ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Роксипер

(Roxiper®)

Склад:

діючі речовини: розувастатин (у вигляді кальцію розувастатину), периндоприлу терт-бутиламін та індапамід;

1 таблетка містить 10 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 1,25 мг індапаміду або

20 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 4 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 1,25 мг індапаміду, або

10 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 2,5 мг індапаміду, або

20 мг розувастатину (у вигляді кальцію розувастатину), 8 мг периндоприлу терт-бутиламіну та 2,5 мг індапаміду;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (тип 112 та тип 200, низької вологості), кросповідон (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

плівкова оболонка: спирт полівініловий, макрогол 3350, титану діоксид (Е 171), тальк, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172)*, заліза оксид жовтий (Е 172)*.

* Не міститься у таблетках по 10 мг/8 мг/2,5 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

10 мг/4 мг/1,25 мг

Червонувато-коричневі, круглі, злегка двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеними краями, з вигравіруваним знаком PIR1 з одного боку.

20 мг/4 мг/1,25 мг

Майже рожеві, круглі, злегка двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки із скошеними краями, з вигравіруваним знаком PIR2 з одного боку.

10 мг/8 мг/2,5 мг

Світло-рожеві, круглі, злегка двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеними краями, з вигравіруваним знаком PIR3 з одного боку.

20 мг/8 мг/2,5 мг

Блідо-рожевувато-коричневі, круглі, злегка двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки зі скошеними краями, з вигравіруваним знаком PIR4 з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Гіполіпідемічні засоби у комбінації з іншими лікарськими засобами. Код АТХ С10ВХ13.

Фармакологічні властивості.

Роксипер є комбінацією терт-бутиламінової солі периндоприлу — інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), індапаміду — хлорсульфонового діуретика та розувастатину — селективного та конкуруючого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. Фармакологічні властивості обумовлюються властивостями кожного з компонентів, застосованих окремо, на додаток до тих, які пов’язані з адитивною синергічною дією комбінації периндоприлу та індапаміду.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Периндоприл

Периндоприл є інгібітором АПФ, що перетворює ангіотензин I в ангіотензин II – вазоконстриктивну речовину, а також спричиняє розпад вазодилататорного агента брадикініну з утворенням неактивного гептапептиду.

Інгібування периндоприлом АПФ призводить до:

- зниження секреції альдостерону;

- підвищення активності реніну у плазмі крові, оскільки альдостерон більше не спричиняє негативної зворотної реакції;

- зниження загальної периферичної резистентності з переважною дією на судинне русло у м’язах та нирках, без супутньої сольової та водної затримки або рефлекторної тахікардії при хронічному лікуванні.

Периндоприл виявляє антигіпертензивну дію також у пацієнтів з низькою або нормальною концентрацією реніну.

Периндоприл діє через активний метаболіт, периндоприлат. Інші метаболіти неактивні.

Периндоприл полегшує роботу серця:

- венодилататорною дією, ймовірно, за рахунок змін метаболізму простагландинів: зменшення переднавантаження;

- знижуючи загальний периферичний судинний опір: зниження постнавантаження.

Дослідження, проведені за участю пацієнтів із серцевою недостатністю, показали:

- зниження тиску наповнення лівого та правого шлуночків;

- зниження загального периферичного судинного опору;

- зростання серцевого викиду та покращення серцевого індексу;

- збільшення регіонарного кровообігу у м’язах.

Окрім того, значно покращуються показники тестів з фізичним навантаженням.

Індапамід

Індапамід є сульфонамідною похідною речовиною з індоловим кільцем, він споріднений фармакологічно з тіазидними діуретиками. Індапамід інгібує реабсорбцію натрію у кортикальному сегменті нирок. Це підвищує екскрецію натрію та хлоридів у сечу та, меншою мірою, екскрецію калію та магнію, підвищуючи таким чином діурез. Цей механізм забезпечує антигіпертензивну дію.

Розувастатин

Розувастатин є селективним та конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А на мевалонат, попередник холестерину. Основним місцем дії розувастатину є печінка, орган-мішень для зниження концентрації холестерину.

Розувастатин збільшує кількість печінкових рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) на поверхні клітин, збільшуючи захоплення та катаболізм ЛПНЩ, і призводить до пригнічення синтезу в печінці ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зменшуючи тим самим загальну кількість часток ЛПДНЩ та ЛПНЩ.

Фармакодинамічні ефекти

Пов’язані з периндоприлом/індапамідом

Комбінація периндоприлу/індапаміду знижує систолічний та діастолічний артеріальний тиск у пацієнтів з артеріальною гіпертензією будь-якого віку, які знаходяться як у положенні лежачи, так і стоячи.

Цей антигіпертензивний ефект триває 24 години. Зниження артеріального тиску досягається менше ніж за місяць без тахіфілаксії. Припинення лікування не супроводжується ефектом відміни. У ході клінічних досліджень доведено, що у разі одночасного застосування периндоприлу та індапаміду спостерігається синергічна антигіпертензивна дія, яка є результатом ефектів окремих складових лікарського засобу.

У ході мультицентрового, рандомізованого, подвійного сліпого відкритого контрольованого дослідження PICXEL оцінили дію комбінації периндоприлу/індапаміду на гіпертрофію лівого шлуночка у порівнянні з монотерапією еналаприлом за допомогою ЕКГ.

Під час дослідження проводили лікування комбінацією периндоприл/індапамід 2 мг/0,625 мг або еналаприл 10 мг 1 раз на добу пацієнтів з гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка (з

визначеним індексом маси лівого шлуночка (ІМЛШ) > 120 г/м^2 у чоловіків і > 100 г/м^2 у жінок) протягом 1 року. Дозу комбінації периндоприл/індапамід 8 мг/2,5 мг або еналаприл 40 мг на 1 раз на добу коригували відповідно до артеріального тиску. 34 % пацієнтів лікували комбінацією периндоприл/індапамід 2 мг/0,625 мг у порівнянні з 20 % пацієнтів, які приймали 10 мг еналаприлу.

В кінці лікування ІМЛШ найбільше знизився у групі прийому периндоприлу/індапаміду (-10,1 г/м^2) порівняно з групою еналаприлу (-1,1 г/м^2) в усіх рандомізованих підгрупах пацієнтів. Різниця ІМЛШ у групах складала - 8,3 (довірчий інтервал (ДІ) 95 % (-11,5,-5,0), p < 0,0001). Найкращий вплив на ІМЛШ був досягнутий при застосуванні комбінації периндоприл 8 мг /індапамід 2,5 мг.

Показано, що комбінація периндоприлу/індапаміду знижує систолічний та діастолічний тиск у пацієнтів з артеріальною гіпертензією: -5,8 мм рт. ст. (95 % ДІ (-7,9, -3,7), p < 0,0001) для систолічного артеріального тиску та -2,3 мм рт. ст. (95 % ДІ (-3,6,-0,9), p = 0,0004) для діастолічного артеріального тиску.

Пов'язані з периндоприлом

Периндоприл ефективно знижує артеріальний тиск при артеріальній гіпертензії будь-якого ступеня: легкій, помірній та тяжкій. Зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску спостерігається як у положенні лежачи, так і стоячи. Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4–6 годин після прийому одноразової дози та зберігається більше доби. Периндоприл має високий рівень остаточного блокування інгібітора АПФ (приблизно 80 %) через 24 години після застосування.

У пацієнтів, які реагували на лікування, нормалізація артеріального тиску відбувається протягом місяця та зберігається без виникнення тахіфілаксії.

Припинення терапії не супроводжується ефектом відміни.

Периндоприл має судинорозширювальні властивості, відновлює еластичність великих артерій, коригує гістоморфометричні зміни у резистентності артерій та зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. У разі додавання за необхідності тіазидного діуретика розвивається додатковий синергізм.

Комбінація інгібітора АПФ та тіазидного діуретика знижує ризик виникнення гіпокаліємії, що може виникнути при призначенні діуретика як монотерапії.

Дані клінічних досліджень при подвійній блокаді ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Супутнє застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II було досліджено у двох широкомасштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях [ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone і Ramipril Global Endpoint Trial) і VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)].

ONTARGET — дослідження за участю пацієнтів із серцево-судинним чи цереброваскулярним захворюванням в анамнезі або цукровим діабетом II типу, що супроводжується ознаками ураження органа-мішені. VA NEPHRON-D — дослідження за участю пацієнтів із цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією.

Дослідження не виявили значущого сприятливого впливу для пацієнтів з захворюваннями

нирок та/або серцево-судинної системи і на летальність від них, тоді як порівняно з монотерапією відзначався підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або артеріальної гіпотензії. Враховуючи схожість фармакодинамічних властивостей, ці результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Супутнє застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II протипоказано пацієнтам з діабетичною нефропатією.

ALTITUDE (дослідження аліскірену при цукровому діабеті II типу із використанням кінцевих точок серцево-судинного захворювання та захворювання нирок) — дослідження переваг лікування при додаванні аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або блокатором рецептора ангіотензину II пацієнтів з цукровим діабетом II типу та/або хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням. Дослідження було припинено достроково у зв'язку з підвищеним ризиком небажаних наслідків. Смертність від серцево-судинних захворювань, випадки виникнення інсульту, а також повідомлення про небажані явища й серйозні ускладнення (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія або порушення функції нирок) були найчастішими в групі, яка приймала аліскірен, порівняно з групою плацебо.

Пов'язані з індапамідом

Антигіпертензивна дія індапаміду як монотерапії триває 24 години. Цей ефект проявляється у дозах, в яких діуретичні властивості мінімальні.

Антигіпертензивна дія індапаміду пов'язана з покращенням еластичності артерій та зменшенням резистентності артеріол і загального периферичного опору судин.

Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

При перевищенні рекомендованої дози терапевтичний ефект тіазидних та тіазидоподібних діуретиків не збільшується, тоді як кількість небажаних ефектів зростає. Якщо лікування недостатньо ефективне, не рекомендується підвищувати дозу.

Крім того, як показано у ході досліджень різної тривалості за участю пацієнтів із артеріальною гіпертензією, індапамід:

– не впливає на метаболізм ліпідів: тригліцеридів, ЛПНЩ та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ);

– не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет.

Пов'язані з розувастатином

Розувастатин знижує підвищені концентрації холестерину (ХС) ЛПНЩ, загального холестерину (ЗХС) та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Він також значно знижує концентрацію аполіпопротеїну В, холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності (ХС ЛПНВЩ), ХС ЛПДНЩ, тригліцеридів ЛПДНЩ та збільшує концентрацію аполіпопротеїну А-І. Розувастатин також зменшує співвідношення ХС ЛПНЩ/ ХС ЛПВЩ, ЗХС/ ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНВЩ/ ХС ЛПВЩ, а також аполіпопротеїну В/ аполіпопротеїну А-І.

Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90 % максимального ефекту лікування досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило,

досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування.

Розувастатин ефективний для дорослих з гіперхолестеролемією, з гіпертригліцеридемією або без, незалежно від раси, статі або віку та для окремих груп пацієнтів, наприклад з діабетом або з сімейною гіперхолестеролемією.

Об'єднані дані III фази показали ефективність розувастатину при лікуванні більшості пацієнтів з гіперхолестеролемією типу IIa та IIb (середній вихідний рівень ХС ЛПНЩ понад 4,8 ммоль/л) згідно з цільовими показниками, визнаними Європейським товариством з атеросклерозу (EAS; 1998): понад 80 % пацієнтів, яких лікували дозою 10 мг, досягли цільових рівнів ХС ЛПНЩ (< 3 ммоль/л).

У великому дослідженні за участю 435 пацієнтів з гетерозиготною сімейною гіперхолестеролемією розувастатин призначали у дозах від 20 мг до 80 мг при інтенсивному титруванні. Усі дози мали корисний вплив на параметри ліпідів та лікування. Після титрування щоденної дози 40 мг (12 тижнів лікування) ХС ЛПНЩ був знижений на 53 %. 33 % пацієнтів досягли цільових показників EAS для рівнів ХС ЛПНЩ (< 3 ммоль/л).

