МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004920-120718
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Липертанс®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Липертанс®

Международное непатентованное или группировочное наименование: амлодипин+аторвастатин+периндоприл

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Дозировка 5 мг+10 мг+5 мг

Действующие вещества: амлодипин 5 мг (в виде амлодипина безилата 6,935 мг), аторвастатин 10 мг (в виде аторвастатина кальция тригидрата 10,82 мг), периндоприла аргинин 5 мг;

вспомогательные вещества: кальция карбонат 33 мг, лактозы моногидрат 27,46 мг, целлюлоза микрокристаллическая 52,545 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 9 мг, гипролоза 3 мг, мальтодекстрин 1,49 мг, магния стеарат 0,75 мг;

оболочка: сепифилм 3915 желтый 5,19 мг (глицерол 0,2268 мг, гипромеллоза 3,76992 мг, макрогол-6000 0,24072 мг, магния стеарат 0,2268 мг, титана диоксид (Е171) 0,65016 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,0756 мг).

Дозировка 5 мг+20 мг+5 мг

Действующие вещества: амлодипин 5 мг (в виде амлодипина безилата 6,935 мг), аторвастатин 20 мг (в виде аторвастатина кальция тригидрата 21,64 мг), периндоприла аргинин 5 мг;

вспомогательные вещества: кальция карбонат 66 мг, лактозы моногидрат 54,92 мг, целлюлоза микрокристаллическая 115,535 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 18 мг, гипролоза 6 мг, мальтодекстрин 4,47 мг, магния стеарат 1,5 мг;

оболочка: сепифилм 3915 желтый 10,38 мг (глицерол 0,4536 мг, гипромеллоза 7,53984 мг, макрогол-6000 0,48144 мг, магния стеарат 0,4536 мг, титана диоксид (Е171) 1,30032 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,1512 мг).

Дозировка 5 мг+20 мг+10 мг

Действующие вещества: амлодипин 5 мг (в виде амлодипина безилата 6,935 мг), аторвастатин 20 мг (в виде аторвастатина кальция тригидрата 21,64 мг), периндоприла аргинин 10 мг;

вспомогательные вещества: кальция карбонат 66 мг, лактозы моногидрат 54,92 мг, целлюлоза микрокристаллическая 112,025 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 18 мг, гипролоза 6 мг, мальтодекстрин 2,98 мг, магния стеарат 1,5 мг;

оболочка: сепифилм 3915 желтый 10,38 мг (глицерол 0,4536 мг, гипромеллоза 7,53984 мг, макрогол-6000 0,48144 мг, магния стеарат 0,4536 мг, титана диоксид (Е171) 1,30032 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,1512 мг).

Дозировка 10 мг+20 мг+10 мг

Действующие вещества: амлодипин 10 мг (в виде амлодипина безилата 13,87 мг), аторвастатин 20 мг (в виде аторвастатина кальция тригидрата 21,64 мг), периндоприла аргинин 10 мг;

вспомогательные вещества: кальция карбонат 66 мг, лактозы моногидрат 54,92 мг, целлюлоза микрокристаллическая 105,09 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 18 мг, гипролоза 6 мг, мальтодекстрин 2,98 мг, магния стеарат 1,5 мг;

оболочка: сепифилм 3915 желтый 10,38 мг (глицерол 0,4536 мг, гипромеллоза 7,53984 мг, макрогол-6000 0,48144 мг, магния стеарат 0,4536 мг, титана диоксид (Е171) 1,30032 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,1512 мг).

Дозировка 10 мг+40 мг+10 мг

Действующие вещества: амлодипин 10 мг (в виде амлодипина безилата 13,87 мг), аторвастатин 40 мг (в виде аторвастатина кальция тригидрата 43,28 мг), периндоприла аргинин 10 мг;

вспомогательные вещества: кальция карбонат 132 мг, лактозы моногидрат 109,84 мг, целлюлоза микрокристаллическая 231,07 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 36 мг, гипролоза 12 мг, мальтодекстрин 8,94 мг, магния стеарат 3 мг;

оболочка: сепифилм 3915 желтый 20,76 мг (глицерол 0,9072 мг, гипромеллоза 15,07968 мг, макрогол-6000 0,96288 мг, магния стеарат 0,9072 мг, титана диоксид (Е171) 2,60064 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) 0,3024 мг).

Описание

Дозировка 5 мг+10 мг+5 мг: Желтые круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировками «1» на одной стороне и «» на другой стороне.

Дозировка 5 мг+20 мг+5 мг: Желтые круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировками «2» на одной стороне и «» на другой стороне.

Дозировка 5 мг+20 мг+10 мг: Желтые квадратные с закругленными углами таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировками «3» на одной стороне и «» на другой стороне.

Дозировка 10 мг+20 мг+10 мг: Желтые продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировками «4» на одной стороне и «» на другой стороне.

Дозировка 10 мг+40 мг+10 мг: Желтые продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировками «5» на одной стороне и «» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа:

Средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов + АПФ ингибитор + ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор)

Код АТХ: C10BX11

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Амлодипин

Амлодипин – производное дигидропиридина, блокатор «медленных» кальциевых каналов. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Аторвастатин

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

Периндоприл

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), или киназа II, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и распад брадикинина, обладающего

сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. Ингибирование АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что вызывает увеличение активности ренина плазмы крови (по механизму «отрицательной обратной связи») и уменьшение секреции альдостерона.

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

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

Фармакодинамические эффекты

Амлодипин

Антигипертензивное действие амлодипина обусловлено прямым расслабляющим влиянием на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии полностью не установлен, но известно, что амлодипин уменьшает ишемию следующими двумя путями:

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

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

Аторвастатин

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

Аторвастатин уменьшает образование ЛПНП и число частиц ЛПНП. Аторвастатин вызывает значительное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов в сочетании с благоприятными качественными изменениями циркулирующих частиц ЛПНП.

Эффективно снижает концентрацию холестерина ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, обычно устойчивой к терапии другими гиполипидемическими средствами.

Периндоприл

Артериальная гипертензия

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

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

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

Сердечная недостаточность

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку.

Клиническая эффективность и безопасность

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

Амлодипин

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

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

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

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

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

Сердечная недостаточность

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

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

Результаты долгосрочного исследования у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA без клинических симптомов ИБС или объективных данных, свидетельствующих о наличии ИБС, на фоне приема стабильных доз ингибиторов АПФ, сердечных гликозидов и диуретиков показали, что прием амлодипина не оказывает влияния на показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. У данной популяции пациентов применение амлодипина сопровождалось увеличением количества сообщений о развитии отека легких.

Профилактика инфаркта миокарда

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

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

Аторвастатин

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

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

Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия

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

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

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

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

В ходе клинического исследования отмечалось снижение на 38 % фатальных коронарных событий и нефатальных инфарктов миокарда в подгруппе пациентов, получавших аторвастатин, амлодипин и периндоприл по сравнению с подгруппой пациентов, получавших аторвастатин, атенолол и бендрофлуметиазид. В первой группе было отмечено значительное снижение (на 24 %) частоты возникновения сердечно-сосудистых событий и связанных с ними процедур, снижение частоты возникновения всех коронарных событий

(на 31 %), значительное снижение частоты возникновения фатальных и нефатальных инсультов (на 50 %), снижение частоты комбинированной конечной точки, включающей нефатальные инфаркты миокарда, фатальные коронарные события и процедуры реваскуляризации (на 39 %), а также снижение частоты комбинированной конечной точки, включающей смерть вследствие кардиоваскулярных причин, инфаркт миокарда и инсульт (на 42 %).

