

## ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

### 1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Липертанс, 5 мг+10 мг+5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Липертанс, 5 мг+20 мг+5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Липертанс, 5 мг+20 мг+10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Липертанс, 10 мг+20 мг+10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Липертанс, 10 мг+40 мг+10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

### 2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

Әсер етуші заттар: амлодипин+аторвастатин+периндоприл

Липертанс, 5 мг+10 мг+5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Әр таблетканың құрамында 5 мг амлодипин (6,935 мг амлодипин безилаты түрінде), 10 мг аторвастатин (10,82 мг кальций тригидраты аторвастатині түрінде) және 5 мг периндоприл аргинині бар.

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар: 27,46 мг лактоза моногидраты (4.4. бөлімін қараңыз).

Липертанс, 5 мг+20 мг+5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Әр таблетканың құрамында 5 мг амлодипин (6,935 мг амлодипин безилаты түрінде), 20 мг аторвастатин (21,64 мг кальций тригидраты аторвастатині түрінде) және 5 мг периндоприл аргинині бар.

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар: 54,92 мг лактоза моногидраты (4.4. бөлімін қараңыз).

Липертанс, 5 мг+20 мг+10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Әр таблетканың құрамында 5 мг амлодипин (6,935 мг амлодипин безилаты түрінде), 20 мг аторвастатин (21,64 мг кальций тригидраты аторвастатині түрінде) және 10 мг периндоприл аргинині бар.

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар: 54,92 мг лактоза моногидраты (4.4. бөлімін қараңыз).

Липертанс, 10 мг+20 мг+10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Әр таблетканың құрамында 10 мг амлодипин (13,87 мг амлодипин безилаты түрінде), 20 мг аторвастатин (21,64 мг кальций тригидраты аторвастатині түрінде) және 10 мг периндоприл аргинині бар.

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар: 54,92 мг лактоза моногидраты (4.4. бөлімін қараңыз).

Липертанс, 10 мг+40 мг+10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Әр таблетканың құрамында 10 мг амлодипин (13,87 мг амлодипин безилаты түрінде), 40 мг аторвастатин (43,28 мг кальций тригидраты аторвастатині түрінде) және 10 мг периндоприл аргинині бар.

Дәрілік препарат құрамында бар екені ескерілу керек қосымша заттар: 109,84 мг лактоза моногидраты (4.4. бөлімін қараңыз).

Қосымша заттардың толық тізбесін 6.1. бөлімінен қараңыз.

### **3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Липертанс, 5 мг+10 мг+5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Сары дөңгелек, бір жағында «1» және екінші жағында «☞» өрнектері бар үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Липертанс, 5 мг+20 мг+5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Сары дөңгелек, бір жағында «2» және екінші жағында «☞» өрнектері бар үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Липертанс, 5 мг+20 мг+10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Сары төртбұрышты, бұрыштары дөңгелектелген, бір жағында «3» және екінші жағында «☞» өрнектері бар үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Липертанс, 10 мг+20 мг+10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Сары ұзынша пішінді, бір жағында «4» және екінші жағында «☞» өрнектері бар үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

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

Сары ұзынша пішінді, бір жағында «5» және екінші жағында «☞» өрнектері бар үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

### **4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР**

#### **4.1 Қолданылуы**

Липертанс препараты ересектерде қолдануға көрсетілген.

Артериялық гипертензия төмендегілер сияқты липидтік алмасу бұзылуларынан зардап шегіп жүрген ересек пациенттерде:

- бастапқы гиперхолестеринемия, отбасылық гиперхолестеринемияны (гетерозиготалық нұсқа) қоса немесе біріктірілген (аралас) гиперхолестеринемия (Фредриксон жіктеуі бойынша, тиісінше, IIa типі және IIb типі), диетаға және дәрі-дәрмектік емес емдеудің басқа әдістеріне жеткіліксіз жауап болғанда, немесе
- гомозиготалық отбасылық гиперхолестеринемия – басқа гиполипидемиялық емдеу әдістерін толықтыру ретінде (мысалы, ТТЛП-аферез) немесе егер осындай емдеу әдістері қолжетімсіз болса.

