о случаях рабдомиолиза (в том числе со смертельным исходом) у пациентов, принимающих эту комбинацию. Если системное использование фузидовой кислоты считается необходимым, лечение препаратом Липертанс должно быть прекращено в течение всего периода лечения фузидовой кислотой (см. раздел 4.4.).</p>
Гемфиброзил/ производные фибровой кислоты	<p>При применении фибратов в виде монотерапии иногда могут возникать нежелательные реакции со стороны мышц, включая рабдомиолиз (см. табл. 1). Риск развития этих явлений может увеличиться при одновременном применении производных фибровой кислоты и аторвастатина. Если сопутствующего применения этих средств нельзя избежать, для достижения цели терапии следует применять</p>

		препарат Липертанс с более низким содержанием аторвастатина; необходимо проведение надлежащего мониторинга состояния пациентов (см. раздел 4.4.).
Ингибиторы транспорта		Ингибиторы транспортных белков (например, циклоспорин, летермовир) могут увеличивать экспозицию аторвастатина (см. табл. 1). Неизвестно, влияет ли ингибирование транспортных белков печеночного захвата на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах. Если совместного применения этих препаратов избежать нельзя, рекомендуется снизить дозу и проводить клинический мониторинг эффективности лечения. Липертанс не рекомендуется применять у пациентов, принимающих летермовир совместно с циклоспорином (см. раздел 4.4.).
Варфарин		В клиническом исследовании с участием пациентов, получавших лечение варфарином в течение длительного времени, одновременное применение аторвастатина в дозе 80 мг привело к незначительному уменьшению протромбинового времени, примерно на 1,7 секунды в течение первых 4 дней применения препарата, которое вернулось к нормальному значению в течение 15 дней лечения аторвастатином. Сообщалось только об очень редких случаях клинически значимых взаимодействий с антикоагулянтами, следует определять протромбиновое время до начала лечения препаратом Липертанс у пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового ряда, и затем достаточно часто в начале терапии, чтобы удостовериться в отсутствии значимых изменений показателя протромбинового времени. Как только будет зафиксировано стабильное протромбиновое время, показатели протромбинового времени можно контролировать с интервалами, которые обычно рекомендуются для пациентов, получающих лечение антикоагулянтами кумаринового ряда. В случае изменения дозы аторвастатина в препарате Липертанс или в случае отмены лечения такой же контроль следует провести повторно. Лечение аторвастатином не было связано с возникновением кровотечений или с изменением показателя протромбинового времени у пациентов, не принимающих антикоагулянты.
Периндоприл	Гипогликемические средства (гипогликемические	Эпидемиологические исследования дают основания предполагать, что одновременное применение ингибиторов АПФ и

средства для приема внутрь, инсулин)	гипогликемических средств (инсулин, пероральные гипогликемические средства) может усиливать гипогликемический эффект с риском развития гипогликемии. Как правило, это наблюдается в первые недели проведения комбинированной терапии и у пациентов с нарушением функции почек. Необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови в первый месяц лечения.
Баклофен	Усиливает антигипертензивный эффект. Следует тщательно контролировать уровень АД и, при необходимости, подобрать дозировку антигипертензивных препаратов.
НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (3 г/сутки и более)	Совместное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП) может привести к снижению антигипертензивного действия. Совместное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к увеличению риска ухудшения функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с исходно сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении комбинации препарата Липертанс и НПВП, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, рекомендуется контролировать функцию почек, как в начале комбинированной терапии, так и периодически в процессе лечения.
Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза)	Пациенты, получавшие ингибиторы АПФ и получающие алтеплазу для тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека.

Совместное применение, которое необходимо учитывать:

Компонент	Известное взаимодействие с препаратом	Взаимодействие с другим лекарственным средством
Амлодипин	Дигоксин, аторвастатин или варфарин	Исследования лекарственных взаимодействий показали, что амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина или варфарина.
	Такролимус	Существует риск повышения концентрации такролимуса в плазме крови при совместном применении с амлодипином. Во избежание токсических эффектов такролимуса при совместном применении этих препаратов,

		требуется контроль концентрации такролимуса в плазме крови и коррекция его дозы при необходимости.
	Ингибиторы mTOR (мишень рапамицина в клетках млекопитающих)	Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус являются субстратами CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При совместном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может увеличить их экспозицию.
	Циклоспорин	Исследования взаимодействия амлодипина и циклоспорина не проводились у здоровых добровольцев или в других популяциях, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки. Данные исследования продемонстрировали различное повышение минимальной концентрации циклоспорина в плазме крови (в среднем от 0 до 40 %). Следует учитывать возможность контроля концентрации циклоспорина в плазме крови у пациентов после трансплантации почки при совместном применении с амлодипином. При необходимости доза циклоспорина должна быть снижена.
Аторвастатин	Колестипол	Концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови были ниже (примерно на 25 %) при совместном применении колестипола и аторвастатина. Однако влияние на обмен липидов было более выраженным при одновременном применении аторвастатина и колестипола, чем при применении любого из этих лекарственных средств отдельно.
	Пероральные контрацептивы	Совместное применение аторвастатина и пероральных контрацептивов приводит к повышению концентраций норэтиндрона и этинилэстрадиола в плазме крови (см. табл. 2).
	Колхицин	Несмотря на то, что исследований совместного применения колхицина и аторвастатина не проводилось, имеются сообщения о развитии миопатии при совместном применении аторвастатина и колхицина. При совместном применении аторвастатина и колхицина следует соблюдать осторожность.
Амлодипин/ Периндоприл	Антигипертензивные средства и вазодилататоры	Совместное применение этих препаратов может усиливать гипотензивное действие препарата Липертанс. Совместное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами может еще больше снизить АД.
Периндоприл	Симпатомиметики	Могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.
	Трициклические антидепрессанты,	Совместное применение некоторых анестезирующих препаратов, трициклических

антипсихотические средства (нейролептики) и средства для общей анестезии

антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может приводить к усилению гипотензивного действия (см. раздел 4.4.).