Периндоприл

Артериальная гипертензия

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

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

Прекращение лечения не вызывает эффекта «рикошета».

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

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

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

Стабильная ишемическая болезнь сердца

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

Терапия периндоприла эрбумином в дозе 8 мг/сутки (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) приводила к существенному снижению абсолютного риска в отношении первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смертности,

нефатального инфаркта миокарда и/или остановки сердца с успешной реанимацией): снижение абсолютного риска составило 1,9 % (снижение относительного риска – 20 %).

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

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

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

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

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

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

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

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

Дети

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

Фармакокинетика

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

Амлодипин

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

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

Метаболизм и выведение. Конечный $T_{1/2}$ амлодипина из плазмы крови составляет 35-50 часов, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов; почками выводится 10 % принятой дозы амлодипина в неизмененном виде и 60 % – в виде метаболитов.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность

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

Пациенты пожилого возраста

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

Аторвастатин

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

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

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

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

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

Совместно принимаемый лекарственный препарат и режим дозирования	**Аторвастатин**		
	Доза	**Изменение AUC[&]**	**Клинические рекомендации[#]**
Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ Ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 8 дней (дни с 14-го по 21-й)	40 мг в 1-ый день, 10 мг в 20-ый день	↑ 9,4 раза	При необходимости совместного применения с аторвастатином необходимо не превышать суточную дозу аторвастатина 10
Телапревир 750 мг, каждые 8 часов, 10 дней	20 мг, однократно	↑ 7,9 раза	

Совместно принимаемый лекарственный препарат и режим дозирования	**Аторвастатин**		
	Доза	**Изменение AUC[&]**	**Клинические рекомендации[#]**
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сутки, в стабильной дозе	10 мг, один раз в сутки, в течение 28 дней	↑ 8,7 раза	мг. Рекомендуется клиническое наблюдение за такими пациентами.
Лопинавир 400 мг 2 раза в сутки / Ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней	20 мг, один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 5,9 раза	При необходимости совместного применения с аторвастатином рекомендуется назначать более низкую поддерживающую дозу аторвастатина. Если доза аторвастатина превышает 20 мг, рекомендуется клиническое наблюдение за такими пациентами.
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, 9 дней	80 мг, один раз в сутки, в течение 8 дней	↑ 4,4 раза	
Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки / Ритонавир (300 мг 2 раза в сутки с 5-го по 7-й день, с увеличением дозы до 400 мг 2 раза в сутки на 8-ой день), дни с 4-го по 18-ый, через 30 мин после приема аторвастатина	40 мг, один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 3,9 раза	При необходимости совместного применения с аторвастатином рекомендуется назначать более низкую поддерживающую дозу аторвастатина. Если доза аторвастатина превышает 40 мг, рекомендуется клиническое наблюдение за такими пациентами.
Дарунавир 300 мг 2 раза в сутки / Ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 9 дней	10 мг, один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 3,3 раза	
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, 4 дня	40 мг, однократно	↑ 3,3 раза	
Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки / Ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг, один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 2,5 раза	
Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг, один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 2,3 раза	
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг, один раз в сутки, в течение 28 дней	↑ 1,7 раза^	Нет специальных рекомендаций.
Грейпфрутовый сок, 240 мл один раз в сутки*	40 мг, однократно	↑ 37 %	Не рекомендуется совместный прием

Совместно принимаемый лекарственный препарат и режим дозирования	**Аторвастатин**		
	Доза	**Изменение AUC[&]**	**Клинические рекомендации[#]**
			больших количеств грейпфрутового сока и аторвастатина.
Дилтиазем 240 мг один раз в сутки, 28 дней	40 мг, однократно	↑ 51 %^	После начала терапии или последующего изменения дозы дилтиазема, рекомендуется соответствующий клинический мониторинг таких пациентов.
Эритромицин 500 мг, четыре раза в сутки, 7 дней	10 мг, однократно	↑ 33 %^	Рекомендуется назначать более низкую максимальную дозу и проводить клинический мониторинг таких пациентов.
Амлодипин 10 мг, однократно	80 мг, однократно	↑ 18 %	Нет специальных рекомендаций.
Циметидин 300 мг четыре раза в сутки, 2 недели	10 мг, один раз в сутки, в течение 4 недель	↓ менее чем на 1 %^	Нет специальных рекомендаций.
Антацидная суспензия гидроксида магния и алюминия, 30 мл четыре раза в сутки, 2 недели	10 мг, один раз в сутки, в течение 4 недель	↓ 35 %^	Нет специальных рекомендаций.
Эфавиренз 600 мг, один в раз в сутки, 14 дней	10 мг в течение 3 дней	↓ 41 %	Нет специальных рекомендаций.
Рифампицин 600 мг один раз в сутки, 7 дней (совместный прием)	40 мг, однократно	↑ 30 %	Если совместного применения нельзя избежать, рекомендуется одновременный прием аторвастатина и рифампицина и клинический мониторинг.
Рифампицин 600 мг один раз в сутки, 5 дней (разделенный прием)	40 мг, однократно	↓ 80 %	
Гемфиброзил 600 мг, 2 раза в сутки, 7 дней	40 мг однократно	↑ 35 %	Рекомендуется более низкая начальная доза и клинический мониторинг таких пациентов.
Фенофибрат 160 мг один раз в сутки, 7 дней	40 мг однократно	↑ 3 %	Рекомендуется более низкая начальная доза и клинический

Совместно принимаемый лекарственный препарат и режим дозирования	**Аторвастатин**		
	Доза	**Изменение AUC[&]**	**Клинические рекомендации[#]**
			мониторинг таких пациентов.
Боцепревир 800 мг три раза в сутки, 7 дней	40 мг однократно	↑ 2,3 раза	Рекомендуется более низкая начальная доза и клинический мониторинг таких пациентов. Суточная доза аторвастатина при совместном приеме с боцепревиром не должна превышать 20 мг.

↑ - увеличение AUC, ↓ - снижение AUC

[&] - Данные, приведенные в виде изменения в «N раз», отражают соотношение между совместным приемом с указанными препаратами и приемом только аторвастатина (т.е. «1 раз = нет изменений»). Данные, приведенные в виде изменений в %, обозначают изменение в % по отношению к приему только аторвастатина (т.е. «0 % = нет изменений»).

[#] - Клиническую значимость см. в разделах «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»

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

^ - общая аторвастатин-эквивалентная активность.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пол

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Полиморфизм по гену SLCO1B1

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

Периндоприл

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

Метаболизм

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

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

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

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Пациенты с циррозом печени

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

Показания к применению

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

- первичная гиперхолестеринемия, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант), или комбинированная (смешанная) гиперхолестеринемия (соответственно тип IIa и тип IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточен,

  или
- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия – в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны.