У відкритому дослідженні за участю 42 пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеролемією оцінювали вплив розувастатину у дозі 20–40 мг при інтенсивному титруванні. У загальній групі середнє зниження ХС ЛПНЩ досягало 22 %.

У клінічних дослідженнях з обмеженою кількістю пацієнтів розувастатин мав адитивний вплив на зниження тригліцеридів при застосуванні у комбінації з фенофібратом та на підвищення рівнів ХС ЛПВЩ при застосуванні у комбінації з ніацином (див. розділ «Особливості застосування»).

У багатоцентровому подвійному плацебо-контрольованому клінічному дослідженні (METEOR) 984 пацієнти віком від 45 до 70 років з низьким ризиком розвитку серцево-судинного захворювання (ССЗ) (визначеним як ризик за фремінгемською шкалою < 10 % після 10 років) та середнім рівнем ХС ЛПНЩ 4,0 ммоль/л (154,5 мг/дл), але із субклінічним атеросклерозом [виявленим за товщиною комплексу інтима-медія (КІМ)] приймали 40 мг розувастатину 1 раз на добу протягом 2 років. Розувастатин значно знизив рівень прогресування максимальної товщини КІМ для 12 ділянок каротидних артерій, у порівнянні з плацебо, на -0,0145 мм/рік [95 % довірчого інтервалу -0,0196,
-0,0093; p < 0,0001]. Зміна вихідного рівня сягала -0,0014 мм/рік [-0,12 %/рік (незначний)] для розувастатину, у порівнянні з прогресією 0,0131 мм/рік [1,12 % /рік (p < 0,0001)] для плацебо. Не було встановлено прямої кореляції між товщиною КІМ та зниженням ризику серцево-судинних подій. Популяція, що була в дослідженні METEOR, мала низький ризик розвитку ССЗ та не представляла цільової популяції для розувастатину 40 мг. Дозу 40 мг слід призначати пацієнтам з тяжкою гіперхолестеролемією і високим серцево-судинним ризиком (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У дослідженні JUPITER оцінювали вплив розувастатину на виникнення великих атеросклеротичних серцево-судинних ускладнень у 17802 чоловіків (³ 50 років) та жінок (³ 60 років).

Учасники дослідження були рандомізовані (випадковим чином поділені) на прийом плацебо (n = 8901) або розувастатину 20 мг на добу (n = 8901) протягом 2 років в середньому.

Концентрація ХС ЛПНЩ знизилась на 45 % (p < 0,001) у групі розувастатину, порівняно з групою плацебо.

У наступному аналізі підгрупи пацієнтів з високим ризиком за фремінгемською шкалою > 20 % (1558 учасників) при лікуванні розувастатином порівняно з плацебо було виявлено значне зниження комбінованої кінцевої точки, що включала серцево-судинну смерть, інсульт чи інфаркт міокарда (p = 0,028). Абсолютне зниження ризику частоти ускладнень складало 8,8 на 1000 пацієнто-років. У цій групі з високим ризиком (p = 0,193) загальна смертність не змінилася. У наступному аналізі підгрупи пацієнтів (n = 9302) з високим ризиком за шкалою SCORE ³ 5 % (з екстраполяцією для включення осіб віком понад 65 років) спостерігалось значне зниження комбінованої кінцевої точки, що включала серцево-судинну смерть, інсульт та інфаркт міокарда (p = 0,0003), при лікуванні розувастатином порівняно з плацебо. Абсолютне зниження рівня ускладнень склало 5,1 на 1000 пацієнто-років. Загальна летальність була незміненою у цієї групи пацієнтів з високим ризиком (p = 0,076).

У дослідженні JUPITER частка осіб, що припинили прийом досліджуваного препарату через побічну реакцію, становила 6,6 % у групі розувастатину та 6,2 % у групі плацебо. Найчастішими побічними реакціями, що призвели до припинення лікування були: міалгія (0,3 % у групі розувастатину, 0,2 % у групі плацебо), біль у животі (0,03 % у групі розувастатину, 0,02 % у групі плацебо) та висип (0,02 % у групі розувастатину, 0,03 % у групі плацебо). Найчастішими побічними реакціями, що відзначалися частіше або так само, як і у групі плацебо, були: інфекція сечовивідних шляхів (8,7 % у групі розувастатину, 8,6 % у групі плацебо), назофарингіт (7,6 % у групі розувастатину, 7,2 % у групі плацебо), біль у спині (7,6 % у групі розувастатину, 6,9 % у групі плацебо) та міалгія (7,6 % у групі розувастатину, 6,6 % у групі плацебо).

Фармакокінетика.

Периндоприл

Абсорбція та біодоступність

Після перорального застосування абсорбція периндоприлу відбувається швидко, а пікова концентрація досягається протягом 1 години. Період напіввиведення периндоприлу з плазми крові дорівнює 1 годині.

Оскільки вживання їжі знижує перетворення на периндоприлат, а отже, і біодоступність, периндоприлу терт-бутиламін слід застосовувати перорально в одноразовій добовій дозі вранці перед прийомом їжі.

Розподіл

Об’єм розподілу вільного периндоприлу становить приблизно 0,2 л/кг. Зв’язування білків периндоприлу з білками плазми крові дорівнює 20 %, особливо з АПФ, але залежить від концентрації.

Метаболізм

Периндоприл є проліками. 27 % від загальної кількості периндоприлу, що всмоктався, перетворюється на активний метаболіт периндоприлат. Крім цього, утворюється ще п’ять неактивних метаболітів. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається протягом 3–4 годин.

Оскільки наявність їжі у шлунку призводить до зниження перетворення периндоприлу на периндоприлат і, отже, до зменшення біодоступності, периндоприл слід застосовувати перорально вранці перед прийомом їжі.

Виведення

Периндоприлат виводиться із сечею, а період напіввиведення незв’язаної фракції становить приблизно 17 годин, обумовлюючи стабільний стан протягом 4 днів.

Лінійність/нелінійність

Був продемонстрований лінійний взаємозв’язок між дозою периндоприлу та його концентрацією у плазмі крові.

Пацієнти літнього віку

В осіб літнього віку та пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю знижується виведення периндоприлату.

Порушення функції нирок

При порушенні функції нирок рекомендується змінювати дозу залежно від ступеня порушення (кліренсу креатиніну).

Периндоприлат виводиться з кровообігу шляхом діалізу, його кліренс становить 70 мл/хв.

Цироз

При цирозі печінки змінюється кінетика периндоприлу, при цьому печінковий кліренс початкової молекули зменшується наполовину, проте кількість утвореного периндоприлату не змінюється, тому при цьому захворюванні дозу лікарського засобу можна не змінювати (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Індапамід

Абсорбція

Індапамід вивільнюється швидко і майже повністю всмоктується у травному тракті.

Максимальна концентрація індапаміду в сироватці крові досягається приблизно через 1 годину після прийому препарату.

Розподіл

Зв’язування індапаміду з білками плазми крові становить 79 %.

Виведення

Період напіввиведення з плазми крові становить від 14 до 24 годин (у середньому 18 годин). Регулярний прийом препарату не призводить до накопичення індапаміду. 70 % індапаміду виводиться здебільшого нирками та 22 % виводиться разом з калом у вигляді неактивних метаболітів.

Ниркова недостатність

Фармакокінетичні параметри препарату є незмінюваними у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Розувастатин

Абсорбція

Максимальні концентрації розувастатину у плазмі крові досягаються приблизно через 5 годин після перорального застосування. Абсолютна біодоступність становить близько 20 %.

Розподіл

Розувастатин екстенсивно перетворюється у печінці, яка є первинним центром синтезу холестерину та кліренсу ХС ЛПНЩ. Об'єм розподілу розувастатину становить приблизно 134 л. Приблизно 90 % розувастатину зв'язуються з білками плазми крові, головним чином з альбуміном.

Метаболізм

Метаболізм розувастатину обмежений (приблизно 10 %). Дослідження метаболізму *in vitro* із застосуванням гепатоцитів людини вказують на те, що розувастатин піддається тільки мінімальному метаболізму на основі Р450, який не має клінічного значення. CYP2C9 був основним ізоферментом, що брав участь у метаболізмі, 2C19, 3A4 та 2D6 були залучені меншою мірою. Основними визначеними метаболітами є метаболіти N-дезметилу та лактону. Метаболіт N-дезметил є приблизно на 50 % менш активним, ніж розувастатин, форма лактону вважається клінічно неактивною. Розувастатин має більше 90 % інгібіторної активності відносно ГМГ-КоА-редуктази, що циркулює у загальному кровообігу.

Виведення

Приблизно 90 % дози розувастатину виводиться у незміненому вигляді з фекаліями (складається з абсорбованої та неабсорбованої активної речовини), а залишок виводиться із сечею. Приблизно 5 % виводиться у незміненому вигляді із сечею. Період напіввиведення з плазми становить приблизно 20 годин. Період напіввиведення не збільшується при високому дозуванні. Геометричний середній плазмовий кліренс становить приблизно 50 літрів на годину (коефіцієнт варіації 21,7 %). Як і щодо інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, захоплення печінкою розувастатину залучає мембранний транспортер ОАТР-С. Цей транспортер є важливим для виведення розувастатину з печінки.

Лінійність/нелінійність

Системна експозиція розувастатину збільшується пропорційно до збільшення дози. Немає жодної зміни за фармакокінетичними параметрами після багаторазового щоденного застосування.

Вік та стать

На фармакокінетику розувастатину у дорослих значуще не впливали вік та стать пацієнта. Фармакокінетика розувастатину у дітей та підлітків з гетерозиготною сімейною гіперхолестеролемією подібна або нижча до фармакокінетики у дорослих добровольців (див. розділ «Діти» нижче).

Раса

Фармакокінетичні дослідження демонструють підвищення приблизно в 2 рази показників AUC та C_{max} розувастатину у пацієнтів — представників народів Азії (японців, китайців, філіппінців,

в’єтнамців та корейців), порівняно з пацієнтами європеоїдної раси; в індусів спостерігається збільшення приблизно в 1,3 рази середніх значень AUC та C_{max}. Фармакокінетичний аналіз групи пацієнтів не виявив жодної клінічно значущої різниці у фармакокінетиці між представниками європеоїдної та негроїдної рас.

Порушення функції нирок

Під час дослідження з участю пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок легке або помірне захворювання нирок не вплинуло на концентрацію розувастатину або метаболіту N-дезметилу у плазмі крові. У пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) концентрація у плазмі крові збільшилася у 3 рази, а концентрація метаболіту
N-дезметилу порівняно з відповідними показниками у здорових добровольців — у 9 разів. Концентрації розувастатину у плазмі крові у стабільному стані у пацієнтів, які проходять сеанси гемодіалізу, були приблизно на 50 % більшими, ніж у здорових добровольців.

Порушення функції печінки

Під час дослідження з участю пацієнтів з різним ступенем порушення функції печінки не було виявлено жодного доказу підвищення експозиції розувастатину у пацієнтів з показниками 7 та менше за класифікацією Чайлда – П’ю. Однак підвищена щонайменше у 2 рази системна експозиція спостерігалась у двох пацієнтів з показниками 8 та 9 за класифікацією Чайлда – П’ю.

Генетичні поліморфізми

Розподіл інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у тому числі розувастатину, включає транспортні білки OATP1B1 та BCRP. У пацієнтів з генетичними поліморфізмами SLCO1B1 (OATP1B1) та/або ABCG2 (BCRP) існує ризик підвищення впливу розувастатину. Окремі поліморфізми SLCO1B1 c.521CC та ABCG2 c.421AA пов’язані з високим впливом розувастатину (AUC) у порівнянні з генотипами SLCO1B1 c.521TT або ABCG2 c.421CC. Ці окремі генотипи не встановлені у клінічній практиці, але для пацієнтів з такими типами поліморфізмів рекомендована нижча щоденна доза розувастатину.

Діти

Фармакокінетичні параметри розувастатину у дітей віком від 10 до 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеролемією повністю не охарактеризовані. Невелике фармакокінетичне дослідження за участю 18 дітей показало, що вплив розувастатину (у таблетках) на дітей порівнянний із впливом на дорослих. Не очікується значного відхилення від пропорційності дозі.