Препараты золота

При применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, и препарата золота (натрия ауротиомалат внутривенно) сообщалось об очень редких случаях развития нитритоидных реакций – симптомокомплекса, включающего в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Таблица 1. Влияние совместного приема лекарственных препаратов на параметры фармакокинетики аторвастатина

Совместно принимаемый лекарственный препарат и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза	Соотношение показателей AUC ^{&}	Клинические рекомендации [#]
Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ Ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 8 дней (дни с 14-го по 21-й)	40 мг в 1-й день, 10 мг в 20-й день	9,4	При необходимости совместного применения с аторвастатином необходимо не превышать суточную дозу аторвастатина 10 мг. Рекомендуется клиническое наблюдение за такими пациентами.
Телапревир 750 мг, каждые 8 часов, 10 дней	20 мг, однократно	7,9	
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сутки, в стабильной дозе	10 мг, один раз в сутки, в течение 28 дней	8,7	
Лопинавир 400 мг 2 раза в сутки / Ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней	20 мг, один раз в сутки, в течение 4 дней	5,9	При необходимости совместного применения с аторвастатином рекомендуется назначать более низкую поддерживающую дозу аторвастатина. Если доза аторвастатина превышает 20 мг, рекомендуется клиническое наблюдение за такими пациентами.
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, 9 дней	80 мг, один раз в сутки, в течение 8 дней	4,5	
Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки / Ритонавир (300 мг 2 раза в сутки с 5-го по 7-й день, с увеличением дозы до 400 мг 2 раза в сутки на 8-ой день), дни с 4-го по 18-ый, через	40 мг, один раз в сутки, в течение 4 дней	3,9	При необходимости совместного применения с аторвастатином рекомендуется назначать более низкую поддерживающую дозу аторвастатина. Если доза аторвастатина превышает

Совместно принимаемый лекарственный препарат и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза	Соотношение показателей AUC ^{&}	Клинические рекомендации [#]
30 мин после приема аторвастатина			40 мг, рекомендуется клиническое наблюдение за такими пациентами.
Дарунавир 300 мг 2 раза в сутки / Ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 9 дней	10 мг, один раз в сутки, в течение 4 дней	3,4	
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, 4 дня	40 мг, однократно	3,3	
Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки / Ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг, один раз в сутки, в течение 4 дней	2,5	
Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг, один раз в сутки, в течение 4 дней	2,3	
Летермовир 480 мг один раз в сутки, 10 дней	20 мг, однократно	3,29	Суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг при совместном применении с препаратами, содержащими летермовир.
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг, один раз в сутки, в течение 28 дней	1,74	Нет специальных рекомендаций.
Грейпфрутовый сок, 240 мл один раз в сутки*	40 мг, однократно	1,37	Не рекомендуется совместный прием больших количеств грейпфрутового сока и аторвастатина.
Дилтиазем 240 мг один раз в сутки, 28 дней	40 мг, однократно	1,51	После начала терапии или последующего изменения дозы дилтиазема, рекомендуется соответствующий клинический мониторинг таких пациентов.
Эритромицин 500 мг, четыре раза в сутки, 7 дней	10 мг, однократно	1,33	Рекомендуется назначать более низкую максимальную дозу и проводить клинический мониторинг таких пациентов.
Амлодипин 10 мг, однократно	80 мг, однократно	1,18	Нет специальных рекомендаций.
Циметидин 300 мг четыре раза в сутки, 2 недели	10 мг, один раз в сутки, в течение 2 недель	1,00	Нет специальных рекомендаций.

Совместно принимаемый лекарственный препарат и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза	Соотношение показателей AUC ^{&}	Клинические рекомендации [#]
Колестипол 10 г 2 раза в сутки, 24 недели	40 мг, один раз в сутки, в течение 8 недель	0,74**	Нет специальных рекомендаций.
Антацидная суспензия гидроксида магния и алюминия, 30 мл четыре раза в сутки, 17 дней	10 мг, один раз в сутки, в течение 15 дней	0,66	Нет специальных рекомендаций.
Эфавиренз 600 мг, один раз в сутки, 14 дней	10 мг в течение 3 дней	0,59	Нет специальных рекомендаций.
Рифампицин 600 мг один раз в сутки, 7 дней (совместный прием)	40 мг однократно	1,12	Если совместного применения нельзя избежать, рекомендуется одновременный прием аторвастатина и рифампицина и клинический мониторинг.
Рифампицин 600 мг один раз в сутки, 5 дней (разделенный прием)	40 мг однократно	0,20	
Гемфиброзил 600 мг, 2 раза в сутки, 7 дней	40 мг однократно	1,35	Рекомендуется более низкая начальная доза и клинический мониторинг таких пациентов.
Фенофибрат 160 мг один раз в сутки, 7 дней	40 мг однократно	1,03	Рекомендуется более низкая начальная доза и клинический мониторинг таких пациентов.
Боцепревир 800 мг три раза в сутки, 7 дней	40 мг однократно	2,3	Рекомендуется более низкая начальная доза и клинический мониторинг таких пациентов. Суточная доза аторвастатина при совместном приеме с боцепревиrom не должна превышать 20 мг.
Глекапревир 400 мг один раз в сутки/ Пибрентасвир 120 мг один раз в сутки, 7 дней	10 мг, один раз в сутки, в течение 7 дней	8,3	Совместное применение с препаратами, содержащими глекапревир или пибрентасвир, противопоказано (см. раздел 4.3.).
Гразопревир 200 мг один раз в сутки/ Элбасвир 50 мг один раз в сутки, 13 дней	10 мг однократно	1,95	При совместном применении с препаратами, содержащими гразопревир или элбасвир, доза аторвастатина не должна превышать 20 мг в сутки.

& - Представляет соотношение показателей при двух типах терапии (совместное применение препарата вместе с аторвастатином в сравнении с применением только аторвастатина).

- Клиническую значимость см. в разделах 4.4. и 4.5.

* - Содержит один или несколько компонентов, которые подавляют изофермент CYP3A4 и могут увеличивать концентрацию в плазме крови лекарственного средства, которое метаболизируется изоферментом CYP3A4. Употребление одного стакана (240 мл) грейпфрутового сока также приводит к снижению AUC активного ортогидрокси метаболита на 20,4 %. Большие количества грейпфрутового сока (более 1,2 л в день в течение 5 дней) увеличивают AUC аторвастатина в 2,5 раза и AUC активных ингибиторов ГМГ-КоА- редуктазы (аторвастатина и метаболитов) – в 1,3 раза.

** Соотношение на основании пробы, взятой однократно через 8-16 ч после приема препарата.

Таблица 2. Влияние аторвастатина на параметры фармакокинетики других лекарственных препаратов при одновременном приеме

Режим дозирования аторвастатина	Лекарственный препарат, с которым изучалось взаимодействие		
	Лекарственный препарат/доза (мг)	Соотношение показателей AUC&	Клинические рекомендации
80 мг, 1 раз в сутки, 10 дней	Дигоксин, 0,25 мг, 1 раз в сутки, 20 дней	1,15	Пациенты, одновременно принимающие дигоксин, должны находиться под наблюдением врача
40 мг, 1 раз в сутки, 22 дня	Пероральные контрацептивы 1 раз в сутки, 2 месяца - Норэтиндрон, 1 мг - Этинилэстрадиол, 35 мкг	1,28 1,19	Нет специальных рекомендаций.
80 мг, 1 раз в сутки, 15 дней	*Феназон, 600 мг, однократно	1,03	Нет специальных рекомендаций.
10 мг, однократно	Типранавир, 500 мг, 2 раза в сутки/ ритонавир, 200 мг, 2 раза в сутки, 7 дней	1,08	Нет специальных рекомендаций.
10 мг, 1 раз в сутки, 4 дня	Фосампренавир, 1400 мг, 2 раза в сутки, 14 дней	0,73	Нет специальных рекомендаций.
10 мг, 1 раз в сутки, 4 дня	Фосампренавир, 700 мг, 2 раза в сутки/ ритонавир, 100 мг, 2 раза в сутки, 14 дней	0,99	Нет специальных рекомендаций.