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

- первичная гиперхолестеринемия, включая семейную гиперхолестеринемию (гетерозиготный вариант), или комбинированная (смешанная) гиперхолестеринемия (соответственно тип IIa и тип IIb по классификации Фредриксона), когда ответ на диету и другие немедикаментозные методы лечения недостаточен,

  или
- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия – в качестве дополнения к другим гиполипидемическим методам лечения (например, ЛПНП-аферез) или если такие методы лечения недоступны.

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим веществам препарата (амлодипину, аторвастатину или периндоприлу) или к другим ингибиторам АПФ, или к другим производным дигидропиридина, или к другим статинам, или к любому вспомогательному компоненту препарата.
- Заболевание печени в активной фазе или необъяснимое стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Применение у женщин с детородным потенциалом, не пользующихся адекватными методами контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Тяжелая артериальная гипотензия.
- Шок (включая кардиогенный).
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и тяжёлый аортальный стеноз).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема других ингибиторов АПФ в анамнезе.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Одновременное применение с алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Особые указания»).
- Одновременное применение с фузидовой кислотой (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

- Одновременное применение с комбинацией сакубитрил + валсартан (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Экстракорпоральные методы лечения с использованием некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки (см. раздел «Особые указания»).
- Детский возраст до 18 лет (данные по безопасности и эффективности отсутствуют).
- Редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан при беременности и грудном вскармливании (см. раздел «Противопоказания»).

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции (см. раздел «Противопоказания»).

Беременность

Амлодипин

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

Аторвастатин

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

Применение аторвастатина у матери может привести к снижению у плода содержания мевалоната, который является исходным веществом для биосинтеза холестерина. Атеросклероз является хроническим процессом, и, как правило, прекращение приема гиполипидемических препаратов во время беременности не оказывает существенного воздействия на долгосрочный риск, связанный с первичной гиперхолестеринемией. По данной причине аторвастатин не рекомендуется применять женщинам при беременности и планировании беременности. Лечение аторвастатином должно быть прекращено на время беременности или до момента подтверждения отсутствия беременности (см. раздел «Противопоказания»).

Периндоприл

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

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

Воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион,

замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

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

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

Период грудного вскармливания

Амлодипин

Отсутствует информация относительно выведения амлодипина с грудным молоком.

Аторвастатин

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

Периндоприл

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

Влияние на фертильность

Амлодипин

У некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов были обнаружены биохимические изменения в головке сперматозоидов. Однако в настоящее время нет достаточных клинических данных относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность. В исследовании на животных были выявлены нежелательные влияния на мужскую фертильность.

Аторвастатин

В исследованиях на животных не обнаружено влияния аторвастатина на фертильность у животных обоего пола.

Периндоприл

Не выявлено влияния периндоприла на репродуктивную функцию или фертильность.

Способ применения и дозы

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

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

Особые группы пациентов

Симптоматическая артериальная гипотензия

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

Пациенты с почечной недостаточностью (см. раздел «Особые указания»)

Препарат может быть назначен пациентам с КК ≥ 60 мл/мин и не рекомендован для применения у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (КК < 60 мл/мин). Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Пациенты пожилого возраста (см. раздел «Особые указания» и «Фармакокинетические свойства»)

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

Пациенты с печеночной недостаточностью (см. раздел «Особые указания», «Фармакокинетические свойства» и «Противопоказания»)

Пациентам с печеночной недостаточностью препарат следует назначать с осторожностью. Препарат противопоказан пациентам с заболеванием печени в активной фазе.

Дети и подростки

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

Применение в комбинации с другими лекарственными средствами

При необходимости одновременного применения с циклоспорином, телапревиром или комбинацией типранавир/ритонавир доза аторвастатина не должна превышать 10 мг/сутки. Следует соблюдать осторожность и применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина при одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ,

ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир), кларитромицином и итраконазолом. При необходиомсти одновременного применения с боцепревиром доза аторвастатина не должна превышать 40 мг/сутки.

Побочное действие

Краткое изложение профиля безопасности

Наиболее частые нежелательные реакции при приеме амлодипина, аторвастатина и периндоприла в виде монотерапии: ринофарингит, гиперчувствительность, гипергликемия, головная боль, глоточно-гортанная боль, носовое кровотечение, запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея, изменение ритма дефекации, миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы, припухлость в области суставов, припухлость в области лодыжек, боль в спине, отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов, повышение уровня креатинкиназы (креатинфосфокиназы – КФК) в сыворотке крови, сонливость, головокружение, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, боль в животе, отеки, утомляемость, парестезии, нарушения зрения, диплопия, шум в ушах, вертиго, артериальная гипотензия, кашель, одышка, рвота, дисгевзия, кожная сыпь, кожный зуд, астения.

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении препарата, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Побочные действия представлены в виде таблицы.

Классификация побочных действий в соответствии с поражением органов и систем органов	**Побочные действия**	**Частота возникновения**		
		Амлодипин	**Аторвастатин**	**Периндоприл**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Ринофарингит	-	Часто	-
	Ринит	Нечасто	-	Очень редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения	Очень редко	Редко	Очень редко
	Лейкопения/ нейтропения	Очень редко	-	Очень редко
	Эозинофилия	-	-	Нечасто*
	Агранулоцитоз или панцитопения	-	-	Очень редко

Классификация побочных действий в соответствии с поражением органов и систем органов	**Побочные действия**	**Частота возникновения**		
		Амлодипин	**Аторвастатин**	**Периндоприл**
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Очень редко	Часто	-
	Анафилаксия	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипергликемия	Очень редко	Часто	-
	Гипогликемия	-	Нечасто	Нечасто*
	Гипонатриемия	-	-	Нечасто*
	Гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата (см. раздел «Особые указания»)	-	-	Нечасто*
	Анорексия	-	Нечасто	-
Нарушения психики	Бессонница	Нечасто	Нечасто	-
	Лабильность настроения (включая тревожность)	Нечасто	-	Нечасто
	Нарушение сна	-	-	Нечасто
	Депрессия	Нечасто	-	-
	Ночные кошмары	-	Нечасто	-
	Спутанность сознания	Редко	-	Очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость	Часто	-	Нечасто*
	Головокружение	Часто	Нечасто	Часто
	Головная боль	Часто	Часто	Часто
	Тремор	Нечасто	-	-
	Дисгевзия (нарушение вкуса)	Нечасто	Нечасто	Часто
	Обморочные состояния	Нечасто	-	Нечасто*
	Гипестезия	Нечасто	Нечасто	-
	Парестезия	Нечасто	Нечасто	Часто

Классификация побочных действий в соответствии с поражением органов и систем органов	**Побочные действия**	**Частота возникновения**		
		Амлодипин	**Аторвастатин**	**Периндоприл**
	Гипертонус	Очень редко	-	-
	Периферическая нейропатия	Очень редко	Редко	-
	Инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»)	-	-	Очень редко
	Амнезия	-	Нечасто	-
	Экстрапирамидные расстройства (экстрапирамидный синдром)	Частота неизвестна	-	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Часто	Редко	Часто
	Диплопия	Часто	-	-
	Нечеткость зрения	-	Нечасто	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Шум в ушах	Нечасто	Нечасто	Часто
	Вертиго	-	-	Часто
	Снижение слуха	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны сердца	Инфаркт миокарда, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	-	Очень редко
	Стенокардия (см. раздел «Особые указания»)	-	-	Очень редко
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и	Нечасто	-	Очень редко