Клінічні характеристики.

Показання.

Роксипер показаний для замісної терапії при вираженій гіпертензії та наявності одного з таких факторів: первинної гіперхолестеролемії (тип IIa, у тому числі гетерозиготної сімейної гіперхолестеролемії), змішаної дисліпідемії (тип IIb) або гетерозиготної сімейної гіперхолестеролемії, — у дорослих, стан яких адекватно контролюється розувастатином, периндоприлом та індапамідом при їх одночасному застосуванні у тих самих дозах, що і в

комбінації.

Протипоказання.

Пов’язані з розувастатином

- Підвищена чутливість до розувастатину.

- Захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази в сироватці більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми.

- Міопатія.

- Супутній прийом комбінації софосбувіру/велпатасвіру/воксилапревіру (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Супутній прийом циклоспорину.

- Вагітність та період годування груддю. Також протипоказано жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції.

Пов’язані з периндоприлом

- Гіперчутливість до периндоприлу або будь-якого іншого інгібітора АПФ.

- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов’язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ (див. розділ «Особливості застосування»).

- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.

- II або III триместр вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

- Одночасне призначення з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам, хворим на цукровий діабет, або пацієнтам з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Супутнє застосування із сакубітрилом/валсартаном. Терапію препаратом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

- Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Значний двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз артерії єдиної функціонуючої нирки (див. розділ «Особливості застосування»).

Пов’язані з індапамідом

- Гіперчутливість до індапаміду або будь-якого іншого сульфонаміду.

- Печінкова енцефалопатія.

- Тяжка печінкова недостатність.

- Гіпокаліємія.

Протипоказання для застосування лікарського засобу Роксипер

Усі перелічені вище протипоказання, що пов’язані з кожним із компонентів стосуються Роксипера. - Підвищена чутливість до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.

- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

- Помірна ниркова недостатність (кліренс креатиніну 30-60 мл/хв) для дозувань 10мг/8мг/2,5 мг та 20 мг/8 мг/2,5 мг.

- Вагітним або жінкам, які планують завагітніти.

Через недостатність відповідних терапевтичних даних Роксипер не слід застосовувати:

- Пацієнтам на діалізі.

- Пацієнтам з невилікуваною серцевою недостатністю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пов’язані з периндоприлом та індапамідом

Супутнє застосування не рекомендоване

Літій

При одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ відзначалося оборотне збільшення концентрації літію в сироватці крові та з’являлись ознаки токсичності. Застосування у комбінації з індапамідом та літієм не рекомендується, але якщо комбінована терапія є необхідною, слід проводити ретельний контроль рівня літію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Супутнє застосування, що потребує особливої обережності

Баклофен

Посилення антигіпертензивної дії. Необхідно проводити моніторинг артеріального тиску та функції нирок, у разі необхідності слід скоригувати дозування.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) у тому числі саліцилати у дозі ≥ 3 г/добу

Прийом НПЗП (зокрема ацетилсаліцилової кислоти в протизапальних дозуваннях, інгібіторів циклооксигенази-2 та неселективних НПЗП) може спричинити зниження антигіпертензивної дії інгібіторів АПФ. Крім того, НПЗП та інгібітори АПФ додатково підвищують рівень калію в

сироватці крові, що може призвести до погіршення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, особливо у пацієнтів з порушеною функцією нирок. Комбінацію слід приймати з обережністю, особливо це стосується пацієнтів літнього віку. Пацієнтів слід забезпечити належною кількістю рідини та слід розглянути питання щодо моніторингу функції нирок після початку супутньої терапії, а також періодичного контролю надалі.

Супутнє застосування, що потребує спостереження

Іміпрамінподібні антидепресанти (трициклічні препарати), нейролептики: посилення гіпотензивної дії та збільшення ризику розвитку ортостатичної гіпотензії (додатковий ефект).

Пов'язані з периндоприлом

Дані клінічних досліджень свідчать, що подвійна блокада РААС шляхом одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з більш високою частотою побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно з застосуванням одного препарату, що впливає на РААС (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що спричиняють гіперкаліємію

Хоча рівень калію в сироватці зазвичай залишається в межах норми, у деяких пацієнтів, які отримують Роксипер, може виникнути гіперкаліємія. Деякі препарати або терапевтичні класи можуть підвищувати частоту виникнення гіперкаліємії: аліскірен, солі калію, калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, тріамтерен або амілорид), інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, НПЗП, гепарини, імуносупресори, такі як циклоспорин або такролімус, триметоприм і котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик подібно до амілориду. Поєднання цих препаратів підвищує ризик гіперкаліємії.

Тому комбінація Роксиперу із зазначеними лікарськими засобами не рекомендована. Якщо призначена така комбінація, її слід застосовувати з обережністю з частим контролем рівня калію в сироватці крові.

Одночасне застосування протипоказане (див. розділ «Протипоказання»)

Аліскірен

У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, або пацієнтів з порушеною функцією нирок підвищується ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярної захворюваності і летальності.

Екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями, такими як високопроточні мембрани для діалізу або гемофільтрації (наприклад поліакрилові мембрани) та для аферезу ліпопротеїнів низької щільності з декстрансульфатом, підвищують ризик виникнення тяжких анафілактоїдних реакцій (див. розділ «Протипоказання»). У разі необхідності такого лікування слід розглянути можливість використання діалізної мембрани іншого типу або застосування іншого класу антигіпертензивних препаратів.

Засоби, що підвищують ризик ангіоневротичного набряку

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки це підвищує ризик ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Терапію сакубітрилом/валсартаном слід розпочинати лише через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. Терапію периндоприлом слід розпочинати лише через 36 годин після останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) і гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вілдагліптином) може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Супутнє застосування не рекомендоване

Аліскірен

У будь-яких інших пацієнтів, як і у хворих на цукровий діабет або пацієнтів з порушеною функцією нирок, підвищується ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярної захворюваності і летальності (див. розділ «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину

Опубліковано дані про те, що у пацієнтів з атеросклерозом, серцевою недостатністю або цукровим діабетом з ураженням органів-мішеней одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину супроводжувалося підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршенням функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з такими при монотерапії препаратами, що впливають на РААС. Подвійна блокада (тобто комбінація інгібітора АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II) може бути застосована в окремих випадках з ретельним контролем функції нирок, рівня калію та артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Естрамустин

Підвищується ризик виникнення побічних реакцій, таких як ангіоневротичний набряк (ангіоедема).

Калійзберігаючі діуретики, (наприклад спіронолактон, тріамтерен, амілорид та їх комбінації), солі, що містять калій

Гіперкаліємія (потенційно летальна), особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок (адитивний гіперкаліємічний ефект).

Комбінація периндоприлу з вищезазначеними препаратами не рекомендована. Проте, якщо одночасне застосування вищезазначених речовин все ж призначене, їх слід застосовувати з обережністю та частим контролем рівня калію в сироватці крові. Інформацію про застосування спіронолактону при серцевій недостатності див. у підрозділі «Супутнє застосування, що потребує особливої обережності».

Супутнє застосування, що потребує особливої обережності

Протидіабетичні засоби (інсулін, пероральні гіпоглікемічні засоби (повідомлялося при застосуванні з каптоприлом і еналаприлом))

Епідеміологічні дослідження показали, що одночасне застосування інгібіторів АПФ і протидіабетичних препаратів (інсуліни, пероральні гіпоглікемічні засоби) може підвищувати ефект зниження рівня глюкози в крові з ризиком гіпоглікемії. Це явище виявилося більш імовірним протягом перших тижнів комбінованого лікування та у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Діуретики

У пацієнтів, які приймають діуретики, та особливо у тих, у кого порушений водно-електролітний обмін, можливе надмірне зниження артеріального тиску після початку лікування інгібітором АПФ. Імовірність розвитку гіпотензивного ефекту знижується завдяки відміні діуретика, підвищенню об'єму циркулюючої крові або споживанню солі перед початком терапії периндоприлом. Лікування слід розпочинати з низьких доз та поступово їх збільшувати.

При артеріальній гіпертензії, коли попередньо призначений діуретик міг спричинити недостатність води/електролітів, його необхідно відмінити перед початком лікування інгібітором АПФ (у таких випадках прийом діуретика може бути поновлено з часом) або призначити інгібітор АПФ у низькій дозі з поступовим її підвищенням.

При застійній серцевій недостатності на тлі прийому діуретика прийом інгібітора АПФ слід розпочинати з мінімальної дози, можливо, після зниження дози діуретика.

У будь-якому випадку необхідно контролювати функцію нирок (рівень креатиніну) протягом перших тижнів лікування інгібітором АПФ.

Калійзберігаючі діуретики (еплеренон, спіронолактон)

При супутньому застосуванні еплеренону або спіронолактону в дозах від 12,5 мг до 50 мг на добу з низькими дозами інгібіторів АПФ у пацієнтів із серцевою недостатністю II–IV функціональних класів за шкалою Нью-Йоркською кардіологічної асоціації (NYHA) і фракцією викиду < 40 %, які раніше приймали інгібітори АПФ та петльові діуретики, існує ризик виникнення гіперкаліємії (потенційно летальної), особливо у разі недотримання рекомендацій щодо призначення такої комбінації. Перед початком застосування такої комбінації слід переконатися у відсутності гіперкаліємії та порушення функції нирок. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг каліємії та креатинемії щотижнево під час першого місяця лікування та щомісячно надалі.

Супутнє застосування, що потребує обережності

Калійзберігаючі діуретики (амілорид, спіронолактон, тріамтерен)

Хоча раціональні комбінації корисні для деяких пацієнтів, все ж може виникнути гіпокаліємія або гіперкаліємія (особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю або цукровим діабетом). Необхідно контролювати рівень калію в плазмі крові та ЕКГ і, якщо необхідно, переглянути лікування.

Антигіпертензивні засоби та вазодилататори

Супутнє застосування антигіпертензивних засобів може підвищити гіпотензивний ефект периндоприлу. Супутнє застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або з іншими вазодилататорами може сприяти додатковому зниженню артеріального тиску.

Алопуринол, цитостатичні або імунопригнічувальні препарати, кортикостероїди

(систематичне застосування) або прокаїнамід

Супутнє застосування цих препаратів з інгібіторами АПФ збільшує ризик лейкопенії (див. розділ «Особливості застосування»).

Анестетичні препарати

Інгібітори АПФ можуть підвищувати гіпотензивні ефекти деяких анестетичних препаратів (див. розділ «Особливості застосування»).

Препарати золота

Повідомляли про рідкі нітроїдні реакції (симптоми включають почервоніння обличчя, нудоту, блювання та гіпотензію) у пацієнтів під час терапії із введенням препаратів золота (натрію ауротималат) та одночасної терапії з інгібіторами АПФ, включаючи периндоприл.

Симпатоміметики можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ.

Пов’язані з індапамідом

Супутнє застосування, що потребує особливої обережності

Препарати, що спричиняють шлуночкову тахікардію типу «пірует»

Через ризик гіпокаліємії індапамід слід призначати з обережністю, коли він поєднується з лікарськими засобами, які індукують шлуночкову тахікардію типу «пірует», такими як, зокрема: антиаритмічні засоби класу Ia (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); антиаритмічні засоби класу III (наприклад аміодарон, дофетилід, ібутилід, бретиліум, соталол); деякі нейролептики: фенотіазини (наприклад хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіоридазин, трифлуоперазин), бензаміди (наприклад амісульприд, сульпірид, сультоприд, тіаприд), бутирофенони (наприклад дроперидол, галоперидол), інші нейролептики (пімозид); інші речовини (наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенний, галофантрин, мізоластин, моксифлоксацин, пентамідин, спарфлоксацин, вінкамін внутрішньовенний, метадон, астемізол, терфенадин). Профілактика низького рівня калію та корекція у разі необхідності: моніторинг інтервалу QT.