& - Представляет соотношение показателей при двух типах терапии (совместное применение препарата вместе с аторвастатином в сравнении с применением только аторвастатина).

* - При одновременном многократном приеме аторвастатина и феназона воздействие на клиренс феназона было незначительным или неопределяемым.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Липертанс противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания (см. раздел 4.3.).

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом во время применения лекарственного препарата Липертанс должны пользоваться адекватными методами контрацепции (см. раздел 4.3.).

Беременность

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина при беременности не установлена. В исследованиях на животных токсическое действие на репродуктивную функцию наблюдалось при использовании больших доз (см. раздел 5.3.).

Аторвастатин

Безопасность применения аторвастатина при беременности не установлена. Контролируемые клинические исследования применения аторвастатина с участием беременных женщин не проводились. Имеются редкие сообщения об аномалиях развития при внутриутробном воздействии ингибиторов ГМК-КоА редуктазы. В исследованиях на животных было выявлено токсическое влияние на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3.).

Применение аторвастатина у матери может привести к снижению у плода содержания мевалоната, который является исходным веществом для биосинтеза холестерина. Атеросклероз является хроническим процессом, и, как правило, прекращение приема гиполипидемических препаратов во время беременности не оказывает существенного воздействия на долгосрочный риск, связанный с первичной гиперхолестеринемией.

По данной причине аторвастатин не рекомендуется применять женщинам при беременности и планировании беременности. Лечение аторвастатином должно быть прекращено на время беременности или до момента подтверждения отсутствия беременности (см. раздел 4.3.).

Периндоприл

На данный момент нет убедительных эпидемиологических данных относительно тератогенного эффекта ингибиторов АПФ при их приеме во время I триместра беременности, однако некоторое увеличение риска нарушений развития плода исключить нельзя.

При планировании беременности следует отменить препарат и назначить другие антигипертензивные средства, разрешенные для применения при беременности. При выявлении беременности следует немедленно прекратить прием препарата и при необходимости назначить другую антигипертензивную терапию.

Воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оксификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3.).

В случае воздействия ингибиторов АПФ во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование для оценки состояния черепа и функции почек.

Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под тщательным медицинским контролем из-за риска развития артериальной гипотензии (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Лактация

Амлодипин

Амлодипин выделяется с грудным молоком человека. Доля дозы, полученной младенцем, от дозы, полученной матерью, определялась в интервале 3-7 %, с максимумом 15 %. Влияние амлодипина на младенцев неизвестно.

Аторвастатин

Неизвестно, выводится ли аторвастатин и его метаболиты с грудным молоком. В экспериментах на крысах концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в грудном молоке была такая же, как в плазме крови (см. раздел 5.3.). Учитывая возможность серьезных нежелательных реакций, женщины, принимающие аторвастатин, должны прекратить кормление грудью. Аторвастатин противопоказан при грудном вскармливании (см. раздел 4.3.).

Периндоприл

Вследствие отсутствия информации относительно применении периндоприла в период грудного вскармливания, его прием не рекомендуется. Предпочтительно использовать другие препараты с более изученным профилем безопасности в период грудного вскармливания, особенно при вскармливании новорожденных и недоношенных детей.

Фертильность

Амлодипин

У некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов, были обнаружены

биохимические изменения в головке сперматозоидов. Однако в настоящее время нет достаточных клинических данных относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность. В одном исследовании на крысах было выявлено нежелательное влияние на мужскую фертильность (см. раздел 5.3.).

Аторвастатин

В исследованиях на животных не обнаружено влияния аторвастатина на фертильность у животных обоего пола (см. раздел 5.3.).

Периндоприл

Не выявлено влияния на репродуктивную функцию или фертильность.

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

Исследований по изучению влияния препарата Липертанс на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось.

Амлодипин может оказывать небольшое или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. При возникновении у пациента, принимающего амлодипин, головокружения, головной боли, утомляемости или тошноты способность реагировать может быть нарушена.

Аторвастатин не оказывает значимого влияния на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

Периндоприл не оказывает непосредственного влияния на способность к управлению транспортными средствами и механизмами, однако могут наблюдаться индивидуальные реакции, связанные со снижением АД, особенно в начале терапии или при комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

В результате у пациентов, принимающих Липертанс, может быть нарушена способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частые нежелательные реакции при приеме амлодипина, аторвастатина и периндоприла в виде монотерапии: ринофарингит, гиперчувствительность, гипергликемия, головная боль, глоточно-гортанная боль, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, изменение ритма дефекации, миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы, припухлость в области суставов, припухлость в области лодыжек, боль в спине, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов, повышение

активности креатинкиназы (креатинфосфокиназы – КФК) в сыворотке крови, сонливость, головокружение, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, боль в животе, отек, утомляемость, парестезия, нарушение зрения, диплопия, шум в ушах, вертиго, артериальная гипотензия, кашель, одышка, рвота, дисгевзия, кожная сыпь, кожный зуд, астения.