Классификация побочных действий в соответствии с поражением органов и систем органов	**Побочные действия**	**Частота возникновения**		
		Амлодипин	**Аторвастатин**	**Периндоприл**
	фибрилляцию предсердий)			
	Тахикардия	-	-	Нечасто*
	Ощущение сердцебиения	Часто	-	Нечасто*
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией)	Нечасто	-	Часто
	Васкулит	Очень редко	-	Нечасто*
	«Приливы» крови к коже лица	Часто	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Глоточно-гортанная боль	-	Часто	-
	Носовое кровотечение	-	Часто	-
	Кашель	Нечасто	-	Часто
	Одышка	Часто	-	Часто
	Бронхоспазм	-	-	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Часто	Часто	Часто
	Рвота	Нечасто	Нечасто	Часто
	Боль в верхней и нижней части живота	Часто	Нечасто	Часто
	Диспепсия	Часто	Часто	Часто
	Диарея	Часто	Часто	Часто
	Запор	Часто	Часто	Часто
	Сухость во рту	Нечасто	-	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко	Нечасто	Очень редко
	Гастрит	Очень редко	-	-
	Гиперплазия десен	Очень редко	-	-
	Изменение ритма дефекации	Часто	-	-
	Отрыжка	-	Нечасто	-
	Метеоризм	-	Часто	-
Нарушения со стороны печени и	Цитолитический или	Очень редко	Нечасто	Очень редко

Классификация побочных действий в соответствии с поражением органов и систем органов	**Побочные действия**	**Частота возникновения**		
		Амлодипин	**Аторвастатин**	**Периндоприл**
желчевыводящих путей	холестатический гепатит (см. раздел «Особые указания»)			
	Желтуха	Очень редко	-	-
	Холестаз	-	Редко	-
	Печеночная недостаточность	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь	Нечасто	Нечасто	Часто
	Кожный зуд	Нечасто	Нечасто	Часто
	Крапивница	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Пурпура	Нечасто	-	-
	Изменение цвета кожи	Нечасто	-	-
	Повышенная потливость	Нечасто	-	Нечасто
	Экзантема	Нечасто	-	-
	Алопеция	Нечасто	Нечасто	-
	Ангионевротический отек (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	Редко	Нечасто
	Эксфолиативный дерматит	Очень редко	-	-
	Пузырчатка	-	-	Нечасто*
	Усугубление течения псориаза			Редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	Редко	-
	Реакции фоточувствительности	Очень редко	-	Нечасто*
	Токсический эпидермальный некролиз	-	Редко	-
	Многоформная эритема	Очень редко	Редко	Очень редко
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и	Припухлость в области суставов	-	Часто	-
	Припухлость в области лодыжек	Часто	-	-

Классификация побочных действий в соответствии с поражением органов и систем органов	**Побочные действия**	**Частота возникновения**		
		Амлодипин	**Аторвастатин**	**Периндоприл**
соединительной ткани	Боль в конечностях	-	Часто	-
	Артралгия	Нечасто	Часто	Нечасто*
	Мышечные спазмы	Часто	Часто	Часто
	Миалгия	Нечасто	Часто	Нечасто*
	Боль в спине	Нечасто	Часто	-
	Боль в шее	-	Нечасто	-
	Мышечное утомление	-	Нечасто	-
	Миопатия	-	Редко	-
	Миозит	-	Редко	-
	Рабдомиолиз	-	Редко	-
	Тендинопатия (иногда сопровождающаяся разрывом сухожилия)	-	Редко	-
	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия (см. раздел «Особые указания»)	-	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение мочеиспускания	Нечасто	-	-
	Никтурия	Нечасто	-	-
	Поллакиурия (учащенное мочеиспускание)	Нечасто	-	-
	Почечная недостаточность	-	-	Нечасто
	Острая почечная недостаточность	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто	-	Нечасто
	Гинекомастия	Нечасто	Очень редко	-
Общие расстройства	Астения	Часто	Нечасто	Часто
	Утомляемость	Часто	Нечасто	-
	Отеки	Очень часто	-	-

Классификация побочных действий в соответствии с поражением органов и систем органов	**Побочные действия**	**Частота возникновения**		
		Амлодипин	**Аторвастатин**	**Периндоприл**
	Боль в груди	Нечасто	Нечасто	Нечасто*
	Боль	Нечасто	-	-
	Недомогание	Нечасто	Нечасто	Нечасто*
	Периферические отеки	-	Нечасто	Нечасто*
	Гипертермия	-	Нечасто	Нечасто*
Лабораторные показатели и результаты других обследований	Повышение концентрации мочевины в крови	-	-	Нечасто*
	Повышение концентрации креатинина в крови	-	-	Нечасто*
	Повышение активности «печеночных» ферментов	Очень редко**	-	Редко
	Повышение концентрации билирубина в крови	-	-	Редко
	Увеличение массы тела	Нечасто	Нечасто	-
	Лейкоцитурия	-	Нечасто	-
	Снижение массы тела	Нечасто	-	-
	Изменение функциональных «печеночных» проб	-	Часто	-
	Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови	-	Часто	-
	Снижение гемоглобина и гематокрита	-	-	Очень редко
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	Падение	-	-	Нечасто*

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

**Наиболее часто – в сочетании с холестазом.

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

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

Следующие нежелательные явления наблюдались на фоне приема ряда статинов: сексуальная дисфункция, депрессия, в исключительно редких случаях интерстициальное заболевание легких (особенно на фоне долгосрочной терапии) (см. раздел «Особые указания»), сахарный диабет (частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска: уровень глюкозы натощак $\geq$ 5,6 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м^2, повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Случаи возникновения синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона были отмечены при применении с другими ингибиторами АПФ. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона по частоте возникновения относится к очень редким нежелательным явлениям, но возможные осложнения обусловлены терапией с применением ингибиторов АПФ, включая периндоприл.

Передозировка

Информация о передозировке препарата Липертанс® отсутствует.

Амлодипин

Информация о передозировке амлодипина ограничена.

Симптомы: чрезмерная периферическая вазодилатация, приводящая к рефлекторной тахикардии, и выраженное и стойкое снижение АД, в том числе с развитием шока и летального исхода.

Лечение: выраженное снижение АД, вызванное передозировкой амлодипина, требует проведения активных мероприятий, направленных на поддержание функции сердечно-сосудистой системы, включая контроль показателей работы сердца и легких, возвышенное положение конечностей и контроль объема циркулирующей крови (ОЦК) и диуреза. Для восстановления тонуса сосудов и АД может быть полезным применение сосудосуживающего препарата, если нет противопоказаний к его применению, для устранения последствий блокады кальциевых каналов – внутривенное введение кальция глюконата. В некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка. Прием активированного угля в течение первых 2 часов после приема амлодипина в дозе 10 мг приводит к задержке всасывания препарата. Так как амлодипин активно связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен.