Препарати, що знижують рівень калію, амфотерицин B (внутрішньовенне введення), системні глюкокортикоїди та мінералокортикоїди (системне введення), тетракозактид, стимулювальні проносні засоби

Підвищується ризик гіпокаліємії (адитивна дія). Слід перевіряти рівень калію у плазмі та, у разі необхідності, коригувати його; особлива обережність потрібна під час застосування глікозидів дигіталісу. Не слід застосовувати проносні препарати, що стимулюють перистальтику.

Препарати наперстянки

Гіпокаліємія та/або гіпомагніємія сприяють токсичній дії наперстянки. Рекомендується моніторинг рівня калію, магнію в плазмі крові та ЕКГ, а у разі необхідності – коригування лікування.

Алопуринол

Одночасне лікування індапамідом може збільшити частоту реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Супутнє застосування, що потребує спостереження

Метформін

При функціональній нирковій недостатності, пов’язаній із застосуванням діуретиків, особливо петльових, збільшується ризик виникнення молочнокислого ацидозу внаслідок застосування метформіну. Не слід застосовувати метформін при рівні креатиніну у плазмі крові вище 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків і 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.

Йодоконтрастні засоби

У разі дегідратації, пов’язаної із застосуванням діуретиків при застосуванні йодоконтрастних засобів, особливо у високих дозах, збільшується ризик розвитку гострої ниркової недостатності. Необхідно відновити водний баланс до призначення йодоконтрастних засобів.

Солі кальцію

Ризик гіперкальціємії внаслідок зниження виведення кальцію нирками.

Циклоспорин

Ризик підвищення концентрації креатиніну у плазмі крові без будь-яких змін рівнів циклоспорину в кровообігу, навіть у разі відсутності зменшення об’єму рідини/солі.

Кортикостероїди, тетракозактид (системне введення)

Зниження антигіпертензивного ефекту (затримка солі та води, спричинена кортикостероїдами).

Пов’язані з розувастатином

Вплив на розувастатин препаратів, які приймаються одночасно

Транспортні інгібітори білка

Розувастатин є субстратом для певних транспортних білків, включаючи OATP1B1, що забезпечує печінковий транспорт, та ефлюксного переносника BCRP. Одночасне застосування розувастатину з лікарськими засобами — інгібіторами цих транспортних білків може спричинити підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові та збільшення ризику міопатії.

Циклоспорин

При супутньому застосуванні розувастатину з циклоспорином показники AUC розувастатину в середньому у 7 разів перевищують показники у здорових добровольців (див. таблицю 1). Розувастатин протипоказаний пацієнтам, які приймають циклоспорин (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування не впливало на концентрації циклоспорину у плазмі крові.

Тикагрелор

Тикагрелор пригнічує транспортер BCRP, що призводить до збільшення AUC розувастатину у 2,6 раза, внаслідок чого можливе підвищення ризику міопатії. Слід порівняти користь застосування розувастатину для профілактики серйозних серцево-судинних подій та ризики, пов'язані зі збільшенням його концентрації в плазмі крові.

Інгібітори протеази

Хоча точний механізм взаємодії невідомий, одночасне застосування інгібіторів протеази може значно збільшувати експозицію розувастатину (див. таблицю 1). Наприклад, у дослідженні фармакокінетики одночасне застосування 10 мг розувастатину та комбінованого лікарського засобу, що містив два інгібітори протеази (300 мг атазанавіру/ 100 мг ритонавіру), у здорових добровольців супроводжувалося підвищенням AUC та C_{max} розувастатину приблизно в 3 та 7 разів відповідно. Одночасне застосування розувастатину та деяких комбінацій інгібіторів протеази можливе після ретельної оцінки корекції дози розувастатину з огляду на очікуване зростання його експозиції (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та таблицю 1).

Гемфіброзил та інші гіполіпідемічні препарати

Одночасне застосування розувастатину та гемфіброзилу призводило до зростання AUC та C_{max} розувастатину в 2 рази (див. розділ «Особливості застосування»).

З огляду на дані спеціальних досліджень взаємодії значної фармакокінетичної взаємодії з фенофібратом не очікується, однак можлива фармакодинамічна взаємодія. Гемфіброзил, фенофібрат, інші фібрати та ніацин (нікотинова кислота) у гіполіпідемічних дозах (≥ 1 г/добу) підвищують ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливо тому, що вони здатні призводити до міопатії і при застосуванні окремо одне від одного. Дози 30 мг та 40 мг протипоказані при одночасному застосуванні фібратів (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»). В такому разі також слід починати терапію з дози 5 мг.

Езетиміб

Одночасне застосування 10 мг розувастатину та 10 мг езетимібу пацієнтам із гіперхолестеринемією призводило до зростання AUC розувастатину в 1,2 раза (таблиця 1). Однак побічні реакції через фармакодинамічну взаємодію між розувастатином та езетимібом не можна виключати (див. розділ «Особливості застосування»).

Антациди

Одночасне введення розувастатину із суспензією антациду, що містить алюмінію та магнію гідроксид, призводить до зменшення концентрації розувастатину у плазмі крові приблизно на 50 %. Цей ефект зменшувався, коли антацид приймали через 2 години після розувастатину. Клінічна значущість взаємодії не вивчалась.

Еритроміцин

Одночасне застосування розувастатину та еритроміцину знижувало $AUC_{(0-t)}$ розувастатину на 20 %, а C_{max} — на 30 %. Така взаємодія може бути спричинена підвищенням перистальтики кишечнику внаслідок дії еритроміцину.

Ферменти цитохрому Р450

Результати досліджень *in vitro* та *in vivo* свідчать, що розувастатин не інгібує і не стимулює ізоферменти цитохрому Р450. Окрім цього, розувастатин є слабким субстратом цих ізоферментів. Таким чином, взаємодії з лікарськими засобами в результаті метаболізму, опосередкованого Р450, не очікується. Не спостерігалося клінічно значущих взаємодій між розувастатином та флуконазолом (інгібітором CYP2C9 та CYP3A4) або кетоконазолом (інгібітором CYP2A6 та CYP3A4).

Взаємодії, що потребують коригування дози розувастатину (див. таблицю 1)

Якщо необхідно застосовувати розувастатин разом з іншими лікарськими засобами, що підвищують його експозицію, дози розувастатину потрібно коригувати. При очікуваному зростанні впливу (AUC) приблизно у 2 рази прийом розувастатину слід розпочати з дози 5 мг на добу. Максимальну добову дозу розувастатину потрібно скоригувати таким чином, щоб очікувана концентрація розувастатину напевне не перевищувала концентрацію при добовій дозі 40 мг розувастатину, яка спостерігається за відсутності взаємодії з іншими лікарськими засобами. Наприклад, доза 20 мг розувастатину при одночасному застосуванні з гемфіброзилом (збільшення експозиції в 1,9 раза) або доза 10 мг розувастатину разом з комбінацією атазанавір/ритонавір (збільшення експозиції у 3,1 раза).

Якщо спостерігається збільшення AUC розувастатину менш ніж у 2 рази, початкову дозу не потрібно зменшувати, але слід бути обережними при збільшенні дози розувастатину вище 20 мг.

Таблиця 1

Вплив супутніх лікарських засобів на експозицію розувастатину

(AUC; у порядку зменшення величини) за опублікованими даними клінічних досліджень

Режим дозування лікарського засобу, що взаємодіє	Режим дозування розувастатину	Зміни AUC розувастатину*
Збільшення AUC розувастатину в 2 рази або більше, ніж у 2 рази		
Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір (400 мг/100 мг/100 мг) воксилапревір (100 мг) один раз на добу протягом 15 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 7,4 раза
Циклоспорин від 75 мг двічі на добу до 200 мг двічі на добу, 6 місяців	10 мг один раз на добу, 10 днів	↑ 7,1 раза
Даролутамід 600 мг двічі на добу, 5 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 5,2 раза
Регорафеніб 160 мг один раз на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 3,8 раза
Атазанавір 300 мг/ритонавір 100 мг один раз на добу, 8 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 3,1 раза
Симепривір 150 мг один раз на добу, 7 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,8 раза
Роксадустат 200 мг через день	10 мг, одноразова доза	↑ 2,9 раза
Велпатасвір 100 мг один раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раза
Момелотиніб 200 мг один раз на добу, 6 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,7 раза
Тикагрелор 90 мг двічі на добу, 2 дні	10 мг, одноразова доза	↑ 2,6 раза

Омбітасвір 25 мг/паритапревір 150 мг/ ритонавір 100 мг один раз на добу/ дасабувір 400 мг двічі на добу, 14 днів	5 мг, одноразова доза	↑ 2,6 раза
Терифлуномід, лефлуномід	невідомо	↑ 2,5 раза
Гразопревір 200 мг/елбасвір 50 мг один раз на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 2,3 раза
Глекапревір 400 мг/пібрентасвір 120 мг один раз на добу, 7 днів	5 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,2 раза
Лопінавір 400 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 17 днів	20 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 2,1 раза
Капматиніб 400 мг 2 рази на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 2,1 раза
Клопідогрель 300 мг, потім 75 мг через 24 години	20 мг, одноразова доза	↑ 2 рази
Тафамідіс 61 мг двічі на добу в перший і другий день, один раз на добу з третього по дев’ятий день	10 мг, одноразова доза	↑ 2,0 рази
Фостаматиніб 100 мг 2 рази на добу	20 мг, разова доза	↑ 2,0 рази
Фебуксостат 120 мг 1 раз на добу	10 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Гемфіброзил 600 мг двічі на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↑ 1,9 раза
Збільшення AUC розувастатину менше ніж у 2 рази		
Елтромбопак 75 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,6 раза
Дарунавір 600 мг/ритонавір 100 мг двічі на добу, 7 днів	10 мг один раз на добу, 7 днів	↑ 1,5 раза
Типранавір 500 мг/ритонавір 200 мг двічі на добу, 11 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза
Дронедарон 400 мг двічі на добу	Невідомо	↑ 1,4 раза
Ітраконазол 200 мг один раз на добу, 5 днів	10 мг, одноразова доза	↑ 1,4 раза**
Езетиміб 10 мг один раз на добу, 14 днів	10 мг один раз на добу, 14 днів	↑ 1,2 раза**
Алеглітазар 0,3 мг, 7 днів	40 мг, 7 днів	↔
Зниження AUC розувастатину		
Еритроміцин 500 мг чотири рази на добу, 7 днів	80 мг, одноразова доза	↓ 20 %
Байкалін 50 мг тричі на добу, 14 днів	20 мг, одноразова доза	↓ 47 %

* Дані, представлені як зміна в *x* разів, являють собою співвідношення між застосуванням розувастатину у комбінації та окремо. Дані, представлені у вигляді % зміни, являють собою % різницю відносно показників при застосуванні розувастатину окремо.

Збільшення позначено значком ↑, відсутність змін значком ↔, зменшення – ↓ .

** Було проведено кілька досліджень взаємодії при різних дозах розувастатину, у таблиці подано найбільш значуще співвідношення.

Лікарські засоби/комбінації, які не мали клінічно значущого впливу на співвідношення AUC розувастатину при одночасному застосуванні: алеглітазар 0,3 мг протягом 7 днів; фенофібрат 67 мг 7 днів тричі на добу; флуконазол 200 мг 11 днів один раз на добу; фосампренавір 700 мг/ритонавір 100 мг 8 днів двічі на добу; кетоконазол 200 мг 7 днів двічі на добу; рифампін 450 мг 7 днів один раз на добу; силімарин 140 мг 5 днів тричі на добу.

Вплив розувастатину на лікарські засоби, які приймаються одночасно

Антагоністи вітаміну К

На початку терапії або під час титрування дози розувастатину у пацієнтів, які приймають одночасно антагоністи вітаміну К (наприклад, варфарин або інший антикоагулянт кумарину), може зрости міжнародне нормалізоване відношення (МНВ). Після відміни розувастатину або зменшення його дози МНВ може знизитися. У таких випадках бажано відповідним чином контролювати МНВ.