Жүректің тұрақты ишемиялық ауруы төмендегілер сияқты липидтік алмасу бұзылуларынан зардап шегіп жүрген ересек пациенттерде:

- бастапқы гиперхолестеринемия, отбасылық гиперхолестеринемияны (гетерозиготалық нұсқа) қоса немесе біріктірілген (аралас) гиперхолестеринемия (Фредриксон жіктеуі бойынша, тиісінше, IIa типі және IIb типі), диетаға және дәрі-дәрмектік емес емдеудің басқа әдістеріне жауап жеткіліксіз болғанда, немесе
- гомозиготалық отбасылық гиперхолестеринемия – басқа гиполипидемиялық емдеу әдістерін толықтыру ретінде (мысалы, ТТЛП-аферез) немесе егер осындай емдеу әдістері қолжетімсіз болса.

Липертанс препараты тиісті дозаларда амлодипин, аторвастатин және периндоприлмен біріктірілген ем қажет болатын пациенттерде қолдануға арналған.

## **4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

### Дозалау режимі

Тәулігіне 1 рет 1 таблеткадан.

Липертанс препаратының құрамына кіретін әсер етуші заттары бар монокомпонентті дәрілік препараттардың дозаларына бұрын жүргізілген титрлеуден кейін Липертанс препаратының дозасы таңдалады. Егер препарат құрамына кіретін әсер етуші заттардың бірінің дозасын өзгерту қажет болса (мысалы, қайта диагностикаланған аурумен, пациент жай-күйінің өзгерісімен, артериялық гипотензия дамуымен немесе дәрілік өзара әрекеттесумен байланысты), бөлек компоненттер дозаларын әркімге жеке таңдау қажет.

*Басқа дәрілік заттармен бірге қолдану (4.4. және 4.5. бөлімдерін қараңыз)*

Липертанс дәрілік препаратымен бірге С гепатитін емдеуге арналған гразопревир + элбасвир вирусқа қарсы препараттарын немесе цитомегаловирустық инфекция профилактикасына арналған летермовирді қабылдап жүрген пациенттерде Липертанс препаратындағы аторвастатин дозасы 20 мг/тәуліктен аспауы тиіс.

Липертанс дәрілік препаратын циклоспоринмен бірге қолдану ұсынылмайды.

Циклоспорин, теллапревир немесе типранавир/ритонавир біріктірілімі сияқты басқа дәрілік заттармен бірге қолдану қажет болса, аторвастатин дозасы 10 мг/тәуліктен аспауы тиіс.

Адамның иммунитет тапшылығы вирусының (АИТВ) протеаза тежегіштерімен, С гепатиті вирусының протеаза тежегіштерімен (боцепревир), кларитромицин және итраконазолмен бір мезгілде қолданғанда аторвастатиннің ең төмен тиімді дозасын қолдану және сақ болу керек. Боцепревирмен бірге қолдану қажет болса, аторвастатин дозасы 40 мг/тәуліктен аспауы тиіс.

#### *Симптоматикалық артериялық гипотензия*

Артериялық гипотензия симптомдарының дамуында Липертанс препаратының дозасын азайту немесе тоқтату қажет болуы мүмкін.

#### Пациенттердің ерекше топтары

##### *Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер (4.4. бөлімін қараңыз)*

Препаратты креатинин клиренсі (КК)  $\geq 60$  мл/мин пациенттерге тағайындауға болады, ал бүйрек функциясының орташа және ауыр бұзылуы бар (КК  $< 60$  мл/мин) пациенттерде қолдануға сай келмейді. Осындай пациенттерге әрқайсысы бөлек компоненттердің дозаларын әркімге жеке таңдауға кеңес беріледі.

##### *Егде жастағы пациенттер (4.4. және 5.2. бөлімдерін қараңыз)*

Егде жастағы пациенттерді препаратпен емдеу бүйрек функциясына сәйкес жүргізіледі.

##### *Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер (4.3., 4.4. және 5.2. бөлімдерін қараңыз)*

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге препарат сақтықпен тағайындалу керек. Препарат белсенді фазадағы бауыр ауруы бар пациенттерге қарсы көрсетілімді.

#### Балалар

Осы жас тобындағы пациенттерде препаратты қолдану тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы деректердің болмауына орай, препаратты балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге тағайындауға болмайды.

#### Қолдану тәсілі

Тәулігіне 1 рет таңертең ас ішу алдында ішке 1 таблеткадан.

#### **4.3. Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- Эсер етуші заттарға, ангиотензин өзгертуші ферменттің (АӨФ) басқа тежегіштеріне немесе дигидропиридиннің басқа туындыларына немесе басқа статиндерге немесе 6.1. бөлімінде тізбеленген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық.