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные реакции, отмеченные при применении амлодипина, аторвастатина и периндоприла как в комбинации, так и по отдельности, распределены в соответствии с поражением органов и систем органов (MedDRA) и по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс (MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота возникновения		
		Амлодипин	Аторвастатин	Периндоприл
Инфекции и инвазии	Ринофарингит	-	Часто	-
	Ринит	Нечасто	-	Очень редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения	Очень редко	Редко	Очень редко
	Лейкопения/нейтропения	Очень редко	-	Очень редко
	Эозинофилия	-	-	Нечасто*
	Агранулоцитоз или панцитопения	-	-	Очень редко
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Очень редко	Часто	-
	Анафилаксия	-	Очень редко	-
Эндокринные нарушения	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)	-	-	Редко
Нарушения метаболизма и питания	Гипергликемия	Очень редко	Часто	-
	Гипогликемия	-	Нечасто	Нечасто*
	Гипонатриемия	-	-	Нечасто*
	Гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата (см. раздел 4.4.)	-	-	Нечасто*
	Анорексия	-	Нечасто	-

Системно-органный класс (MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота возникновения		
		Амлодипин	Аторвастатин	Периндоприл
Психические нарушения	Бессонница	Нечасто	Нечасто	-
	Лабильность настроения (включая тревожность)	Нечасто	-	Нечасто
	Нарушение сна	-	-	Нечасто
	Депрессия	Нечасто	-	Нечасто*
	Ночные кошмары	-	Нечасто	-
	Спутанность сознания	Редко	-	Очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость	Часто	-	Нечасто*
	Головокружение	Часто	Нечасто	Часто
	Головная боль	Часто	Часто	Часто
	Тремор	Нечасто	-	-
	Дисгевзия (нарушение вкуса)	Нечасто	Нечасто	Часто
	Обморочные состояния	Нечасто	-	Нечасто*
	Гипестезия	Нечасто	Нечасто	-
	Парестезия	Нечасто	Нечасто	Часто
	Гипертонус	Очень редко	-	-
	Периферическая нейропатия	Очень редко	Редко	-
	Инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов высокого риска (см. раздел 4.4.)	-	-	Очень редко
	Амнезия	-	Нечасто	-
	Экстрапирамидные расстройства (экстрапирамидный синдром)	Частота неизвестна	-	-
Миастения гравис	-	Частота неизвестна	-	
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Часто	Редко	Часто
	Диплопия	Часто	-	-
	Нечеткость зрения	-	Нечасто	-
	Глазная миастения	-	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Шум в ушах	Нечасто	Нечасто	Часто
	Вертиго	-	-	Часто
	Потеря слуха	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны сердца	Инфаркт миокарда, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	Очень редко	-	Очень редко
	Стенокардия (см. раздел 4.4.)	-	-	Очень редко

Системно-органный класс (MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота возникновения		
		Амлодипин	Аторвастатин	Периндоприл
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	Нечасто	-	Очень редко
	Тахикардия	-	-	Нечасто*
	Ощущение сердцебиения	Часто	-	Нечасто*
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия (и эффекты, связанные с артериальной гипотензией)	Нечасто	-	Часто
	Васкулит	Очень редко	-	Нечасто*
	«Приливы» крови к коже лица	Часто	-	Редко*
	Синдром Рейно	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Глоточно-гортанная боль	-	Часто	-
	Носовое кровотечение	-	Часто	-
	Кашель	Нечасто	-	Часто
	Одышка	Часто	-	Часто
	Бронхоспазм	-	-	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	-	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Часто	Часто	Часто
	Рвота	Нечасто	Нечасто	Часто
	Боль в верхней и нижней части живота	Часто	Нечасто	Часто
	Диспепсия	Часто	Часто	Часто
	Диарея	Часто	Часто	Часто
	Запор	Часто	Часто	Часто
	Сухость во рту	Нечасто	-	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко	Нечасто	Очень редко
	Гастрит	Очень редко	-	-
	Гиперплазия десен	Очень редко	-	-
	Изменение ритма дефекации	Часто	-	-
	Отрыжка	-	Нечасто	-
	Метеоризм	-	Часто	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Нечасто	Очень редко
	Желтуха	Очень редко	-	-
	Холестаз	-	Редко	-

Системно-органный класс (MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота возникновения		
		Амлодипин	Аторвастатин	Периндоприл
	Печеночная недостаточность	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь	Нечасто	Нечасто	Часто
	Кожный зуд	Нечасто	Нечасто	Часто
	Крапивница	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Пурпура	Нечасто	-	-
	Изменение цвета кожи	Нечасто	-	-
	Повышенная потливость	Нечасто	-	Нечасто
	Экзантема	Нечасто	-	-
	Алопеция	Нечасто	Нечасто	-
	Ангионевротический отек (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Редко	Нечасто
	Экфолиативный дерматит	Очень редко	-	-
	Пузырчатка	-	-	Нечасто*
	Усугубление течения псориаза	-	-	Редко*
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	Редко	-
	Реакции фоточувствительности	Очень редко	-	Нечасто*
	Токсический эпидермальный некролиз	Частота неизвестна	Редко	-
Многоформная эритема	Очень редко	Редко	Очень редко	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Припухлость (отечность) в области суставов	-	Часто	-
	Припухлость (отечность) в области лодыжек	Часто	-	-
	Боль в конечностях	-	Часто	-
	Артралгия	Нечасто	Часто	Нечасто*
	Мышечные спазмы	Часто	Часто	Часто
	Миалгия	Нечасто	Часто	Нечасто*
	Боль в спине	Нечасто	Часто	-
	Боль в шее	-	Нечасто	-
	Мышечное утомление	-	Нечасто	-
	Миопатия	-	Редко	-
	Миозит	-	Редко	-
	Рабдомиолиз	-	Редко	-
	Разрыв мышцы	-	Редко	-
Тендинопатия (иногда сопровождающаяся разрывом сухожилия)	-	Редко	-	

Системно-органный класс (MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота возникновения		
		Амлодипин	Аторвастатин	Периндоприл
	Волчаночноподобный синдром	-	Очень редко	-
	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия (см. раздел 4.4.)	-	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение мочеиспускания	Нечасто	-	-
	Никтурия	Нечасто	-	-
	Поллакиурия (учащенное мочеиспускание)	Нечасто	-	-
	Почечная недостаточность	-	-	Нечасто
	Острая почечная недостаточность	-	-	Редко
	Анурия/Олигурия	-	-	Редко*
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто	-	Нечасто
	Гинекомастия	Нечасто	Очень редко	-
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Часто	Нечасто	Часто
	Утомляемость	Часто	Нечасто	-
	Отеки	Очень часто	-	-
	Боль в груди	Нечасто	Нечасто	Нечасто*
	Боль	Нечасто	-	-
	Недомогание	Нечасто	Нечасто	Нечасто*
	Периферические отеки	-	Нечасто	Нечасто*
	Гипертермия	-	Нечасто	Нечасто*
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации мочевины в крови	-	-	Нечасто*
	Повышение концентрации креатинина в крови	-	-	Нечасто*
	Повышение активности «печеночных» ферментов	Очень редко**	-	Редко
	Повышение концентрации билирубина в крови	-	-	Редко
	Увеличение массы тела	Нечасто	Нечасто	-
	Лейкоцитурия	-	Нечасто	-
	Снижение массы тела	Нечасто	-	-
	Изменение функциональных «печеночных» проб	-	Часто	-

Системно-органный класс (MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота возникновения		
		Амлодипин	Аторвастатин	Периндоприл
	Повышение активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови	-	Часто	-
	Снижение гемоглобина и гематокрита	-	-	Очень редко
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падение	-	-	Нечасто*

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

**Наиболее часто – в сочетании с холестазом.

Описание отдельных нежелательных реакций

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, у пациентов, получающих аторвастатин, сообщалось о повышении активности трансаминаз в сыворотке крови. Обычно такие изменения были легкими, преходящими и не требовали отмены терапии. Клинически значимое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в три раза по сравнению с верхней границей нормы) наблюдались у 0,8 % пациентов, получавших аторвастатин. Это повышение было дозозависимым и носило обратимый характер у всех пациентов.

Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови более чем в три раза по сравнению с верхней границей нормы наблюдалось у 2,5 % пациентов, принимавших аторвастатин, сходное с наблюдавшимся в клинических исследованиях с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Повышение активности КФК в сыворотке крови более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы наблюдалось у 0,4 % пациентов, принимавших аторвастатин (см. раздел 4.4.).

Следующие нежелательные реакции наблюдались на фоне приема ряда статинов: сексуальная дисфункция, депрессия, в исключительно редких случаях интерстициальное заболевание легких (особенно на фоне долгосрочной терапии) (см. раздел 4.4.), сахарный диабет (частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска: концентрации глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется

сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел: +7 (800) 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

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

Тел.: +7 (717) 278-99-11

Эл. почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Информация о передозировке препарата Липертанс у людей отсутствует.

Амлодипин

У людей опыт преднамеренной передозировки ограничен.

Симптомы: имеющиеся данные дают основание предполагать, что значительная передозировка может привести к чрезмерному расширению периферических сосудов и, возможно, к рефлекторной тахикардии. Сообщалось о выраженной и, вероятно, длительной артериальной гипотензии, в том числе с развитием шока и летального исхода.

Сообщалось о редких случаях некардиогенного отека легких в результате передозировки амлодипина, который может проявляться с задержкой (через 24-48 часов после приема препарата внутрь) и требовать искусственной вентиляции легких. Ранние реанимационные мероприятия (включая гиперволемию) для поддержания перфузии и сердечного выброса могут являться усугубляющими факторами.

Лечение: выраженное снижение АД, вызванное передозировкой амлодипина, требует проведения активных мероприятий, направленных на поддержание функции сердечно-сосудистой системы, включая контроль показателей работы сердца и легких, возвышенное положение конечностей и контроль ОЦК и диуреза. Для восстановления тонуса сосудов и

АД может быть полезным применение сосудосуживающего препарата, если нет противопоказаний к его применению, для устранения последствий блокады кальциевых каналов – внутривенное введение кальция глюконата. В некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка. У здоровых добровольцев прием активированного угля в течение первых 2 часов после приема амлодипина в дозе 10 мг приводил к задержке всасывания препарата. Так как амлодипин активно связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен.

Аторвастатин

Симптомы и лечение: специфического лечения передозировки аторвастатина нет. В случае передозировки следует проводить симптоматическое и поддерживающее лечение по мере необходимости. Следует проводить оценку функции печени и определять активность креатинфосфокиназы в сыворотке крови. Поскольку аторвастатин активно связывается с белками плазмы крови, гемодиализ не способен существенно увеличить клиренс аторвастатина.

Периндоприл

Симптомы: при передозировке ингибиторов АПФ может отмечаться выраженное снижение АД, циркуляторный шок, нарушения водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, сердцебиение, брадикардия, головокружение, беспокойство, кашель.

Лечение: внутривенная инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида. При значительном снижении АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами. При наличии возможности также может быть рассмотрено внутривенное введение катехоламинов. С помощью диализа можно удалить периндоприл из системного кровотока (см. раздел 4.4.). При развитии устойчивой к терапии брадикардии может потребоваться установка электрокардиостимулятора. Необходимо постоянно контролировать показатели основных жизненных функций организма, концентрацию креатинина и электролитов в сыворотке крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; гиполипидемические средства, комбинации; гиполипидемические средства в комбинации с другими средствами

Код АТХ: С10ВХ11

Механизм действия

Амлодипин

Амлодипин является ингибитором притока ионов кальция, производное дигидропиридина (блокатор «медленных» кальциевых каналов, или антагонист ионов кальция), который ингибирует трансмембранный приток ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Аторвастатин

Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А в мевалонат – предшественник стеролов, включая холестерин. Триглицериды (ТГ) и холестерин в печени включаются в состав липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), поступают в плазму крови и транспортируются в периферические ткани. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) образуются из ЛПОНП и подвергаются катаболизму путем взаимодействия с рецепторами ЛПНП.

Периндоприл

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), или киназа, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и распад брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. Ингибирование АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что вызывает увеличение активности ренина плазмы крови (по механизму «отрицательной обратной связи») и уменьшение секреции альдостерона.

Поскольку АПФ инактивирует брадикинин, подавление АПФ сопровождается повышением активности как циркулирующей, так и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом также активируется система простагландинов. Возможно, что этот эффект является частью механизма антигипертензивного действия ингибиторов АПФ, а также механизма развития некоторых нежелательных реакций (например, кашля).

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту периндоприлату. Другие метаболиты не оказывают ингибирующего действия на АПФ *in vitro*.

Фармакодинамические эффекты

Амлодипин

Антигипертензивное действие амлодипина обусловлено прямым расслабляющим влиянием на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Точный механизм действия амлодипина

при стенокардии полностью не установлен, но амлодипин уменьшает ишемию следующими двумя путями:

1) Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает общее периферическое сопротивление сосудов (постнагрузку), сопротивление всей сосудистой системы выбрасываемому сердцем потоку крови. Поскольку частота сердечных сокращений (ЧСС) не изменяется, это приводит к уменьшению нагрузки на сердце, снижению потребления энергии и потребности миокарда в кислороде.

2) Механизм действия амлодипина, вероятно, также включает в себя расширение главных коронарных артерий и коронарных артериол как в неизмененных, так и в ишемизированных зонах миокарда. Их дилатация увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала, или вариантная стенокардия).

Аторвастатин

Аторвастатин снижает концентрацию холестерина и липопротеинов в плазме крови, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез холестерина в печени, и увеличивает число «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП.

Аторвастатин уменьшает образование ЛПНП и число частиц ЛПНП. Аторвастатин вызывает значительное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов в сочетании с благоприятными качественными изменениями циркулирующих частиц ЛПНП. Эффективно снижает концентрацию холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, обычно устойчивой к терапии другими гиполипидемическими средствами.