Пероральні контрацептиви/ гормонозамісна терапія (ГЗТ)

Одночасне застосування розувастатину та пероральних контрацептивів призводило до підвищення AUC етинілестрадіолу та норгестрелу на 26 % та 34 % відповідно. Підвищення плазмових рівнів слід враховувати при підборі дози пероральних контрацептивів. Немає даних щодо фармакокінетики препаратів у пацієнтів, які одночасно приймають розувастатин та ГЗТ, тому можливість взаємодії виключати не можна. Однак таку комбінацію широко застосовували жінкам у клінічних дослідженнях, і вона добре переносилась.

Інші лікарські засоби

Дигоксин

З огляду на дані спеціальних досліджень клінічно суттєвої взаємодії з дигоксином не очікується.

Фузидова кислота

Дослідження взаємодії розувастатину з фузидовою кислотою не проводили. Ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, підвищується у разі супутнього системного застосування фузидової кислоти зі статинами. Механізм цієї взаємодії (фармакодинамічний або фармакокінетичний) поки невідомий. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи летальні наслідки) у пацієнтів, які отримували цю комбінацію. Якщо системне лікування фузидовою кислотою є необхідним, то застосування розувастатину має бути припинено на весь період лікування фузидовою кислотою (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Дослідження взаємодії проводили лише у дорослих. Ступінь взаємодії у дітей невідомий.

Особливості застосування.

Літій

Сумісне застосування літію та комбінації периндоприлу та індапаміду зазвичай не рекомендовані (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія

Були повідомлення про розвитокнейтропенії/агранулоцитозу/тромбоцитопенії/анемії у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок за умови

відсутності інших факторів ризику при прийомі інгібіторів АПФ нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід застосовувати з особливою обережністю при лікуванні пацієнтів з колагенозами, під час терапії імуносупресорами, алопуринолом, прокаїнамідом або при поєднанні цих обтяжливих факторів, особливо якщо є порушення функції нирок. У декого з таких пацієнтів розвивалися серйозні інфекційні захворювання, які в декількох випадках не піддавалися інтенсивній антибіотикотерапії. У разі застосування периндоприлу таким пацієнтам рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові. Також пацієнти мають знати, що необхідно сповіщати про будь-який прояв інфекційного захворювання (біль у горлі, лихоманку) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції»).

Реноваскулярна гіпертензія

У разі призначення інгібіторів АПФ у пацієнтів з двобічним стенозом артерій нирок або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки підвищується ризик виникнення гіпотензії та ниркової недостатності (див. розділ «Протипоказання»). Сприятливим фактором може бути лікування діуретиками. Втрата функції нирок може проявлятися лише незначними змінами рівня креатиніну в плазмі крові навіть у пацієнтів зі стенозом артерії однієї з нирок.

Підвищена чутливість/ ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про рідкісні випадки виникнення ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані у пацієнтів, під час застосування інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу (див. розділ «Побічні реакції»). Це може статися будь-коли під час лікування. У таких випадках застосування периндоприлу необхідно негайно припинити і розпочати ретельне спостереження та лікування до повного зникнення симптомів. У разі набряку обличчя та губ стан може поліпшитися без лікування, але застосування антигістамінів полегшить симптоми.

Ангіоневротичний набряк гортані може бути летальним. При набряку язика, голосової щілини або гортані ймовірне виникнення обструкції дихальних шляхів, у цих випадках необхідне застосування невідкладної терапії, яка може включати введення розчину епінефрину 1 : 1000 підшкірно
(0,3–0,5 мл) та/або заходи для звільнення дихальних шляхів.

У представників негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, частіше виникав ангіоневротичний набряк порівняно з пацієнтами інших рас.

Найвищий ризик появи ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібітора АПФ можливий у пацієнтів з ангіоневротичним набряком в анамнезі, що не пов’язаний з терапією інгібіторами АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Повідомляли про рідкісні випадки виникнення ангіоневротичного набряку кишечнику у пацієнтів під час лікування інгібіторами АПФ. У таких пацієнтів спостерігався абдомінальний біль (з нудотою або блюванням чи без них); у деяких випадках попередній ангіоневротичний набряк обличчя був відсутній і рівень С-1 естерази був у нормі. Діагноз ангіоневротичного набряку кишечнику був встановлений під час комп’ютерної томографії черевної порожнини або ультразвукового дослідження, або під час хірургічного втручання. Після відміни інгібітора АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. Можливість ангіоневротичного набряку кишечнику необхідно враховувати під час проведення диференційного діагнозу у пацієнтів з абдомінальним болем, які приймають інгібітори АПФ.

Одночасне застосування периндоприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Починати застосування сакубітрилу/валсартану слід не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози периндоприлу. У разі припинення лікування сакубітрилом/валсартаном терапію периндоприлом слід починати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з іншими інгібіторами нейтральної ендопептидази (НЕП) (наприклад рацекадотрилу), інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та гліптинами (наприклад лінагліптином, саксагліптином, ситагліптином, вілдагліптином) також підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад набряку дихальних шляхів або язика, з порушенням функції дихання або без) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому перед початком такого лікування у пацієнтів, які вже застосовують інгібітор АПФ, слід провести ретельну оцінку співвідношення користь/ризик.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізації

У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час процедури десенсибілізації (наприклад до осиної або бджолиної отрути), спостерігались анафілактоїдні реакції. Інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю алергікам, яким проводять десенсибілізацію, та уникати застосування пацієнтам, які проходять імунотерапію отрутою. Однак ці реакції можна попередити, тимчасово припинивши застосування інгібітора АПФ якнайменше на 24 години до лікування пацієнтів, які потребують застосування інгібіторів АПФ та десенсибілізації.

Анафілактоїдні реакції під час аферезу ліпопротеїнів низької щільності

Рідко у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час аферезу ЛПНЩ з сульфатом декстрану, трапляються анафілактоїдні реакції, що становлять загрозу життю. Такі реакції усувалися тимчасовим скасуванням прийому інгібіторів АПФ перед кожним плазмаферезом.

Пацієнти, яким проводиться гемодіаліз

Повідомляли про випадки виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час перебування на гемодіалізі з використанням високопроточних мембран (наприклад AN 69®). Таким пацієнтам слід застосовувати інший тип діалізних мембран або призначати інший клас антигіпертензивних засобів.

Первинний альдостеронізм

Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом, як правило, не відповідають на лікування антигіпертензивними препаратами, які діють шляхом інгібування ренін-ангіотензинової системи. Тому таким пацієнтам застосовувати цей лікарський засіб не рекомендується.

Гіпокаліємія

Головним ризиком лікування тіазидами та тіазидними діуретиками є зниження концентрації калію та гіпокаліємія. Гіпокаліємія може викликати м’язові розлади. Повідомлялося про випадки рабдоміолізу, головним чином у контексті тяжкої гіпокаліємії. У пацієнтів, які погано харчуються та/або приймають одразу кілька препаратів, у пацієнтів літнього віку, у хворих з цирозом печінки і асцитом, у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і серцевою недостатністю слід запобігти появі гіпокаліємії (< 3,4 ммоль/л). У таких пацієнтів гіпокаліємія збільшує

кардіотоксичність серцевих глікозидів і ризик появи аритмій.

Комбінація периндоприлу та індапаміду не запобігає початку гіпокаліємії, особливо у пацієнтів з цукровим діабетом або з нирковою недостатністю. При терапії антигіпертензивним препаратом у комбінації з діуретиком слід проводити регулярний контроль рівнів калію у плазмі крові.

Гіпокаліємія, виявлена у зв'язку з низькою концентрацією магнію в сироватці крові, може бути стійкою до лікування, якщо рівень магнію в сироватці крові не скориговано.

Калійзберігаючі препарати, харчові добавки, що містять калій, або замінники солі з калієм

Комбінація периндоприлу з калійзберігаючими препаратами або харчовими добавками, що містять калій або замінниками солі з калієм не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіперкаліємія

Інгібітори АПФ можуть викликати гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Ефект зазвичай незначний у пацієнтів з нормальною функцією нирок. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать: ниркова недостатність або зниження функції нирок, вік понад 70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева недостатність, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм, або інших препаратів, що викликають підвищення концентрації калію у сироватці крові (таких як гепарин, триметоприм або котримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол), особливо антагоністів альдостерону або блокаторів ангіотензинових рецепторів, ацетилсаліцилової кислоти у дозі ≥ 3 г/добу, інгібіторів ЦОГ-2 та неселективних НПЗП, імунодепресантів, таких як циклоспорин або такролімус. Застосування добавок калію, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі, що містять калій, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок, може призвести до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозної, іноді летальної, аритмії. Якщо одночасне застосування периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доцільним, їх слід застосовувати з обережністю, ретельно контролюючи рівень калію у плазмі крові. Пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ, слід з обережністю застосовувати калійзберігаючі діуретики та інгібітори АПФ, а також слід контролювати рівень калію в сироватці крові та функцію нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Рівні магнію

Було показано, що тіазиди та споріднені діуретики, включаючи індапамід, збільшують виділення магнію із сечею, що може призвести до гіпомагніємії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Вагітність

Інгібітори АПФ не слід призначати під час вагітності. Якщо під час лікування інгібіторами АПФ пацієнти планують вагітність, їх слід замінити на альтернативні антигіпертензивні засоби, які мають встановлений профіль безпеки для застосування вагітним. Якщо підтверджується вагітність, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і, якщо необхідно, почати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності

або годування груддю»).

Фоточутливість

Повідомляли про випадки реакції світлочутливості у пацієнтів, які приймали тіазидні та тіазидоподібні діуретики. При виникненні таких реакцій лікування діуретиками рекомендується припинити. Якщо необхідне повторне застосування діуретика, рекомендовано захистити вразливі ділянки від сонця або від джерел штучного ультрафіолету.

Ниркова недостатність

При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) застосування цього лікарського засобу протипоказане. Роксипер не підходить пацієнтам з кліренсом креатиніну < 60 мл/хв. Для таких пацієнтів рекомендоване титрування доз окремих монокомпонентів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Для деяких пацієнтів з гіпертензією без видимих уражень нирок, у яких аналізи показують функціональну ниркову недостатність, лікування слід припинити. Відновлювати лікування потрібно, розпочинаючи з найнижчої дози або тільки одним з компонентів.

Для таких пацієнтів звичайне медичне спостереження включатиме частий контроль рівня калію і креатиніну після 2 тижнів лікування, а потім кожні 2 місяці протягом періоду терапевтичної стабільності. Повідомляли про ниркову недостатність, переважно у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або з основною нирковою недостатністю, включаючи стеноз ниркової артерії.

Препарат зазвичай не рекомендують у разі двобічного стенозу артерій нирок або стенозу артерії єдиної нирки.

У пацієнтів, які застосовували високі дози розувастатину, особливо 40 мг, відзначали випадки протеїнурії (визначеної за допомогою тестової смужки), переважно канальцевої за походженням та у більшості випадків тимчасової або переривчастої. Протеїнурія не свідчила про гостре або прогресуюче захворювання нирок (див. розділ «Побічні реакції»).

Функція нирок та діуретики

Тіазидні і тіазидоподібні діуретики ефективніші при нормальній функції нирок або при незначному її порушенні (рівень креатиніну у плазмі крові дорослих < 25 мг/л або 220 мкмоль/л).

У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну в плазмі крові слід коригувати залежно від віку, маси тіла та статі, за формулою Кокрофта:

cl_{cr} (140 – вік) × маса тіла/ 0,814 × рівень креатиніну у плазмі крові,

де вік виражений у роках, маса тіла — у кілограмах, рівень креатиніну у плазмі крові — в мікромолях на літр. Ця формула підходить для чоловіків літнього віку. Для жінок результат слід помножити на 0,85.

Гіповолемія, що виникає на початку лікування через втрату води і натрію внаслідок застосування діуретика, може спричиняти зниження клубочкової фільтрації. Це може призвести до збільшення рівня сечовини та креатиніну у плазмі крові. У пацієнтів з нормальною функцією нирок така транзиторна функціональна ниркова недостатність зникає

без будь-яких наслідків, але може погіршити стан пацієнтів з уже наявною нирковою недостатністю.