- Белсенді фазадағы бауыр ауруы немесе қалыптың жоғарғы шегімен салыстырғанда, қан плазмасындағы «бауыр» трансаминазалар деңгейінің 3 еседен артық тұрақты түрде түсініксіз жоғарылауы.
- Жүктілік және бала емізу кезеңі, талапқа сай контрацепция әдістерін пайдаланбайтын бала тууға қабілетті әйелдерде қолдану (4.6. бөлімін қараңыз).
- С гепатитін емдеуге арналған вирусқа қарсы глекапревир+пибрентасвир препараттарымен бірге қолдану.
- Ауыр артериялық гипотензия.
- Шок (кардиогенді түрін қоса).
- Сол жақ қарыншадан шығару жолының обструкциясы (мысалы, гипертрофиялық обструкциялық кардиомиопатия және ауыр қолқа стенозы).
- Жедел миокард инфарктісінен кейінгі гемодинамикалық тұрақсыз жүрек жеткіліксіздігі.
- Анамнездегі осының алдында АӨФ тежегіштерімен емдеуге байланысты ангионевроздық ісіну (Квинке ісінуі).
- Тұқым қуалайтын немесе идиопатиялық ангионевроздық ісіну.
- Қант диабеті немесе бүйрек функциясының бұзылуы (шумақтық сүзілу жылдамдығы (ШСЖ) < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> дене беткейі ауданына) бар пациенттерде құрамында алискирен бар препараттармен бірге қолдану (4.5. және 5.1. бөлімдерін қараңыз).
- Диабеттік нефропатия бар пациенттерде ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен (АРА II) бірге қолдану (4.4. бөлімін қараңыз).
- Фузид қышқылымен бірге қолдану (4.5. бөлімін қараңыз).
- Валсартан + сакубитрил біріктірілімімен бірге қолдану. Валсартан + сакубитрил біріктірілімінің соңғы дозасын қабылдаудан кейін 36 сағат өткен соң барып Липертанс препаратын қолдануға болады (4.4. және 4.5. бөлімдерін қараңыз).
- Теріс зарядталған беткеймен жанасқан кейбір жарғақшаларды пайдаланумен экстракорпоральді емдеу әдістері (4.5. бөлімін қараңыз).
- Бүйрек артериясының елеулі екі жақты стенозы немесе жалғыз бүйрек артериясының стенозы (4.4. бөлімін қараңыз).

#### **4.4. Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары**

##### Сақтықпен

Өкпенің интерстициальді ауруы, қант диабеті, жүректің созылмалы жеткіліксіздігі (ЖСЖ), артериялық гипотензия, қолқа стенозы/митральді стеноз/гипертрофиялық обструкциялық кардиомиопатия, бүйрек жеткіліксіздігі, дәнекер тіннің жүйелі аурулары

(оның ішінде, жүйелі қызыл жегі, склеродермия), иммунодепрессанттармен, аллопуринолмен, прокаинамидпен ем (нейтропения, агранулоцитоз даму қаупі), жоғары ағынды жарғақшалар пайдаланумен гемодиализ жүргізу, жоғары сезімталдық/ангионевроздық ісіну, ТТЛП аферезі мен десенсибилизация кезіндегі анафилаксиялық реакция, нейтропения, қара нәсілді пациенттерде қолдану, хирургиялық араласу/жалпы анестезия, гиперкалиемиа, литий, калий препараттарын, калий жинақтаушы диуретиктерді, құрамында калий бар ас тұзын алмастырғыштарды бір мезгілде қолдану, ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесін (РААЖ) қосарлы бөгеу, бауыр жеткіліксіздігі, шамадан тыс алкоголь тұтынатын және/немесе бауыр ауруынан (анамнездегі) зардап шегіп жүрген пациенттерде қолдану, рабдомиолизді дамытатын қауіп факторлары бар пациенттерде қолдану, СҮРЗА4 изоферментінің тежегіштерімен немесе индукторларымен бір мезгілде қолдану, егде жас, жедел миокард инфарктісі (және одан кейінгі 1 ай ішіндегі кезең), тұрақсыз стенокардия, синустық түйін әлсіздігінің синдромы.