Периндоприл

Артериальная гипертензия

Периндоприл является препаратом для лечения артериальной гипертензии любой степени тяжести: легкой, средней, тяжелой. На фоне его применения отмечается снижение как систолического, так и диастолического АД в положении «лежа» и «стоя».

Периндоприл уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к снижению АД и улучшению периферического кровотока без изменения ЧСС.

Как правило, прием периндоприла увеличивает почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации при этом обычно не изменяется.

Сердечная недостаточность

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку.

Клиническая эффективность и безопасность

Специальных исследований по выявлению влияния лекарственного препарата Липертанс на заболеваемость и смертность не проводилось.

Амлодипин

У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) прием амлодипина 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение АД в положении «стоя» и «лежа» в течение 24 часов. Антигипертензивное действие развивается медленно, поэтому развитие острой артериальной гипотензии нехарактерно.

У пациентов со стенокардией прием амлодипина 1 раз в сутки увеличивает общее время физической нагрузки, увеличивает время до развития приступа стенокардии и до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, а также снижает частоту приступов стенокардии и потребление нитроглицерина.

Амлодипин не оказывает неблагоприятных метаболических эффектов и не влияет на концентрацию липидов плазмы крови. Препарат может применяться у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

В результате исследования эффективности было выявлено, что прием амлодипина характеризуется меньшим количеством случаев госпитализации по поводу стенокардии и проведения процедур реваскуляризации у пациентов с ИБС по сравнению с приемом эналаприла.

Сердечная недостаточность

Результаты гемодинамических исследований, а также результаты клинических исследований с участием пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по классификации NYHA продемонстрировали, что амлодипин не приводит к клиническому ухудшению, основываясь на данных по переносимости физической нагрузки, фракции выброса левого желудочка и клинических симптомах.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA, на фоне приема дигоксина, диуретиков и ингибиторов АПФ, было показано, что прием амлодипина не приводит к повышению риска смертности или смертности и заболеваемости, связанной с сердечной недостаточностью.

Результаты долгосрочного исследования у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA без клинических симптомов ИБС или объективных данных, свидетельствующих о наличии ИБС, на фоне приема стабильных доз ингибиторов АПФ, сердечных гликозидов и

диуретиков показали, что прием амлодипина не оказывает влияния на показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. У данной популяции пациентов применение амлодипина сопровождалось увеличением количества сообщений о развитии отека легких.

Профилактика инфаркта миокарда

Эффективность и безопасность применения амлодипина в дозе 2,5-10 мг/сутки, ингибитора АПФ лизиноприла в дозе 10-40 мг/сутки, в качестве препаратов «первой линии», и тиазидного диуретика хлорталидона в дозе 12,5-25 мг/сутки изучалась у пациентов в возрасте 55 лет и старше с легкой или умеренной степенью АГ и, по крайней мере, одним из дополнительных факторов риска коронарных осложнений, таких как: инфаркт миокарда или инсульт, перенесенный более чем за 6 месяцев до включения в исследование, или иное подтвержденное сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза; сахарный диабет 2 типа; концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) менее 35 мг/дл; гипертрофия левого желудочка по данным электрокардиографии или эхокардиографии; курение.

По основному критерию оценки эффективности (комбинированному показателю частоты летальных исходов от ИБС и частоты нефатального инфаркта миокарда) существенных различий между группами амлодипина и хлорталидона выявлено не было. Частота развития сердечной недостаточности в группе амлодипина была существенно выше, чем в группе хлорталидона – 10,2 % и 7,7 %, соответственно, однако, общая частота летальных исходов в группе амлодипина и хлорталидона существенно не различалась.

Аторвастатин

При назначении аторвастатина было показано снижение концентрации общего холестерина (30-46 %), холестерина ЛПНП (41-61 %), аполипопротеина В (34-50 %), ТГ (14-33 %), и неустойчивое повышение содержания холестерина ЛПВП и аполипопротеина А1. Эти результаты сходны у пациентов с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией, ненаследственной формой гиперхолестеринемии, а также смешанной формой гиперлипидемии, в том числе у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Было доказано, что снижение концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП и аполипопротеина В ведет к уменьшению риска развития сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности.

Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия

В исследовании у 89 пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией было показано снижение холестерина ЛПНП в среднем на 20 % при назначении аторвастатина в дозах до 80 мг/сутки.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Эффективность аторвастатина в профилактике развития фатальных исходов ИБС и нефатальной ИБС изучалась у пациентов в возрасте от 40 до 79 лет с АГ, не имеющих в анамнезе инфаркта миокарда или терапии по поводу стенокардии, с концентрацией общего холестерина $\leq 6,5$ ммоль/л (251 мг/дл). Все пациенты имели, по меньшей мере, три из перечисленных дополнительных факторов риска: мужской пол; возраст 55 лет и старше; курение; сахарный диабет; развитие ИБС у ближайших родственников; общий холестерин/холестерин-ЛПВП > 6 ; атеросклероз периферических сосудов; гипертрофия левого желудочка; цереброваскулярное нарушение в анамнезе; специфические изменения на ЭКГ, протеинурия или альбуминурия. Пациенты получали антигипертензивную терапию (на основе амлодипина или атенолола) с аторвастатином или без него.

Количество летальных исходов ИБС и нефатальных инфарктов миокарда значительно снизилось в группе пациентов, получающих аторвастатин с амлодипином по сравнению с группами, получающими аторвастатин и атенолол или плацебо и амлодипин.

В ходе клинического исследования отмечалось снижение на 38 % фатальных коронарных событий и нефатальных инфарктов миокарда в подгруппе пациентов, получавших аторвастатин, амлодипин и периндоприл по сравнению с подгруппой пациентов, получавших аторвастатин, атенолол и бендрофлуметиазид. В первой группе было отмечено значительное снижение (на 24 %) частоты возникновения сердечно-сосудистых событий и связанных с ними процедур, снижение частоты возникновения всех коронарных событий (на 31 %), значительное снижение частоты возникновения фатальных и нефатальных инсультов (на 50 %), снижение частоты комбинированной конечной точки, включающей нефатальные инфаркты миокарда, фатальные коронарные события и процедуры реваскуляризации (на 39 %), а также снижение частоты комбинированной конечной точки, включающей смерть вследствие кардиоваскулярных причин, инфаркт миокарда и инсульт (на 42 %).

Периндоприл

Артериальная гипертензия

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4-6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов. Антигипертензивное действие через 24 часа после однократного приема внутрь составляет около 87-100 % от максимального антигипертензивного эффекта.

Снижение АД достигается достаточно быстро. Терапевтический эффект наступает в течение 1 месяца от начала терапии и сохраняется без развития тахифилаксии.

Прекращение лечения не вызывает эффекта «рикошета».

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий.