Артеріальна гіпотензія і дефіцит води та електролітів

Існує ризик різкого зниження артеріального тиску у пацієнтів з дефіцитом натрію (особливо у пацієнтів зі стенозом ниркових артерій). Тому необхідно систематично перевіряти наявність симптомів дефіциту води та електролітів, що можуть виникнути при блюванні або діареї.

У таких пацієнтів необхідно регулярно контролювати рівень електролітів у плазмі крові.

При виникненні значної артеріальної гіпотензії у пацієнта може бути потрібним внутрішньовенне введення ізотонічного сольового розчину. Тимчасова артеріальна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого прийому лікарського засобу. Після відновлення об'єму циркулюючої крові та нормалізації артеріального тиску лікування можна розпочати з нижчої дози або одним компонентом препарату.

Ризик артеріальної гіпотензії та/або ниркової недостатності (у разі серцевої недостатності, водного та електролітного дисбалансу)

Значна стимуляція РААС, особливо під час суттєвого водного та електролітного дисбалансу (сувора дієта з обмеженням натрію або подовжене лікування діуретиками), спостерігалася у пацієнтів, артеріальний тиск яких спочатку був низьким, у разі стенозу ниркових артерій, при серцевій недостатності із застійними явищами або цирозом з набряком та асцитом.

Таким чином, блокування цієї системи інгібітором АПФ може спричинити, особливо у момент першого застосування та протягом перших 2 тижнів лікування, несподіване зниження артеріального тиску та/або підвищення рівнів креатиніну у плазмі крові, демонструючи функціональну ниркову недостатність. Часом це може мати вигляд гострого нападу, хоча і рідко, та з різним періодом нападу.

У таких випадках лікування периндоприлом слід розпочинати з низької дози, і підвищувати її поступово.

Реноваскулярна гіпертензія

Лікуванням реноваскулярної гіпертензії є реваскуляризація. Однак інгібітори АПФ можуть бути прийнятними для пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією, які чекають на хірургічну корекцію або якщо така операція неможлива.

Прийом периндоприлу/індапаміду пацієнтам зі стенозом ниркових артерій або з підозрою на нього слід розпочати у медичному закладі.

Стеноз аортального або мітрального клапанів/ гіпертрофічна кардіоміопатія

Інгібітори АПФ необхідно застосовувати з обережністю при лікуванні пацієнтів з обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка.

Кашель

При застосуванні інгібіторів АПФ іноді з'являється сухий кашель — непродуктивний, стійкий. Він зникає після припинення терапії. Кашель, спричинений інгібіторами АПФ, має розглядатися як частина диференціального діагнозу кашлю. Якщо призначення інгібітора АПФ

все ще вважається необхідним, можна розглянути питання щодо продовження лікування.

Інтерстиціальне захворювання легень

Відомо про поодинокі випадки інтерстиціального захворювання легень при застосуванні деяких статинів, особливо у разі довготривалої терапії (див. розділ «Побічні реакції»). До симптомів порушення належать задишка, непродуктивний кашель та погіршення загального стану (втома, втрата маси тіла та підвищення температури). У разі підозри на розвиток інтерстиціального захворювання легень застосування статинів потрібно припинити.

Печінкова недостатність

Лікування інгібітором АПФ іноді супроводжувалося появою синдрому, який розпочинався як холестатична жовтяниця, що прогресувала до спонтанного некрозу печінки та (інколи) смерті. Механізм цього синдрому не з'ясований. Пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ, на тлі яких розвивається жовтяниця або підвищується рівень печінкових ферментів, слід припинити прийом інгібітора (див. розділ «Побічні реакції»).

Печінкова енцефалопатія

При погіршенні функції печінки тіазидні та тіазидоподібні діуретики, особливо у разі електролітного дисбалансу, можуть спричинити печінкову енцефалопатію, яка може прогресувати до печінкової коми. Застосування діуретика слід одразу припинити після її появи.

Рівні натрію

Концентрацію натрію у плазмі крові необхідно визначати перед початком лікування та через рівні проміжки часу під час лікування. Будь-які діуретики можуть спричиняти гіпонатріємію, іноді з дуже серйозними наслідками. Оскільки зменшення концентрації натрію у плазмі крові спочатку може бути безсимптомним, необхідний регулярний контроль. У пацієнтів літнього віку та хворих з цирозом печінки визначення концентрації натрію у плазмі крові потрібно здійснювати частіше (див. розділи «Передозування» і «Побічні реакції»).

Гіпонатріємія з гіповолемією може бути причиною дегідратації і ортостатичної гіпотензії. Супутня втрата хлорид-іонів може призвести до вторинного компенсаторного метаболічного алкалозу, частота і ступінь якого є незначними.

Подовження інтервалу QT

Пацієнти з подовженим інтервалом QT також мають певний ризик, незалежно від причини подовження інтервалу (вроджене або ятрогенне). Гіпокаліємія, як і брадикардія, є фактором, що сприяє розвитку небезпечних аритмій, зокрема поліморфної шлуночкової тахікардії типу «пірует», іноді з летальним наслідком.

У всіх випадках у таких хворих потрібно частіше контролювати рівень калію у плазмі крові. Перше вимірювання концентрації калію у плазмі крові слід провести протягом першого тижня після початку лікування.

При виявленні низьких рівнів калію потрібно коригувати дозування.

Рівні кальцію

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати виведення кальцію із сечею і

спричиняти незначне транзиторне збільшення концентрації кальцію у плазмі крові. Стійка гіперкальціємія може бути обумовлена наявністю гіперпаратиреозу. Тому лікування діуретиком слід припинити до перевірки функції паращитовидної залози.

Сечова кислота

У пацієнтів з гіперурикемією можуть спостерігатися напади подагри.

Пацієнти літнього віку

Перед початком лікування слід перевіряти функцію нирок та рівень калію. Початкову дозу коригують відповідно до показників артеріального тиску, особливо при дефіциті води та електролітів, для уникнення гіпотензії.

Пацієнти з атеросклерозом

Ризик артеріальної гіпотензії існує у всіх пацієнтів, але особливу увагу слід приділяти пацієнтам з ішемічною хворобою серця або недостатністю мозкового кровообігу, починаючи лікування з низької дози.

Пацієнти, хворі на цукровий діабет

У пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом (спонтанна тенденція до підвищення рівня калію) лікування слід починати під наглядом лікаря зі зниженої початкової дози.

Пацієнтам, хворим на цукровий діабет, які приймають пероральні протидіабетичні засоби або інсулін, необхідно ретельно контролювати рівні глікемії під час перших місяців лікування інгібітором АПФ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Деякі дані свідчать, що засоби групи статинів підвищують рівень глюкози у крові, а у деяких пацієнтів з високим ризиком розвитку діабету можуть викликати гіперглікемію, при цьому буде потрібне стандартне лікування діабету. Проте цей ризик переважується зменшенням ризику серцево-судинних захворювань при застосуванні статинів, тому він не повинен бути підставою для припинення лікування статинами. У пацієнтів з ризиком діабету (глюкоза натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л, індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м^2, підвищення рівня тригліцеридів, гіпертензія) слід перевіряти як хімічні, так і біохімічні показники згідно з національними настановами.

У дослідженні JUPITER загальна частота цукрового діабету сягала 2,8 % у групі розувастатину та 2,3 % у групі плацебо, переважно у пацієнтів з рівнем глюкози натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л.

Глюкоза в крові

У хворих на цукровий діабет важливо контролювати рівень глюкози у крові, зокрема при гіпокаліємії.

Серцева недостатність/ тяжка серцева недостатність

Пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю (клас IV) або пацієнтам з інсулінозалежним цукровим діабетом (спонтанна тенденція до підвищення рівнів калію) лікування слід розпочинати під медичним наглядом зі зниженої початкової дози. Пацієнтам з гіпертензією та серцевою недостатністю не слід припиняти лікування бета-блокаторами: інгібітор АПФ слід додати до бета-блокатора.

Етнічні особливості

Як і інші інгібітори АПФ, периндоприл, ймовірно, менш ефективно знижує артеріальний тиск у темношкірих пацієнтів, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у крові цих пацієнтів.

Фармакокінетичні дослідження демонструють підвищення впливу розувастатину на пацієнтів — представників народів Азії у порівнянні з пацієнтами європеоїдної раси (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Спосіб застосування та дози» та «Протипоказання»).

Хірургія/анестезія

Інгібітори АПФ можуть спричиняти артеріальну гіпотензію у разі анестезії, особливо коли анестетик, що вводиться, є препаратом з гіпотензивним потенціалом.

Таким чином, рекомендується, щоб лікування інгібіторами АПФ пролонгованої дії, такими як периндоприл, було припинено по можливості за день до хірургічного втручання.

Спортсмени

Спортсменам слід враховувати, що цей лікарський засіб містить активну речовину індапамід, що може спричиняти позитивну реакцію при проведенні допінг-контролю.

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія і вторинна закритокутова глаукома

Препарати сульфаніламіду або його похідних можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що призводить до хоріоїдального випоту з дефектом поля зору, короткочасної короткозорості та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або очного болю і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів від початку прийому препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Первинним лікуванням є припинення прийому препаратів якомога швидше. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, може бути потрібне швидке медичне або хірургічне лікування. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати в себе анамнез алергії на сульфонамід або пеніцилін.

Вплив на скелетну мускулатуру

Ураження скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія, рідко — рабдоміоліз, спостерігалися у пацієнтів при застосуванні розувастатину у всіх дозуваннях, а особливо при дозах більше 20 мг. При застосуванні езетимібу у комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази дуже рідко повідомлялось про випадки розвитку рабдоміолізу. Не можна виключати можливості фармакодинамічної взаємодії, а тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, випадки рабдоміолізу, пов’язані із застосуванням розувастатину, у постмаркетинговий період траплялися частіше при дозі 40 мг. У кількох випадках повідомлялося, що статини викликають або загострюють вже існуючу міастенію *gravis* або очну міастенію (див. «Побічні реакції»). Терапію лікарським засобом Роксипер слід припинити у разі посилення симптомів. Повідомлялося про рецидиви, коли повторно вводили той самий або інший статин.

Визначення рівня креатинкінази (КК)

Рівні КК не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або при наявності можливих альтернативних причин підвищення КК, що можуть заважати інтерпретації результатів. Якщо початкові рівні КК значно підвищені (> 5 × ВМН [верхньої межі норми]), протягом 5–7 днів необхідно зробити додатковий підтверджуючий аналіз. Якщо результат повторного аналізу підтверджує початковий рівень КК > 5 × ВМН, розпочинати лікування не слід.

Перед лікуванням

Розувастатин, як і інші інгібітори ГМГ-КоА редуктази, слід з обережністю призначати пацієнтам із факторами, що сприяють розвитку міопатії/рабдоміолізу. До таких факторів належать:

- порушення функції нирок;

- гіпотиреоз;

- наявність в індивідуальному або сімейному анамнезі спадкових м'язових захворювань;

- наявність в анамнезі міотоксичності, спричиненої іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або фібратами;

- зловживання алкоголем;

- вік > 70 років;

- ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів препарату у плазмі крові;

- одночасне застосування фібратів.

У таких пацієнтів потрібно порівняти ризик та можливу користь при застосуванні лікарського засобу; також рекомендований клінічний моніторинг. Не слід розпочинати лікування у разі значно підвищених початкових рівнів КК (> 5 × ВМН).