Аторвастатин

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

Периндоприл

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

Лечение: внутривенная инфузия 0,9 % раствора натрия хлорида. При значительном снижении АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами. При необходимости может быть внутривенно введен ангиотензин II и/или раствор катехоламинов. С помощью диализа можно удалить периндоприл из системного кровотока (см. раздел «Особые указания»). При развитии устойчивой к терапии брадикардии может потребоваться установка искусственного водителя ритма. Необходимо постоянно контролировать показатели основных жизненных функций организма, концентрацию креатинина и электролитов в сыворотке крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате одновременного приема ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных явлений как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания» и «Фармакодинамика»).

Лекарственные средства, которые вызывают гиперкалиемию

Некоторые лекарственные средства или терапевтические классы лекарственных средств могут вызвать возникновение гиперкалиемии, а именно: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарины, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм, включая фиксированную комбинацию триметоприм+сульфаметоксазол. Одновременный прием указанных лекарственных средств повышает риск возникновения гиперкалиемии.

Компонент	**Лекарственный препарат**	**Взаимодействие**
Одновременное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»)		
Периндоприл	Алискирен	Одновременный прием препарата Липертанс® и алискирена противопоказан у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела), так как возрастает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.
	Экстракорпоральные методы лечения	Экстракорпоральные методы лечения с применением некоторых высокопрочных мембран с отрицательно заряженной поверхностью, такие как гемодиализ или гемофильтрация (высокопрочные мембраны из полиакрилнитрила), а также аферез липопротеинов низкой плотности

Компонент	Лекарственный препарат	Взаимодействие
		(ЛПНП) с использованием декстрана сульфата противопоказаны, так как возрастает риск развития реакции повышенной чувствительности (см. раздел «Противопоказания»). Если пациенту необходимо проведение данных процедур, то следует использовать другие типы мембран или перевести пациента на прием других гипотензивных препаратов.
	Сакубитрил + валсартан	Одновременный прием периндоприла с комбинацией сакубитрил+валсартан противопоказан, так как подавление неприлизина одновременно с применением ингибитора АПФ может увеличить риск развития ангионевротического отека. Применение комбинации сакубитрил + валсартан возможно не раньше, чем через 36 часов после приема периндоприла. Применение периндоприла возможно не раньше, чем через 36 часов после приема комбинации сакубитрил+валсартан (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).
Одновременное применение не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»)		
Амлодипин	Дантролен (внутривенное введение)	У лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапса в связи с гиперкалиемией после применения верапамила и внутривенного введения дантролена. Вследствие риска развития гиперкалиемии следует исключить одновременный прием блокаторов «медленных» кальциевых каналов, в том числе препарата Липертанс®, у пациентов, подверженных злокачественной

Компонент	Лекарственный препарат	Взаимодействие
		гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.
Аторвастатин/ амлодипин	Грейпфрут или грейпфрутовый сок	Одновременный прием большого количества грейпфрутового сока и аторвастатина не рекомендуется (см. табл.1). Одновременный прием препарата Липертанс®, содержащего амлодипин, и употребление грейпфрутов или грейпфрутового сока не рекомендуется в связи с возможным повышением биодоступности амлодипина у некоторых пациентов, что может привести к усилению эффектов снижения АД.
Аторвастатин	Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4	Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4 (CYP3A4) и является субстратом транспортных белков, таких как печеночный белок-транспортер OATP1B1. Совместное применение ингибиторов изофермента CYP3A4 или транспортных белков может приводить к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови и повышению риска развития миопатии. Риск также возрастает при совместном приеме аторвастатина с лекарственными препаратами, которые могут вызывать миопатию, такими как производные фиброевой кислоты и эзетимиб (см. раздел «Особые указания»). Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 приводит к заметному увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. По возможности, следует избегать совместного назначения препарата Липертанс® и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол,

Компонент	Лекарственный препарат	Взаимодействие
		кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы ВИЧ-протеазы, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т.д.). В тех случаях, когда невозможно избежать совместного применения этих препаратов, должен назначаться Липертанс® с более низким содержанием аторвастатина, а также рекомендуется проведение надлежащего клинического мониторинга состояния пациентов (см. табл.1).
Периндоприл	Алискирен	Одновременный прием препарата Липертанс® и алискирена у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, не рекомендуется.
	Совместная терапия с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина	Сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ, таким как периндоприл, и АРА II связана с более высокой частотой развития гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена единичными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД.
	Эстрамустин	Повышение риска побочных эффектов, таких как ангионевротический отек.
	Препараты лития	При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое

Компонент	Лекарственный препарат	Взаимодействие
		увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение препарата Липертанс® и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить тщательный контроль концентрации лития в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).
	Ко-тримоксазол (триметоприм+ сульфаметоксазол)	При одновременном применении с ко-тримоксазолом (триметоприм+сульфаметоксазол) повышен риск развития гиперкалиемии (см. раздел «Особые указания»).
	Калийсберегающие диуретики (такие как триамтерен, амилорид, эплеренон, спиронолактон), соли калия	Данные препараты известны тем, что вызывают гиперкалиемию (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (аддитивный гиперкалиемический эффект). Одновременный прием препарата Липертанс® с указанными лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»). Если необходимо одновременное применение, следует соблюдать осторожность и проводить регулярный частый контроль содержания калия в сыворотке крови и креатинина.
Одновременное применение, которое требует особого внимания		
Амлодипин	Ингибиторы изофермента CYP3A4	Одновременный прием амлодипина с мощными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты из группы азолов, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к существенному увеличению экспозиции амлодипина. Клинические проявления указанных фармакокинетических

Компонент	Лекарственный препарат	Взаимодействие
		отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В данном случае могут понадобиться клинический мониторинг состояния пациентов и коррекция дозы. Имеется повышенный риск развития гипотензии у пациентов, получающих кларитромицин с амлодипином. При одновременном применении амлодипина с кларитромицином рекомендуется тщательно наблюдать за состоянием пациентов.
	Индукторы изофермента CYP3A4	Информация о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на амлодипин отсутствует. Одновременное применение индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, зверобой продырявленный) может привести к более низкой концентрации амлодипина в плазме крови. Липертанс® следует применять с осторожностью совместно с индукторами изофермента CYP3A4.
Аторвастатин	Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4	Совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови (см. табл. 1). При совместном применении эритромицина и статинов наблюдалось увеличение риска возникновения миопатии. Исследований взаимодействия амиодарона или верапамила с аторвастатином не проводилось. Известно, что оба препарата – амиодарон и верапамил – подавляют активность изофермента CYP3A4, и их одновременное применение с аторвастатином может привести к повышению экспозиции аторвастатина. Поэтому при необходимости одновременного приема с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4

Компонент	Лекарственный препарат	Взаимодействие
		рекомендуется назначать препарат Липертанс® с более низким содержанием аторвастатина и проводить надлежащий клинический мониторинг состояния пациента. Надлежащий клинический мониторинг состояния пациента рекомендуется проводить в начале лечения и при коррекции дозы ингибиторов изофермента CYP3A4.
	Индукторы изофермента CYP3A4	Совместное применение аторвастатина с индукторами изофермента Р450 3А (например, эфавирензом, рифампицином, препаратами зверобоя продырявленного) может приводить к снижению концентрации аторвастатина в плазме крови (см. табл. 1). Вследствие двойственного механизма взаимодействия с рифампицином (индукция изофермента Р450 3А и ингибирование транспортного белка гепатоцитов OATP1B1), рекомендуется одномоментный прием препарата Липертанс® и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастатина после приема рифампицина приводит к существенному снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Данных о влиянии рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах нет, и, если совместный прием необходим, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом в отношении эффективности терапии.
	Дигоксин	При повторном приеме дигоксина и 10 мг аторвастатина равновесные концентрации дигоксина в плазме крови возрастали незначительно (см. табл. 2). Необходимо проведение надлежащего мониторинга состояния пациентов, принимающих дигоксин.