Сопутствующая терапия тиазидными диуретиками приводит к аддитивному действию препаратов. Комбинированная терапия ингибитором АПФ и тиазидным диуретиком также приводит к снижению риска гипокалиемии, возникающей на фоне приема диуретиков.

Стабильная ишемическая болезнь сердца

Эффективность применения периндоприла у пациентов (12218 пациентов старше 18 лет) со стабильной ИБС без клинических симптомов хронической сердечной недостаточности изучалась в ходе 4-летнего исследования. 90 % участников исследования ранее перенесли острый инфаркт миокарда и/или процедуру реваскуляризации. Большинство пациентов получили помимо исследуемого препарата стандартную терапию, включая антиагреганты, гиполипидемические средства и бета-адреноблокаторы. В качестве основного критерия эффективности была выбрана комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда и/или остановку сердца с успешной реанимацией.

Терапия периндоприла эрбумином в дозе 8 мг/сутки (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) приводила к существенному снижению абсолютного риска в отношении первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда и/или остановки сердца с успешной реанимацией): снижение абсолютного риска составило 1,9 % (снижение относительного риска – 20 %).

У пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда или процедуру реваскуляризации, снижение абсолютного риска в основной конечной точке составило 2,2 % (снижение относительного риска – 22,4 %) по сравнению с группой плацебо.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ и антагониста рецептора ангиотензина II (АРА II).

Проводилось клиническое исследование с участием пациентов, имеющих в анамнезе кардиоваскулярное или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2 типа, сопровождающийся подтвержденным поражением органа-мишени, а также исследования с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Данные исследования не выявили значимого положительного влияния комбинированной терапии на возникновение почечных и/или кардиоваскулярных событий и на показатели смертности, в то время как риск развития гиперкалиемии, острого повреждения почек и/или артериальной гипотензии увеличивался по сравнению с монотерапией.

Принимая во внимание схожие внутригрупповые фармакодинамические свойства ингибиторов АПФ и АРА II, данные результаты можно ожидать для взаимодействия любых других препаратов этих групп.

Поэтому ингибиторы АПФ и АРА II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Имеются данные клинического исследования по изучению положительного влияния от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек или сердечно-сосудистым заболеванием, либо имеющих сочетание этих заболеваний. Исследование было прекращено досрочно в связи с возросшим риском возникновения неблагоприятных исходов. Кардиоваскулярная смерть и инсульт отмечались чаще в группе пациентов, получающих алискирен, по сравнению с группой плацебо; также нежелательные явления и серьезные нежелательные явления особого интереса (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушения функции почек) регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Дети

Данные по безопасности и эффективности применения лекарственного препарата Липертанс у детей отсутствуют.

5.2. Фармакокинетические свойства

При совместном приеме 40 мг аторвастатина, 10 мг амлодипина и 10 мг периндоприла аргинина АУС аторвастатина увеличивалась на 23 %, что не является клинически значимым. При этом максимальная концентрация периндоприла в плазме крови увеличивалась на 19 %, что не влияло на показатели фармакокинетики периндоприлата (активного метаболита периндоприла). Скорость и величина абсорбции амлодипина при одновременном приеме с аторвастатином и периндоприлом существенно не отличались от таковых при изолированном приеме амлодипина.

Амлодипин

Абсорбция

После приема внутрь терапевтических доз амлодипин хорошо абсорбируется. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 6-12 часов после приема препарата внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 64-80 %. Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность амлодипина.

Распределение

Объем распределения составляет примерно 21 л/кг. В исследованиях *in vitro* было показано, что около 97,5 % циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы крови.

Биотрансформация и элиминация

Конечный $T_{1/2}$ амлодипина из плазмы крови составляет 35-50 часов, что согласуется с его приемом 1 раз в сутки. Амлодипин интенсивно метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов; при этом с мочой выводится 10 % принятой дозы амлодипина в неизменном виде и 60 % в виде метаболитов.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данные о применении амлодипина пациентами с печеночной недостаточностью ограничены. У пациентов с печеночной недостаточностью наблюдается снижение клиренса амлодипина, что приводит к удлинению $T_{1/2}$ и увеличению AUC приблизительно на 40-60 %.

Пациенты пожилого возраста

Время от приема препарата до достижения C_{max} амлодипина не различается у пациентов пожилого и более молодого возраста. У пациентов пожилого возраста отмечается замедление клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$. Увеличение AUC и $T_{1/2}$ у пациентов с ХСН соответствует предполагаемой величине для данной возрастной группы.

Аторвастатин

Абсорбция

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь, максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1-2 часа. Степень всасывания аторвастатина повышается пропорционально дозе. После приема внутрь таблетки, покрытой пленочной оболочкой, биодоступность аторвастатина составляет 95-99 % по сравнению с аторвастатином в виде раствора. Абсолютная биодоступность аторвастатина составляет около 12 %, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – около 30 %. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и/или метаболизмом при «первом прохождении» через печень.

Распределение

Средний объем распределения аторвастатина составляет около 381 л. Связь с белками плазмы крови не менее 98 %.

Биотрансформация

Аторвастатин метаболизируется под действием изоферментов системы цитохрома P450 3A4 до орто- и парагидроксилированных производных и различных продуктов бета-окисления. Помимо других путей, эти продукты в дальнейшем метаболизируются путем глюкуронизации. *In vitro* ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы орто- и парагидроксилированными метаболитами эквивалентно ее ингибированию аторвастатином. Примерно 70 % снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих метаболитов.

Элиминация

Аторвастатин выводится главным образом с желчью в результате печеночного и/или внепеченочного метаболизма. Однако аторвастатин не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции. Средний период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 14 часов, при этом $T_{1/2}$ ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы благодаря действию активных метаболитов составляет около 20-30 часов.

Аторвастатин является субстратом транспортеров печени, органического анион-транспортирующего полипептида 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболиты аторвастатина являются субстратами OATP1B1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат эффлюксных переносчиков P-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), что может ограничивать всасывание в кишечнике и билиарный клиренс аторвастатина.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови у здоровых добровольцев пожилого возраста выше, чем у здоровых добровольцев молодого возраста, хотя гиполипидемические эффекты сопоставимы с таковыми у молодых.

Пол

Концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови у женщин отличается от таковой у мужчин (C_{max} примерно на 20 % выше, а AUC на 10 % ниже), однако клинически значимых различий влияния препарата на липидный обмен у мужчин и женщин не выявлено.

Нарушение функции почек

Заболевания почек не влияют на концентрацию аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови и на их воздействие на показатели липидного обмена.

Нарушение функции печени

Концентрация аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови значительно повышается (C_{\max} примерно в 16 раз, а AUC примерно в 11 раз) у пациентов с хроническим алкогольным поражением печени (класс В по классификации Чайлд-Пью).