У період лікування

Пацієнтів слід попередити про необхідність негайно повідомляти про нез'ясовний м'язовий біль, м'язову слабкість або судоми, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або підвищенням температури. У таких пацієнтів слід визначити рівні КК. Слід припинити лікування, якщо рівні КК значно підвищені (> 5 × ВМН) або якщо м'язові симптоми тяжкі та спричиняють дискомфорт у повсякденному житті (навіть якщо рівні КК ≤ 5 × ВМН). Якщо симптоми минають і рівень КК повертається до норми, розувастатин або альтернативний інгібітор ГМГ-КоА можна спробувати застосувати знову, але у мінімальних дозах та під ретельним наглядом. Регулярний контроль рівня КК у пацієнтів без вищевказаних симптомів не потрібний. Дуже рідко спостерігали випадки імуноопосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ) під час та після застосування статинів, зокрема розувастатину. ІОНМ характеризується слабкістю проксимальних м'язів і підвищенням рівня креатинкінази в сироватці крові, які не зникають навіть після припинення прийому статинів. У клінічних дослідженнях у невеликої кількості пацієнтів, які застосовували розувастатин та супутні препарати, посиленого впливу на скелетну мускулатуру не відзначалось. Однак підвищена частота випадків міозиту та міопатії спостерігалась у пацієнтів, які застосовують інші інгібітори ГМГ-КоА редуктази із похідними фіброєвої кислоти, в тому числі гемфіброзилом, циклоспорином, нікотиновою кислотою, азольними протигрибковими засобами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик розвитку міопатії при супутньому застосуванні із

деякими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, тому розувастатин не рекомендовано застосовувати у комбінації із гемфіброзилом. Сприятливий вплив подальших змін рівня ліпідів при одночасному застосуванні розувастатину із фібратами або ніацином потрібно порівняти із потенційними ризиками при застосуванні такої комбінації. Одночасне застосування розувастатину в дозі 30 або 40 мг та фібратів протипоказано (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Передозування»).

Розувастатин не слід застосовувати пацієнтам із гострими, серйозними станами, що сприяють розвитку міопатії або підвищують ризик розвитку ниркової недостатності на тлі рабдоміолізу (такими як сепсис, гіпотензія, велике хірургічне втручання, травма, тяжкі метаболічні, ендокринні або електролітні порушення; неконтрольовані судоми).

Роксипер не слід застосовувати одночасно із системним застосуванням фузидової кислоти або протягом 7 днів після припинення лікування фузидовою кислотою. Для пацієнтів, для яких застосування системної фузидової кислоти вважається необхідним, лікування статинами слід припинити на весь період терапії фузидовою кислотою. Були повідомлення про випадки рабдоміолізу (включаючи летальні наслідки) у пацієнтів, які отримували фузидову кислоту і статини в комбінації (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнт повинен негайно звернутися до лікаря, якщо він відчуває такі симптоми, як м’язова слабкість, біль або в’ялість.

Терапія статинами може бути повторно проведена через 7 днів після застосування останньої дози фузидової кислоти.

У виняткових випадках, коли необхідне тривале системне застосування фузидової кислоти, наприклад, для лікування тяжких інфекцій, одночасне застосування розувастатину і фузидової кислоти можливе тільки під ретельним медичним наглядом.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Є повідомлення про те, що одночасний прийом інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому подвійна блокада РААС шляхом одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендована (див. розділи «Фармакологічні властивості» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо лікування з одночасним застосуванням двох блокаторів РААС вважається абсолютно необхідним, воно може відбуватися тільки під наглядом спеціаліста та за умови ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску. Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Інгібітори протеази

Підвищена системна експозиція розувастатину спостерігалася в осіб, які застосовували розувастатин супутньо з різними інгібіторами протеази у поєднанні з ритонавіром. Слід оцінити як користь від зниження рівня ліпідів за допомогою розувастатину у пацієнтів із ВІЛ, які отримують інгібітори протеази, так і можливість підвищення концентрацій розувастатину у плазмі крові на початку терапії та при підвищенні дози розувастатину для пацієнтів, які отримують інгібітори протеази. Одночасне застосування лікарського засобу з інгібіторами протеази не рекомендується, якщо доза розувастатину не скоригована (див. розділи «Спосіб

застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тяжкі шкірні побічні реакції

При застосуванні розувастатину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса – Джонсона (ССД) та медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними симптомами (DRESS), які можуть бути небезпечними для життя або летальними. У разі призначення розувастатину пацієнти мають бути попереджені про ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій і повинні перебувати під ретельним наглядом. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на шкірну реакцію, слід негайно припинити застосування лікарського засобу Роксипер і розглянути альтернативне лікування.

Якщо у пацієнта виникла серйозна реакція, така як ССД або DRESS під час застосування лікарського засобу Роксипер, то лікування цим препаратом у такого пацієнта не можна поновлювати ніколи.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Роксипер протипоказаний під час вагітності та в період годування груддю. Лікарський засіб не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Вагітність

Застосування інгібіторів АПФ не рекомендоване під час I триместру вагітності (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування інгібіторів АПФ протипоказане під час II та III триместрів вагітності (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Епідеміологічні дані стосовно ризику тератогенного впливу при застосуванні інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не переконливі, однак деяке зростання ризику не виключене. За винятком випадків, коли продовження терапії інгібіторами АПФ вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід призначити альтернативну антигіпертензивну терапію зі встановленим профілем безпеки щодо застосування в період вагітності.

Якщо встановлено вагітність, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і у разі необхідності розпочати альтернативне лікування.

Вплив терапії з інгібіторами АПФ під час II та III триместру спричиняє фетотоксичність (зниження функції нирок, маловоддя, уповільнення окостеніння кісток черепа) та неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія). Якщо інгібітори АПФ застосовували з II триместру вагітності, рекомендовано провести ультразвукове дослідження для перевірки функції нирок і стану кісток черепа. Новонароджених, чиї матері застосовували інгібітори АПФ, слід ретельно перевіряти на наявність гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Кількість даних (менше 300 випадків вагітності) щодо застосування індапаміду під час вагітності обмежена. Тривалий вплив тіазиду під час III триместру вагітності може знизити об'єм материнської плазми та матково-плацентарний кровотік, що може призвести до фетоплацентної ішемії та затримки росту.

Дослідження на тваринах не свідчать про репродуктивну токсичність.

Як запобіжний захід бажано уникати застосування індапаміду під час вагітності.

Жінки репродуктивного віку повинні застосовувати відповідні засоби контрацепції.

Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину є важливими для розвитку плода, потенційний ризик від пригнічення ГМГ-КоА-редуктази переважає користь від лікування у період вагітності. Дослідження на тваринах надають обмежені дані щодо репродуктивної токсичності. Якщо пацієнтка завагітніє під час застосування препарату, лікування слід негайно припинити.

Період годування груддю

Роксипер протипоказаний в період годування груддю.

Через відсутність доступної інформації щодо застосування периндоприлу, він не рекомендований в період годування груддю. В період годування груддю, особливо новонародженого або недоношеної дитини, бажано застосовувати альтернативне лікування з краще встановленим профілем безпеки.

Недостатньо інформації щодо виділення індапаміду/метаболітів з грудним молоком жінки. Може виникнути підвищена чутливість до лікарських засобів, похідних сульфонаміду, та гіпокаліємія. Не можна виключати ризик для новонароджених/ немовлят. Індапамід належить до тіазидних діуретиків, які в період годування груддю пригнічують виділення молока. Індапамід не рекомендований під час годування груддю.

Розувастатин виділяється у молоко щурів. Немає даних щодо виділення препарату у грудне молоко жінки (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

Периндоприл та індапамід

Дослідження репродуктивної токсичності не показали впливу на фертильність у самок і самців щурів. Вплив на фертильність людини відсутній.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Роксипер не впливає на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами, але окремі реакції, що пов’язані з низьким артеріальним тиском, можуть виникати у деяких пацієнтів, зокрема на початку лікування або у разі застосування комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами. Досліджень для визначення впливу розувастатину на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами не проводили. Однак з огляду на його фармакодинамічні властивості малоймовірно, що розувастатин впливає на цю здатність. При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати, що під час лікування може виникнути запаморочення.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати перорально.

Рекомендована доза – 1 таблетка на добу, бажано зранку перед прийомом їжі.

Комбінація фіксованих доз неприйнятна для початкової терапії.

Перед переходом до застосування лікарського засобу Роксипер, слід проводити контроль стану пацієнтів, які застосовують одночасно ті ж самі стабільні дози монокомпонентів. Дозу препарату Роксипер слід визначати на основі доз окремих компонентів до переходу на комбінацію.

Якщо зміна дозування необхідна для будь-якої активної речовини фіксованої комбінації з будь-якої причини (наприклад, діагностоване супутнє захворювання, зміна стану пацієнта або взаємодія препаратів), слід повторно застосувати окремі компоненти для визначення дози.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку креатинін у плазмі крові слід скорегувати відповідно віку, маси тіла та статі. Пацієнтам літнього віку призначати терапію можна після перевірки функції нирок та артеріального тиску.

Порушення функції нирок

Для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування протипоказане. Пацієнтам із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв) Роксипер у дозах 10 мг/8 мг/2,5 мг та 20 мг/8 мг/2,5 мг протипоказаний. Роксипер не підходить пацієнтам з кліренсом креатиніну < 60 мл/хв. Для цих пацієнтів рекомендоване титрування окремих доз монокомпонентів (див. розділ «Особливості застосування»).

Звичайний медичний огляд включає ретельний контроль рівнів креатиніну та калію.

Порушення функції печінки

При тяжкій печінковій недостатності лікування протипоказане. Роксипер протипоказаний пацієнтам із захворюванням печінки в активній формі (див. розділ «Протипоказання»).

Для пацієнтів з помірною печінковою недостатністю корекція дози не потрібна.

У пацієнтів з порушенням функції печінки з показниками 7 та менше за класифікацією Чайлда–П’ю підвищення експозиції розувастатину не спостерігалося. Однак підвищена системна експозиція спостерігалася у пацієнтів з показниками 8 та 9 за класифікацією Чайлда–П’ю (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Таким пацієнтам слід проводити обстеження функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Немає даних про пацієнтів з показниками вище 9 за класифікацією Чайлда–П’ю.

Етнічні особливості

Підвищена системна експозиція спостерігалася у пацієнтів — представників народів Азії (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Генетичні поліморфізми

Генотипи SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC та ABCG2 (BCRP) c.421AA, як було показано, пов’язані зі збільшенням експозиції розувастатину. Для пацієнтів з відомим генотипом c.521CC або c.421AA рекомендується половина звичайної дози розувастатину або максимальна доза 20 мг / 8 мг / 2,5 мг Роксиперу® один раз на день. (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування»).

Супутня терапія

Розувастатин є субстратом для різних транспортних білків (наприклад, OATP1B1 і BCRP). Ризик міопатії (включаючи рабдоміоліз) підвищується при одночасному прийомі розувастатину з певними лікарськими засобами, здатними збільшувати концентрації розувастатину в плазмі крові через взаємодію з транспортними білками (наприклад, з циклоспорином, тикагрелором та деякими інгібіторами протеази, включаючи комбінації ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»). По можливості слід розглянути альтернативне лікування і, якщо необхідно, тимчасово припинити лікування розувастатином. У ситуаціях, коли одночасного прийому цих лікарських засобів разом з розувастатином уникнути неможливо, потрібно зважувати всі переваги та ризики супутнього лікування та ретельно підбирати дозу розувастатину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти

Роксипер не слід застосовувати дітям та підліткам, оскільки ефективність та переносимість лікарського засобу для дітей та підлітків не встановлені.

Передозування.

Симптоми

Найбільш імовірною побічною реакцією у разі передозування є гіпотензія, іноді пов’язана з нудотою, блюванням, судомами, запамороченням, сонливістю, сплутанням свідомості, олігурією, що може прогресувати до анурії (через гіповолемію). Можуть виникнути порушення водно-сольового балансу (низькі рівні натрію та калію).

Лікування

Немає спеціального лікування у разі передозування. Слід проводити симптоматичне лікування та вживати необхідних підтримувальних заходів. Рекомендується промивання шлунка та/або застосування активованого вугілля, відновлення балансу рідини та електролітів у медичному закладі. Якщо розвивається виражена гіпотензія, пацієнта слід помістити в положення лежачи на спині з опущеною головою. При необхідності можна внутрішньовенно ввести сольовий розчин або застосувати будь-який інший метод збільшення об’єму циркулюючої крові. Необхідно контролювати функцію печінки та рівень креатинкінази.

Периндоприлат – активну форму периндоприлу – можна вивести за допомогою діалізу (див. розділ «Фармакологічні властивості»), але для виведення розувастатину гемодіаліз, ймовірно, не буде ефективним.

Побічні реакції.