**Амлодипин, аторвастатин және периндоприлге қатысты айрықша нұсқаулар Липертанс препаратына да қатысты болады.**

#### Бауыр функциясының бұзылуы

Липертанс препаратының құрамында аторвастатин болуына байланысты, бауыр функциясының көрсеткіштерін мезгіл-мезгіл бақылап отыру қажет. Бауыр функциясының бұзылуын көрсететін симптомдар немесе белгілер пайда болғанда пациенттерге функционалдық бауыр сынамаларын өткізу керек. Трансаминазалар белсенділігінің жоғарылауында оларды белсенділігінің қалыпқа түсуіне дейін бақылап отыру қажет. Трансаминазалар белсенділігі қалыптың жоғарғы шегінен (ҚЖШ) 3 есе артық жоғарылаған жағдайда препараттың жекелеген компоненттерін пайдаланумен аторвастатин дозасын төмендету немесе препаратты тоқтату ұсынылады (4.8. бөлімін қараңыз). Липертанс елеулі мөлшерде алкоголь тұтынатын және/немесе анамнезінде бауыр ауруы бар пациенттерде сақтықпен қолданылу керек.

Сирек жағдайларда АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында кейде өліммен аяқталатын фульминантты бауыр некрозына ұласатын холестаздық сарғаюдың даму синдромы байқалды. Осы синдромның даму механизмі түсініксіз. Препаратты қабылдау аясында сарғаю пайда болғанда немесе «бауыр» ферменттері белсенділігінің елеулі жоғарылауында Липертанс препаратын қабылдауды тоқтату керек, пациент тиісті медициналық қадағалауда болуы тиіс (4.8. бөлімін қараңыз).

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде амлодипиннің жартылай шығарылу кезеңі ( $T_{1/2}$ ) және «концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданы (AUC) ұлғаяды.

Препаратты дозалау жөніндегі нұсқаулар белгіленбеген. Бауыр жеткіліксіздігі ауыр пациенттерге клиникалық жай-күйін мұқият мониторингтеуді қамтамасыз ету қажет.

Аторвастатин, амлодипин және периндоприл әсерін ескере отырып, Липертанс белсенді фазадағы бауыр аурулары немесе трансаминазалар белсенділігінің қалыптың жоғарғы шегімен (ҚЖШ) салыстырмалы 3 есе артық тұрақты күйде түсініксіз жоғарылауы бар пациенттерге қарсы көрсетілімді. Анамнезінде бауыр ауруы бар пациенттерге және шамадан тыс мөлшерде алкоголь тұтынатын пациенттерге препарат сақтықпен тағайындалу керек. Дозаны өзгерту қажет болса, әр компонент дозасын бөлек-бөлек титрлеу керек.

#### Гипертониялық криз

Липертанс препаратын гипертониялық кризді басу үшін қолдануға болмайды. Гипертониялық криз кезіндегі амлодипин тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған.

#### Қаңқа бұлшықеттеріне әсері

Аторвастатин қолдану, ГМГ-КоА-редуктазаның басқа да тежегіштері сияқты, сирек жағдайларда миалгия, миозит және рабдомиолиз (креатинфосфокиназа (КФК) белсенділігінің едәуір (қалыптың жоғарғы шегімен салыстырмалы 10 еседен артық) жоғарылауымен, бүйрек жеткіліксіздігіне әкелуі мүмкін миоглобинемия және миоглобинуриямен сипатталатын өмірге қатері зор жай-күй) пішінінде болуы мүмкін миопатияны туындатады.

Кейбір статиндермен емдеу кезінде немесе одан кейін иммунитет арқылы некроздайтын миопатияның (ИАНМ) өте сирек жағдайлары хабарланды. ИАНМ статиндермен ем тоқтатылуына қарамастан сақталатын проксимальді бұлшықеттердің тұрақты әлсіздігі және қан сарысуындағы КФК белсенділігінің жоғарылауы түріндегі клиникалық көріністермен, ГМГ-КоА-редуктазаға антиденелер болуымен және иммунодепрессанттарды қолдану кезінде жай-күйдің жақсаруымен сипатталады.

*КФК белсенділігін өлшеу:*

КФК белсенділігін қарқынды дене жүктемелерінен кейін немесе КФК жоғарылауының басқа ықтималды себебі болса, өлшеуге болмайды, өйткені бұл нәтижелердің түсіндірілуін қиындатады. Егер бастапқы КФК белсенділігі қалып шегінен едәуір артық (қалыптың жоғарғы шегінен 5 еседен көп) болса, нәтижелерді растау үшін талдауды 5-7 күн өткен соң қайталау керек.

*Емдеу басталуына дейін:*

Аторвастатин рабдомиолиз дамуына бейімдейтін факторлар бар пациенттерге сақтықпен тағайындалуы тиіс.