Компонент	Лекарственный препарат	Взаимодействие
	Эзетимиб	Применение эзетимиба в виде монотерапии связано с риском нежелательных явлений со стороны мышц, включая рабдомиолиз. Таким образом, риск развития этих явлений может увеличиваться при одновременном применении эзетимиба и препарата Липертанс®. Рекомендуется проведение надлежащего клинического мониторинга состояния этих пациентов.
	Фузидовая кислота	Риск развития нарушений со стороны мышц, включая рабдомиолиз, может увеличиваться при совместном применении фузидовой кислоты и статинов. Механизм этого взаимодействия неизвестен. Сообщалась о случаях рабдомиолиза (в том числе со смертельным исходом) у пациентов, принимающих эту комбинацию. Если системное использование фузидовой кислоты считается необходимым, лечение препаратом Липертанс® должно быть прекращено в течение всего периода лечения фузидовой кислотой (см.раздел «Особые указания»). с
	Гемфиброзил/произ-водные фиброевой кислоты	При применении фибратов в виде монотерапии иногда могут возникать нежелательные явления со стороны мышц, включая рабдомиолиз (см. табл. 1). Риск развития этих явлений может увеличиться при одновременном применении производных фиброевой кислоты и аторвастатина. Если сопутствующего применения этих средств нельзя избежать, следует применять препарат Липертанс® с более низким содержанием аторвастатина; необходимо проведение надлежащего мониторинга состояния пациентов (см. раздел «Особые указания»).

Компонент	Лекарственный препарат	Взаимодействие
	Ингибиторы транспортных белков	Ингибиторы транспортных белков (например, циклоспорин) могут увеличивать экспозицию аторвастатина (см. табл. 1). Неизвестно, влияет ли ингибирование транспортных белков печеночного захвата на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах. Если одновременного применения этих препаратов избежать нельзя, рекомендуется снизить дозу и проводить клинический мониторинг эффективности лечения.
	Варфарин	В клиническом исследовании с участием пациентов, получавших лечение варфарином в течение длительного времени, одновременное применение аторвастатина в дозе 80 мг привело к незначительному уменьшению протромбинового времени, примерно на 1,7 секунды в течение первых 4 дней применения препарата, которое вернулось к нормальному значению в течение 15 дней лечения аторвастатином. Сообщалось только об очень редких случаях клинически значимых взаимодействий с антикоагулянтами, следует определять протромбиновое время до начала лечения препаратом Липертанс® у пациентов, принимающих антикоагулянты кумаринового ряда, и затем достаточно часто в начале терапии, чтобы удостовериться в отсутствии значимых изменений показателя протромбинового времени. Как только будет зафиксировано стабильное протромбиновое время, показатели протромбинового времени можно контролировать с интервалами, которые обычно рекомендуются для пациентов, получающих лечение антикоагулянтами кумаринового ряда. В случае изменения дозы аторвастатина в препарате Липертанс® или в случае

Компонент	Лекарственный препарат	Взаимодействие
		отмены лечения такой же контроль следует провести повторно. Лечение аторвастатином не было связано с возникновением кровотечений или с изменением показателя протромбинового времени у пациентов, не принимающих антикоагулянты.
Периндоприл	Гипогликемические средства (гипогликеми-ческие средства для приема внутрь, инсулин)	Эпидемиологические исследования дают основания предполагать, что одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь) может усиливать гипогликемический эффект с риском развития гипогликемии. Как правило, это наблюдается в первые недели проведения комбинированной терапии и у пациентов с нарушением функции почек. Необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови в первый месяц лечения.
	Баклофен	Усиливает антигипертензивный эффект. Следует тщательно контролировать уровень АД и, при необходимости, подобрать дозировку антигипертензивных препаратов.
	НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (3 г/сутки и более)	Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП) может привести к снижению антигипертензивного действия. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к увеличению риска ухудшения функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у

Компонент	Лекарственный препарат	Взаимодействие
		пациентов с исходно сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении комбинации препарата Липертанс® и НПВП, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, рекомендуется контролировать функцию почек, как в начале комбинированной терапии, так и периодически в процессе лечения.
	Рацекадотрил	На фоне приема ингибиторов АПФ (в т.ч. периндоприла) может наблюдаться развитие ангионевротического отека. Риск возникновения ангионевротического отека может быть повышен при одновременном применении с рацекадотрилом (препаратом, применяемым для лечения острой диареи).
	Ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус)	У пациентов, применяющих одновременно ингибитор АПФ и ингибитор mTOR, терапия может сопровождаться повышенным риском развития ангионевротического отека (см. раздел «Особые указания»).
Одновременное применение, которое необходимо учитывать		
Амлодипин	Дигоксин, аторвастатин или варфарин	Исследования лекарственных взаимодействий показали, что амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина или варфарина.
	Такролимус	Существует риск повышения концентрации такролимуса в плазме крови при одновременном применении с амлодипином. Во избежание токсических эффектов такролимуса при одновременном применении этих препаратов, требуется контроль концентрации такролимуса в плазме крови и коррекция его дозы при необходимости.

Компонент	Лекарственный препарат	Взаимодействие
	Циклоспорин	Исследования взаимодействия амлодипина и циклоспорина не проводились у здоровых добровольцев или в других популяциях, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки. Данные исследования продемонстрировали различное повышение минимальной концентрации циклоспорина в плазме крови (в среднем от 0 до 40 %). Следует учитывать возможность контроля концентрации циклоспорина в плазме крови у пациентов после трансплантации почки при одновременном применении с амлодипином. При необходимости доза циклоспорина должна быть снижена.
Аторвастатин	Колестипол	Концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови были ниже (примерно на 25 %) при одновременном применении колестипола и аторвастатина. Однако влияние на обмен липидов было более выраженным при одновременном применении аторвастатина и колестипола, чем при применении любого из этих лекарственных средств отдельно.
	Пероральные контрацептивы	Одновременное применение аторвастатина и пероральных контрацептивов приводит к повышению концентраций норэтиндрона и этинилэстрадиола в плазме крови (см. табл. 2).
	Колхицин	Несмотря на то, что исследований одновременного применения колхицина и аторвастатина не проводилось, имеются сообщения о развитии миопатии при одновременном применении аторвастатина и колхицина. При одновременном применении аторвастатина и колхицина следует соблюдать осторожность.