Полиморфизм по гену SLCO1B1

Печеночный захват всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе аторвастатина, осуществляется с помощью белка транспортера OATP1B1. У пациентов с полиморфизмом по гену SLCO1B1 существует риск увеличения экспозиции аторвастатина, что может приводить к повышению риска развития рабдомиолиза (см. раздел 4.4.). Полиморфизм в гене, кодирующем OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC), связан с увеличением AUC аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с лицами, не имеющими этого варианта генотипа (с.521TT). Также у этих пациентов возможно генетически обусловленное нарушение печеночного захвата аторвастатина. Возможные последствия для эффективности препарата неизвестны.

Периндоприл

Абсорбция

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается, C_{\max} в плазме крови достигается в течение 1 часа. $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет 1 час.

Распределение

Объем распределения свободного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, составляет около 20 % и носит дозозависимый характер.

Биотрансформация

Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27 % от общего количества принятого внутрь периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. C_{\max} периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема внутрь.

Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать внутрь 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи.

Элиминация

Периндоприлат выводится из организма почками. Конечный $T_{1/2}$ свободной фракции составляет около 17 часов, поэтому равновесное состояние достигается в течение 4-х суток.

Линейность (нелинейность)

Существует линейная зависимость концентрации периндоприла в плазме крови от его дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью.

Пациенты с почечной недостаточностью

Необходима коррекция дозы в зависимости от степени тяжести почечной недостаточности (клиренса креатинина).

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Пациенты с циррозом печени

Фармакокинетика периндоприла нарушена у пациентов с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, что не требует коррекции дозы (см. разделы 4.2. и 4.4.).

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические исследования препарата Липертанс не проводились.

Амлодипин

Репродуктивная токсичность: исследования репродуктивной токсичности на крысах и мышах показали увеличение периода вынашивания, увеличение продолжительности родоразрешения и снижение выживаемости потомства при применении препарата в дозах, превышающих максимальные рекомендованные для человека приблизительно в 50 раз (при расчете в мг/кг).

Нарушение фертильности: при применении амлодипина в дозах до 10 мг/кг/день (что в 8 раз* превышает максимальную рекомендованную для человека дозу 10 мг при расчете в мг/м²), влияния на фертильность у крыс, получавших амлодипин (самцы в течение 64 дней и самки в течение 14 дней до спаривания), обнаружено не было. В другом исследовании на крысах, в котором самцы получали амлодипина безилат в течение 30 дней в дозе, сравнимой с дозой для человека (при расчете в мг/кг), было обнаружено снижение концентрации фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме крови, а также уменьшение плотности спермы и количества зрелых сперматид и клеток Сертоли.

Канцерогенез, мутагенез: у крыс и мышей, получавших амлодипин с кормом в течение 2 лет, в концентрациях, рассчитанных для обеспечения суточной дозы 0,5, 1,25, и 2,5 мг/кг/сут, признаков канцерогенности обнаружено не было. Наивысшая доза (для мышей – аналогичная максимальной рекомендованной клинической дозе 10 мг при расчете

в мг/м², а для крыс – в 2 раза* ее превышающая) была близка к максимальной переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

В ходе исследований мутагенеза ни на генном, ни на хромосомном уровне эффектов, связанных с применением препарата, обнаружено не было.

*Из расчета на массу пациента 50 кг

Аторвастатин

Репродуктивная токсичность и влияние на фертильность: в ходе экспериментальных исследований на животных были получены данные о том, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут влиять на развитие эмбриона или плода. У крыс, кроликов и собак аторвастатин не оказывал влияния на фертильность и не обладал тератогенным эффектом. Тем не менее, при применении доз, токсичных для материнского организма, наблюдалась эмбриотоксичность у крыс и кроликов. При воздействии высоких доз аторвастатина на самок крыс наблюдались задержка развития потомства и снижение постнатальной выживаемости. Есть данные о проникновении препарата через плаценту у крыс. У крыс концентрации аторвастатина в плазме сходны с его концентрациями в молоке. Неизвестно, выделяются ли аторвастатин или его метаболиты с человеческим молоком.

Канцерогенез, мутагенез: в серии из 4 испытаний *in vitro* и 1 испытания *in vivo* было установлено, что аторвастатин не обладает мутагенным и кластогенным потенциалом. Было обнаружено, что аторвастатин не оказывал канцерогенного действия у крыс, но при применении высоких доз препарата у мышей (что в 6-11 раз превышало значение AUC_{0-24h} у человека при максимальной рекомендованной дозе) отмечались гепацеллюлярные аденомы у самцов и гепацеллюлярные карциномы у самок.

Периндоприл

Хроническая токсичность: в исследованиях хронической токсичности при пероральном применении (на крысах и обезьянах) было установлено, что органом-мишенью являются почки, поражение которых было обратимым.

Репродуктивная токсичность и влияние на фертильность: исследования репродуктивной токсичности (на крысах, мышах, кроликах и обезьянах) не выявили признаков эмбриотоксичности и тератогенности. Однако было показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, как фармакотерапевтическая группа, оказывают нежелательное воздействие на позднее развитие плода, что приводит к гибели плода и врожденным порокам развития у грызунов и кроликов: наблюдалось очаговое поражение почек и увеличение перинатальной и постнатальной смертности. Как у самцов, так и у самок крыс не наблюдалось нарушения фертильности.

Канцерогенез, мутагенез: мутагенности в исследованиях *in vitro* или *in vivo* отмечено не было. В долгосрочных исследованиях на крысах и мышах канцерогенность не наблюдалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Кальция карбонат

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (авицел РН-101)

Карбоксиметилкрахмал натрия

Гипролоза

Мальтодекстрин

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Глицерол

Гипромеллоза

Макрогол 6000

Магния стеарат

Титана диоксид (Е171)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором из полиэтилена низкой плотности (или без дозатора) и пробкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей силикагель. По 1 флакону с листком-вкладышем в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

Лаборатории Сервье / Les Laboratoires Servier

92284 Франция, Сюрен Седекс, ул. Карно 50 / 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сервье»

Адрес: 125196, г. Москва, ул. Лесная,

д. 7, этаж 7/8/9

Тел.: +7 (495) 937-07-00

Факс: +7 (495) 937-07-01

Эл. почта: servier.russia@servier.com

Республика Казахстан

ТОО «Сервье Казахстан»

Адрес: 050020, г. Алматы, пр. Достык

310Г

Тел.: +7 (727) 386-76-62

Эл. почта: kazadinfo@servier.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001612)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

В Российской Федерации 27 декабря 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Липертанс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>