Келесі жағдайларда статиндермен ем басталғанша КФК белсенділігін анықтау керек:

- бүйрек функциясының бұзылуы,
- гипотиреоз,
- пациент анамнезіндегі немесе отбасылық анамнезіндегі тұқым қуалайтын бұлшықет бұзылулары,
- пациент анамнезіндегі немесе отбасылық анамнезіндегі тұқым қуалайтын бұлшықет бұзылулары;
- анамнездегі статиндер немесе фибраттар қолдану аясындағы бұлшықеттік уыттану көрінісі,
- анамнездегі бауыр ауруы және/немесе шамадан тыс мөлшерде алкоголь тұтыну,
- 70 жастан асқан пациенттерде оларда рабдомиолиз дамуына бейімдейтін басқа факторлардың болуын есепке алып, КФК анықтау қажеттілігін қарастыру керек,
- басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесу (4.5. бөлімін қараңыз) және пациенттердің ерекше топтарында қолдану (5.2. бөлімін қараңыз) сияқты, қан плазмасында аторвастатин концентрациясы жоғарылауы мүмкін оқиғалар.

Осындай жағдайларда қауіп/пайда арақатынасын бағалау және пациенттің жай-күйіне медициналық қадағалау жүргізген жөн.

Егер КФК бастапқы белсенділігі қалыптың жоғарғы шегінен 5 еседен көп асып кетсе, емді бастауға болмайды.

*Емдеу кезінде:*

- Пациенттерді, әсіресе, дімкәстанумен немесе қызбамен қосылған бұлшықет ауыруларының, бұлшықет әлсіздігі немесе түйілуінің пайда болуы туралы кідіріссіз дәрігерге мәлімдеу қажеттілігінен хабардар етуге кеңес беріледі.
- Егер осындай симптомдар Липертанс препаратымен емдеу үдерісінде туындаса, КФК белсенділігін анықтау керек. Егер КФК белсенділігі ҚЖШ-нен 5 еседен көп асып кетсе, емдеуді тоқтату керек.
- Егер бұлшықет симптомдары күрт білінсе және күнделікті жайсыздық тудырса, тіпті егер КФК белсенділігі ҚЖШ қатысты, көп дегенде, 5 есе жоғарылаған жағдайда да, емдеуді тоқтату керек.
- Симптомдар басылған және КФК белсенділігі қалыпқа түскен жағдайда, аторвастатин немесе басқа статинді ең аз дозада қайталап және мұқият қадағалаумен тағайындау мәселесін қарастыруға болады.
- Липертанс препаратын қабылдау, егер КФК белсенділігі ҚЖШ-дан 10 еседен көп асып кеткен немесе рабдомиолиз диагностикаланған немесе күмән тудырған жағдайда дереу тоқтатылуы тиіс.

*Басқа дәрілік заттармен бірге қолдану:*

Липертанс препаратын СҮРЗА4 қуатты тежегіштері немесе тасымалдаушы ақуыздар (циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, летермовир және АИТВ-протеаза тежегіштері, ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир және т.б. қоса) сияқты аторвастатиннің плазмалық концентрацияларын арттыратын дәрілік препараттармен бірге қолдану кезінде рабдомиолиздің даму қаупі артады. Гемфиброзилмен және фиброй қышқылының басқа туындыларымен, С вирустық гепатитін (СВГ) емдеуге арналған вирусқа қарсы препараттармен (боцепревир, телапревир, гразопревир+элбасвир, ледипасвир+софосбувир), эритромицин, ниацин немесе эзетимибпен бірге қолдану кезінде де миопатияның даму қаупі де артады. Мүмкіндігінше, осы препараттар қосылмайтын баламалы ем тағайындау керек.

Аталған препараттар мен Липертанс препаратын бірге қолдану қажет болған жағдайда күтілетін пайдасының болжамды қауіпке қатынасын ескеру қажет. Аторвастатиннің плазмалық концентрацияларын арттыратын препараттарды қабылдап жүрген пациенттерге аторвастатиннің төменірек ең жоғары дозасын тағайындау қажет, сондықтан жекелеген компоненттерін қолданумен дозаны төмендету мәселесін қарастыру керек. СҮРЗА4 қуатты тежегіштерін қолданған жағдайда аторвастатиннің төменірек бастапқы дозасын тағайындау және пациенттің клиникалық жай-күйін мониторингтеуді қамтамасыз ету қажет (4.5. бөлімін қараңыз).