Компонент	Лекарственный препарат	Взаимодействие
Амлодипин/ Периндоприл	Гипотензивные средства и вазодилататоры	Одновременное применение этих препаратов может усиливать гипотензивное действие препарата Липертанс®. Одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататоры может еще больше снизить АД.
Периндоприл	Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)	При совместном применении ингибиторов АПФ с глиптинами может повышаться риск развития ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы IV (ДПП-IV) глиптином.
	Симпатомиметики	Могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.
	Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики) и средства для общей анестезии	Одновременное применение с ингибиторами АПФ может приводить к усилению гипотензивного действия (см. раздел «Особые указания»).
	Препараты золота	При применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, и препарата золота (натрия ауротиомалат внутривенно) сообщалось об очень редких случаях развития нитритоидных реакций – симптомокомплекса, включающего в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

Данные о влиянии совместного приема лекарственных препаратов на параметры фармакокинетики аторвастатина представлены в разделе «Способ применения и дозы».

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

Режим дозирования аторвастатина	**Лекарственный препарат, с которым изучалось взаимодействие**		
	Лекарственный препарат/доза (мг)	**Изменение AUC&**	**Клинические рекомендации**
80 мг, 1 раз в сутки, 10 дней	Дигоксин, 0,25 мг, 1 раз в сутки, 20 дней	↑ 15 %	Пациенты, одновременно принимающие дигоксин, должны находиться под наблюдением врача
40 мг, 1 раз в сутки, 22 дня	Пероральные контрацептивы 1 раз в сутки, 2 месяца - Норэтиндрон, 1 мг - Этинилэстрадиол, 35 мкг	↑ 28 % ↑ 19 %	Нет специальных рекомендаций.
80 мг, 1 раз в сутки, 15 дней	*Феназон, 600 мг, однократно	↑ 3 %	Нет специальных рекомендаций.
10 мг, однократно	Типранавир, 500 мг, 2 раза в сутки/ритонавир, 200 мг, 2 раза в сутки, 7 дней	Нет изменений	Нет специальных рекомендаций.
10 мг, 1 раз в сутки, 4 дня	Фосампренавир, 1400 мг, 2 раза в сутки, 14 дней	↓ 27 %	Нет специальных рекомендаций.
10 мг, 1 раз в сутки, 4 дня	Фосампренавир, 700 мг, 2 раза в сутки/ритонавир, 100 мг, 2 раза в сутки, 14 дней	Нет изменений	Нет специальных рекомендаций.

& - Данные, приведенные в виде изменений в %, обозначают изменение в % по отношению к приему только указанного препарата (т.е. «0 % = нет изменений»).
* - При одновременном многократном приеме аторвастатина и феназона воздействие на клиренс феназона было незначительным или неопределяемым.

Особые указания

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

Влияние на печень

Периодически во время лечения препаратом Липертанс®, содержащим аторвастатин, необходимо контролировать показатели функции печени. Пациентам, имеющим симптомы или признаки, указывающие на нарушение функции печени, также рекомендуется проведение печеночных проб. При повышении активности трансаминаз необходимо

контролировать их уровень до возвращения к нормальным значениям. В случае повышения активности трансаминаз более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы (ВГН), рекомендуется снизить дозу аторвастатина или прекратить прием препарата (см. раздел «Побочное действие»).

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

У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ и AUC амлодипина увеличивается. Рекомендации по дозированию препарата не установлены. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью необходимо обеспечивать тщательный мониторинг клинического состояния.

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

Гипертонический криз

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

Влияние на скелетную мускулатуру

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

Измерение уровня креатинфосфокиназы (КФК)

Уровень КФК не следует измерять после интенсивных физических нагрузок или при наличии другой вероятной причины повышения КФК. Если исходно уровень КФК

значительно превышает норму (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы), то анализ следует повторить через 5-7 дней для подтверждения результатов.

До начала лечения:

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

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

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

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

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

Во время лечения:

- Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о появлении мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой.
- Если мышечная боль, слабость или судороги возникают в процессе лечения препаратом Липертанс®, следует определить уровень КФК. Если уровень КФК превышает ВГН более чем в 5 раз, лечение следует прекратить.
- Если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт, то лечение следует прекратить, даже в том случае, если активность КФК повышена не более чем в 5 раз относительно ВГН.
- В случае исчезновения симптомов и нормализации уровня КФК можно рассмотреть вопрос о повторном назначении аторвастатина или другого статина в наименьшей дозе и под тщательным наблюдением.

- Прием препарата Липертанс® должен быть немедленно прекращен в случае, если уровень КФК более чем в 10 раз превышает ВГН, либо диагностируется или подозревается рабдомиолиз.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Риск развития рабдомиолиза повышается при совместном применении препарата Липертанс® с лекарственными препаратами, увеличивающими плазменные концентрации аторвастатина, такими как мощные ингибиторы CYP3A4 или транспортных белков (циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ингибиторы ВИЧ-протеазы, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т.д.). Риск развития миопатии также повышается при совместном применении с гемфиброзилом и другими производными фиброевой кислоты, эритромицином, ниацином и эзетимибом, телапревиром и комбинацией типранавир/ритонавир. По возможности следует назначить альтернативную терапию, не включающую данные препараты.

Сообщалось об очень редких случаях иммуноопосредованной некротизирующей миопатии во время лечения или после прекращении приема некоторых статинов. Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия характеризуется клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения концентрации КФК в сыворотке крови, сохраняющейся несмотря на прекращение терапии статинами.

В случае необходимости совместного использования данных препаратов и препарата Липертанс®, необходимо учитывать отношение ожидаемой пользы к возможному риску. Пациентам, принимающим препараты, увеличивающие плазменные концентрации аторвастатина, необходимо назначать более низкую максимальную дозу аторвастатина, поэтому следует рассмотреть вопрос о снижении дозы с применением отдельных компонентов. В случае применения мощных ингибиторов CYP3A4 необходимо назначить более низкую начальную дозу аторвастатина и обеспечить мониторинг клинического состояния пациента (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Одновременный прием аторвастатина и фузидовой кислоты не рекомендуется, поэтому следует рассмотреть вопрос о временном прекращении терапии аторвастатином при необходимости приема фузидовой кислоты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Интерстициальное заболевание легких

В единичных случаях при длительном приеме некоторых статинов сообщалось о развитии у пациентов интерстициальной болезни легких (см. раздел «Побочное действие»). Характерными симптомами являются одышка, сухой кашель и ухудшение общего

состояния пациента (утомляемость, снижение массы тела и лихорадка). Терапия препаратом Липертанс® у пациента с подозрением на интерстициальную болезнь легких должна быть прекращена.

Сахарный диабет

Имеются данные о том, что статины увеличивают уровень глюкозы в крови и у некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета могут вызывать гипергликемию, при которой формально требуется проведение терапии диабета. Однако снижение статинами сосудистого риска перевешивает данный риск, поэтому он не должен быть поводом для прекращения терапии препаратом Липертанс®. Пациентам, находящимся в группе риска (уровень глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия), должен проводиться клинический и биохимический контроль в период терапии препаратом Липертанс®.