Профіль безпеки периндоприлу відповідає профілю безпеки інгібіторів АПФ.

Найчастіші побічні реакції, які спостерігалися під час застосування:

- периндоприлу: запаморочення, головний біль, парестезія, спотворення смаку (дисгевзія), порушення зору, вертиго, дзвін у вухах, артеріальна гіпотензія, кашель, диспное, біль у животі, запор, диспепсія, діарея, нудота, блювання, свербіж, шкірні висипи, спазми м’язів та астенія.

- індапаміду: гіпокаліємія, реакції гіперчутливості, переважно дерматологічні, у пацієнтів, схильних до алергічних і астматичних реакцій і макуло-папульозних висипів.

Побічні реакції класифіковано за частотою: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 – < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100), рідко (≥ 1/10000 – < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідома (частоту неможливо оцінити за наявними даними).

Система органів	Побічні реакції	Частота		
		Периндоприл	Індапамід	Розувастатин
Інфекції та інвазії	Риніт	Дуже рідко	-	-
З боку системи крові та лімфатичної системи	Еозинофілія	Невідома[1)]	-	-
	Агранулоцитоз[2)]	Дуже рідко	Дуже рідко	-
	Апластична анемія	-	Дуже рідко	-
	Панцитопенія	Дуже рідко	-	-
	Лейкопенія	Дуже рідко	Дуже рідко	-
	Нейтропенія[2)]	Дуже рідко	-	-
	Гемолітична анемія	Дуже рідко	Дуже рідко	-
	Тромбоцитопенія[2)]	Дуже рідко	Дуже рідко	Рідко
З боку імунної системи	Реакції гіперчутливості (переважно дерматологічні, у пацієнтів схильних до алергічних і астматичних реакцій і макуло-папульозних висипів)	-	Часто	Рідко
З боку ендокринної системи	Цукровий діабет[3)]	-	-	Часто
	Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ)	Рідко	-	-
Порушення метаболізму та розлади харчування	Гіпоглікемія[4)]	Нечасто[1)]	-	-
	Гіперкаліємія, оборотна при відміні препарату[2)]	Нечасто[1)]	-	-
	Гіпонатріємія[2)]	Нечасто[1)]	Нечасто	-
	Гіперкальціємія	-	Дуже рідко	-
	Гіпокаліємія[2)]	-	Часто	-
	Гіпохлоремія	-	Рідко	-
	Гіпомагніємія	-	Рідко	-

Психічні розлади	Розлади настрою та сну	Нечасто		-
	Розлади сну	Нечасто		Невідома
	Сплутаність свідомості	Дуже рідко	-	-
	Депресія	Нечасто	-	Невідома
З боку нервової системи	Запаморочення	Часто	-	Часто
	Головний біль	Часто	Рідко	Часто
	Парестезія	Часто	Рідко	-
	Спотворення смаку	Часто	-	-
	Сонливість	Нечасто[1)]	-	-
	Непритомність	Нечасто[1)]	Невідома	-
	Периферична нейропатія	-	-	Невідома
	Поліневрит	-	-	Дуже рідко
	Втрата пам’яті	-	-	Дуже рідко
	Інсульт, можливо вторинний щодо надмірної гіпотензії у пацієнтів з високим ризиком[2)]	Дуже рідко	-	-
	Виникнення печінкової енцефалопатії у разі печінкової недостатності[2)]	-	Невідома	-
	Міастенія *gravis*	-	-	Невідома
З боку органів зору	Погіршення зору	Часто	Невідома	-
	Міопія[2)]	-	Невідома	-
	Розмитий зір	-	Невідома	-
	Гостра закритокутова глаукома	-	Невідома	-
	Хоріоїдальний випіт	-	Невідома	-
	Очна міастенія	-	-	Невідома
З боку органів слуху та вестибулярного апарату	Вертиго	Часто	Рідко	-
	Дзвін у вухах	Часто	-	-
З боку серця	Прискорене серцебиття	Нечасто[1)]	-	-
	Тахікардія	Нечасто[1)]	-	-
	Стенокардія[2)]	Дуже рідко	-	-
	Аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, артеріальну фібриляцію)	Дуже рідко	Дуже рідко	-
	Інфаркт міокарда, можливо після надмірної гіпотензії у пацієнтів з високим ризиком[4)]	Дуже рідко	-	-
З боку судин	Гіпотензія (і ефекти, пов’язані з гіпотензією)[2)]	Часто	Дуже рідко	-
	Васкуліт	Нечасто[1)]	-	-
	Феномен Рейно	Невідома	-	-
	Почервоніння	Рідко	-	-
З боку дихання, органів грудної клітки та середостіння	Кашель[2)]	Часто	-	Невідома
	Задишка	Часто	-	Невідома
	Бронхоспазм	Нечасто	-	-
	Еозинофільна пневмонія	Дуже рідко	-	-

З боку травного тракту	Біль у животі	Часто	-	Часто
	Запор	Часто	Рідко	Часто
	Діарея	Дуже рідко	-	Рідко
	Диспепсія	Часто	-	-
	Нудота	Часто	Рідко	Часто
	Блювання	Часто	Нечасто	-
	Сухість у роті	Нечасто	Рідко	-
	Панкреатит	Дуже рідко	Дуже рідко	Рідко
З боку гепатобіліарної системи	Гепатит[2)]	Дуже рідко	Невідома	Дуже рідко
	Порушення функції печінки	-	Дуже рідко	-
	Жовтяниця	-	-	Дуже рідко
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Свербіж	Часто	-	Нечасто
	Висип	Часто	-	Нечасто
	Макуло-папульозний висип	-	Часто	-
	Кропив’янка[2)]	Нечасто	Дуже рідко	Нечасто
	Ангіоневротичний набряк[2)]	Нечасто	Дуже рідко	-
	Пурпура	-	Нечасто	-
	Гіпергідроз	Нечасто[1)]	-	-
	Реакція фоточутливості	Нечасто[1)]	Невідома	-
	Пемфігоїд	Нечасто	-	-
	Погіршення псоріазу	Рідко[1)]	-	-
	Мультиформна еритема	Дуже рідко	-	-
	Токсичний епідермальний некроліз	-	Дуже рідко	-
	Синдром Стівенса – Джонсона	-	Дуже рідко	-
	Медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)	-	-	Невідома
З боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини	Спазми м’язів	Часто	Невідома	-
	Ускладнення вже наявного гострого дисемінованого червоного вовчака	-	Невідома	-
	Артралгія	Нечасто[1)]	-	Дуже рідко
	Міалгія	Нечасто[1)]	-	Часто
	М’язова слабкість	-	Невідома	-
	Міопатія (включаючи міозит)	-	-	Рідко
	Рабдоміоліз	-	Невідома	Рідко
	Ураження сухожиль, іноді ускладнені розривом	-	-	Невідома
	Імуноопосередкована некротична міопатія	-	-	Невідома
	Вовчакоподібний синдром	-	-	Рідко
	Розрив м’язів	-	-	Рідко

З боку сечовидільної системи	Ниркова недостатність	Нечасто	-	-
	Гостра ниркова недостатність	Рідко	Дуже рідко	-
	Гематурія	-	-	Дуже рідко
	Анурія/Олігурія	Рідко	-	-
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Еректильна дисфункція	Нечасто	Нечасто	-
	Гінекомастія	-	-	Дуже рідко
Загальні реакції та порушення у місці введення	Астенія	Часто	-	Невідома
	Біль у грудях	Нечасто[1)]	-	Часто
	Нездужання	Нечасто[1)]	-	-
	Периферичні набряки	Нечасто[1)]	-	-
	Піреxсія	Нечасто[1)]	-	Невідома
	Втома	-	Рідко	-
Дослідження	Підвищення рівня сечовини в плазмі крові	Нечасто[1)]	-	-
	Підвищення рівня креатиніну в плазмі крові	Нечасто[1)]	-	-
	Підвищення рівня білірубіну в плазмі крові	Рідко	-	-
	Підвищення рівнів ферментів печінки	Рідко	Невідома	Рідко
	Зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів[2)]	Дуже рідко	-	-
	Підвищення рівня глюкози в плазмі крові	-	Невідома	Часто
	Підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові	-	Невідома	-
	Подовження інтервалу QT на ЕКГ[4)]	-	Невідома	-
Травми, отруєння та ускладнення після процедур	Слабкість	Нечасто[1)]	-	-

[1)] Частота побічних реакцій розрахована на підставі спонтанних повідомлень протягом клінічних досліджень.

[2)] Див. розділ «Особливості застосування».

[3)] Частота залежить від наявності факторів ризику (глюкоза у крові натще ≥ 5,6 ммоль/л, ІМТ >30 кг/м^2, підвищенням рівня тригліцеридів, наявність в анамнезі гіпертензії).

[4)] Див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування».

Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, частота розвитку побічних реакцій має тенденцію до дозозалежності.

Додаткова інформація, щодо розувастатину

Опис окремих побічних реакцій

У пацієнтів, які застосовували розувастатин, спостерігались випадки протеїнурії, переважно канальцевого походження (визначеної за допомогою тестової смужки). Зміни вмісту білка у сечі від відсутності чи слідів до « » або більше зареєстровано через деякий час у < 1 % пацієнтів, які застосовували дози 10 мг та 20 мг, і приблизно у 3 % пацієнтів при застосуванні дози 40 мг. Незначне збільшення частоти випадків підвищення рівня білка у сечі від відсутності або слідів до « » спостерігалося при застосуванні дози 20 мг. У більшості випадків протеїнурія зменшувалась або зникала спонтанно при продовженні застосування препарату. Огляд даних клінічних досліджень та постреєстраційного застосування наразі не виявив причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострою або прогресуючою хворобою нирок.

У пацієнтів, які лікувалися розувастатином, спостерігалася гематурія; дані клінічних досліджень вказують на те, що частота її появи низька.

Вплив на скелетну мускулатуру

Зміни з боку скелетної мускулатури, такі як міалгія, міопатія (в тому числі міозит), та рідко — рабдоміоліз із гострою нирковою недостатністю або без неї, спостерігалися при застосуванні будь-яких доз розувастатину, а особливо при застосуванні доз > 20 мг. Про рідкісні випадки рабдоміолізу, що інколи були асоційовані з нирковою недостатністю, було повідомлено при застосуванні розувастатину, а також інших статинів.

У пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалося дозозалежне зростання рівнів КК; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим. Якщо рівні КК підвищені (> 5 × ВМН), лікування слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив на печінку

Як і у разі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, у невеликої кількості пацієнтів, які приймали розувастатин, спостерігалося дозозалежне збільшення рівня трансаміназ; у більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим.

При прийомі деяких статинів спостерігали такі побічні реакції:

- статева дисфункція;

- окремі випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо при довготривалій терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Підвищення КК > 10 × ВМН та м'язові симптоми після фізичних вправ або надмірної фізичної активності протягом 52-тижневого клінічного випробування спостерігались частіше у дітей та підлітків порівняно з дорослими (див. розділ «Особливості застосування»). Проте профіль безпеки розувастатину для дітей, підлітків та дорослих подібний.

Додаткова інформація щодо індапаміду

Опис окремих побічних реакцій

Під час клінічних досліджень фази II та III, у яких порівнювали індапамід у дозах 1,5 мг та 2,5 мг, аналіз рівнів калію в плазмі крові показав дозозалежний ефект індапаміду:

Індапамід, 1,5 мг: рівень калію в плазмі < 3,4 ммоль/л спостерігався у 10 % пацієнтів і < 3,2 ммоль/л – у 4 % пацієнтів після 4–6 тижнів лікування. Після 12 тижнів лікування середнє зниження рівня калію в плазмі становило 0,23 ммоль/л.

Індапамід, 2,5 мг: рівень калію в плазмі < 3,4 ммоль/л спостерігався у 25 % пацієнтів і < 3,2 ммоль/л – у 10 % пацієнтів після 4–6 тижнів лікування. Після 12 тижнів лікування середнє зниження рівня калію в плазмі становило 0,41 ммоль/л.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла. Лікарський засіб не потребує спеціальних температурних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/ Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.