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

Сердечная недостаточность

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

Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ, такие как периндоприл, могут вызывать резкое снижение АД. Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов с неосложненным течением артериальной гипертензии. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Побочное действие»). Симптоматическая гипотензия может наблюдаться у пациентов с

клиническими проявлениями сердечной недостаточности, как с наличием, так и без почечной недостаточности. Этот риск более вероятен у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности как реакция на прием петлевых диуретиков, гипонатриемию или функциональную почечную недостаточность. Пациенты с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии должны находиться под тщательным медицинским наблюдением в начале терапии и при титрации дозы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»). Подобный подход применяется и у пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное падение АД может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациент должен быть переведен в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами. При необходимости следует ввести внутривенно 0,9 % раствор натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено.

У некоторых пациентов с ХСН и нормальным или сниженным АД периндоприл может вызывать дополнительное снижение АД. Этот эффект предсказуем и обычно не требует прекращения терапии. При развитии симптомов гипотензии может потребоваться уменьшение дозы препарата Липертанс® или отмена препарата.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

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

Трансплантация почки

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

Реноваскулярная гипертензия

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

Почечная недостаточность

Липертанс® разрешен к применению у пациентов с клиренсом креатинина ≥ 60 мл/мин и не рекомендован пациентам с клиренсом креатинина < 60 мл/мин (от умеренной до тяжелой почечной недостаточности). Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

У пациентов с почечной недостаточностью должен проводиться регулярный контроль концентрации креатинина и калия в сыворотке крови в соответствии с обычной медицинской практикой (см. раздел «Побочное действие»).

Артериальная гипотензия, которая иногда развивается в начале приема ингибиторов АПФ (к которым относится периндоприл) у пациентов с симптоматической ХСН, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. Возможно развитие острой почечной недостаточности, как правило, обратимой. У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки (особенно при наличии почечной недостаточности) на фоне терапии ингибиторами АПФ возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно проходящее при отмене терапии. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов.

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

Коррекции дозы амлодипина у пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не зависят от степени почечной недостаточности. Амлодипин не выводится при диализе.

Действие комбинированного препарата Липертанс® у пациентов с почечной недостаточностью специально не изучалось. Следует ориентироваться на рекомендованные дозы отдельных его компонентов.

Гемодиализ

У пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных мембран, были отмечены случаи развития анафилактоидных реакций на фоне терапии ингибиторами

АПФ. Таким пациентам следует назначать антигипертензивный препарат другого класса или использовать диализную мембрану другого типа.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, в редких случаях и в любом периоде терапии может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, верхних и нижних конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел «Побочное действие»). В таких случаях прием препарата Липертанс® должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до полного исчезновения симптомов. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя в качестве симптоматической терапии могут применяться антигистаминные средства. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, что требует неотложной терапии, например, подкожного введения эпинефрина (адреналина) и/или обеспечения проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов с отеком Квинке в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препаратов это группы (см. раздел «Противопоказания»).

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Одновременный прием периндоприла с комбинацией сакубитрил + валсартан противопоказан, так как повышен риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Противопоказания»). Применение комбинации сакубитрил + валсартан возможно не раньше, чем через 36 часов после приема периндоприла. Применение периндоприла возможно не раньше, чем через 36 часов после приема комбинации сакубитрил + валсартан (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При одновременном приеме ингибиторов АПФ с другими ингибиторами

энкефалиназы (например, рацекадотрилом) может быть повышен риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). У пациентов, получающих периндоприл, перед началом лечения ингибиторами энкефалиназы (например, рацекадотрилом) необходимо провести тщательную оценку соотношения риск/польза.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

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

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

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

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

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

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

Этнические различия

У пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок по сравнению с другими расами. Липертанс®, содержащий ингибитор АПФ периндоприл, может быть менее эффективным в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы.

Данный эффект, возможно, связан с преобладанием низкорениновых состояний у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Кашель

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

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

У пациентов, которым проводится хирургическое вмешательство с применением общей анестезии или назначаются препараты для анестезии, способные вызывать гипотензию, препарат Липертанс® может блокировать образование ангиотензина II на фоне компенсаторного высвобождения ренина. Прием препарата Липертанс® необходимо прекратить за сутки до хирургического вмешательства. При развитии артериальной гипотензии по указанному механизму следует поддерживать АД путем восполнения ОЦК.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе, и периндоприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), пищевых добавок/препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в крови (например, гепарин, ко-тримоксазол, так же известный как комбинация триметоприм+сульфаметоксазол). Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием препарата Липертанс® и указанных выше препаратов/веществ, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Препараты лития

Одновременное применение препарата Липертанс® и препаратов лития не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность). Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

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

Первичный гиперальдостеронизм

Пациентам с первичным гиперальдостеронизмом главным образом не рекомендуется применение антигипертензивных препаратов, действие которых обусловлено ингибированием ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому прием препарата не рекомендован.

Вспомогательные вещества

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

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

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

Амлодипин может оказывать небольшое или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами, так как при возникновении у пациента головокружения, головной боли, утомляемости или тошноты может нарушаться скорость реакций.

Периндоприл не оказывает непосредственного влияния на способность к управлению транспортными средствами и механизмами, однако могут наблюдаться индивидуальные

реакции, связанные со снижением АД, особенно в начале терапии или при комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

В период лечения, особенно в начале терапии препаратом Липертанс®, необходимо соблюдать осторожность, так как возможно ухудшение способности к управлению транспортными средствами и занятиям потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг+10 мг+5 мг, 5 мг+20 мг+5 мг, 5 мг+20 мг+10 мг, 10 мг+20 мг+10 мг, 10 мг+40 мг+10 мг.

Дозировка 5 мг+10 мг+5 мг:

По 29 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором из полиэтилена низкой плотности и пробкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей 2 г силикагеля. По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров: По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором из полиэтилена низкой плотности и пробкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей 2 г силикагеля. По 3 флакона с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Дозировки 5 мг+20 мг+5 мг, 5 мг+20 мг+10 мг, 10 мг+20 мг+10 мг:

По 29 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором из полиэтилена низкой плотности и пробкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей 3 г силикагеля. По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров: По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором из полиэтилена низкой плотности и пробкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей 3 г силикагеля. По 3 флакона с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Дозировка 10 мг+40 мг+10 мг:

По 29 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором из полиэтилена низкой плотности и пробкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей 4 г силикагеля. По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров: По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором из полиэтилена низкой плотности и пробкой из полиэтилена низкой плотности,

содержащей 4 г силикагеля. По 3 флакона с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

«Лаборатории Сервье»,

50, ул. Карно, 92284 Сюрен Седекс, Франция.

Производитель

«Лаборатории Сервье Индастри», Франция

905, шоссе Саран, 45520 Жиди, Франция.

По всем вопросам обращаться в Представительство АО «Лаборатории Сервье»

125047, Россия, г. Москва, ул. Лесная, д.7

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

Старший специалист по регистрации
лекарственных средств Мороз Е.С.