Липертанс дәрілік препаратының құрамында аторвастатин болуына орай, оны фузид қышқылының жүйелі препараттарымен бірге және фузид қышқылымен емдеуді тоқтатудан кейін 7 күн бойы тағайындауға болмайды. Фузид қышқылын бірге қолдану қажет болатын пациенттерде фузид қышқылымен бүкіл емдеу кезеңі бойына статиндермен емдеуді тоқтату керек. Фузидий қышқылын статиндермен біріктіріп қабылдаған пациенттерде рабдомиолиз туралы (өліммен аяқталған жекелеген жағдайларды қоса) хабарланды (4.5. бөлімін қараңыз).

Пациентке бұлшықеттің әлсіреу, ауыру немесе ауырсыну симптомдары пайда болғанда дереу дәрігерге қаралуға кеңес беру керек. Статиндермен емді фузид қышқылының соңғы дозасын қабылдаудан кейін жеті күннен соң жаңғыртуға болады.

Фузид қышқылын, мысалы, ауыр инфекцияларды емдеу үшін ұзақ уақыт жүйелі қолдану қажет болатын айрықша жағдайларда тек әркімге жеке және мұқият медициналық қадағалаумен Липертанс дәрілік препараты мен фузид қышқылын бірге қолдану қажеттілігін қарастыру керек.

Миастения гравис, көз миастениясы

ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерінің (статиндер) бірнеше жағдайларда бұрын болған жайылған гравис миастениясын немесе көз миастениясын өршітетіні немесе *de novo* дамуын тудыратыны хабарланды (4.8. бөлімін қараңыз). Миастения симптомдары туындаған немесе айқындылығы күшейген жағдайда Липертанс препаратын қабылдауды тоқтату керек. Дәл сол статинді қайталап қабылдағанда және ГМГ-КоА-редуктазаның басқа тежегішін қолдану кезінде миастения қайталанулары да мәлімделді.

#### Өкпенің интерстициальді ауруы

Бірлі-жарым жағдайларда кейбір статиндерді ұзақ уақыт қабылдау кезінде пациенттерде өкпенің интерстициальді ауруының дамуы хабарланды (4.8. бөлімін қараңыз). Сипаттас симптомдары енгігу, құрғақ жөтел және пациенттің жалпы жай-күйінің нашарлауы (қажу, дене салмағының төмендеуі және қызба) болып табылады. Өкпенің интерстициальді ауруына күмән тудыратын пациентте Липертанс препаратымен ем тоқтатылуы тиіс.

#### Қант диабеті

Статиндердің қандағы глюкоза концентрациясын арттыратыны және қант диабетінің даму қаупі жоғары кейбір пациенттерде қант диабетіне ем жүргізу бейресми талап етілетін гипергликемияны тудыруы мүмкін екені туралы деректер бар. Алайда, статиндермен ем аясында жүрек-қантaмырлық қауіптің төмендеуі аталған қауіптен артық болады, сондықтан ол Липертанс препаратымен емді тоқтатуға себеп болмауы тиіс. Қауіп тобында болатын пациенттерге (аш қарындағы глюкоза концентрациясы 5,6-дан 6,9 ммоль/л дейін, дене салмағы индексі  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, триглицеридтердің жоғары концентрациясы, гипертензия) Липертанс препаратымен ем кезеңінде клиникалық және биохимиялық бақылау жүргізілуі тиіс.

Препарат ішуге арналған гипогликемиялық дәрілер немесе инсулин қабылдап жүрген қант диабеті бар пациенттерге тағайындалғанда құрамында АӨФ тежегіштері бар препараттармен, оның ішінде Липертанс препаратымен емдеудің алғашқы айы ішінде қандағы глюкоза концентрациясын мұқият бақылап отыру қажет (4.5 бөлімін қараңыз).

#### Жүрек жеткіліксіздігі

Жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерді емдеуді сақтықпен жүргізу керек. Зерттеуде NYHA жіктеуі бойынша III және IV функционалдық класына жататын ЖСЖ бар пациенттерде амлодипинді қолдану кезінде өкпе ісінуінің даму жиілігі, плацебо тобына карағанда, амлодипин тобында жоғары болды (5.1. бөлімін қараңыз). ЖСЖ бар пациенттерде, амлодипинді қоса, «баяу» кальций өзекшелерінің блокаторларын жүрек-қантaмыр жүйесі тарапынан жағымсыз реакциялардың дамуы және өлімге ұшырау қаупінің болжамды артуымен байланысты сақтықпен қолдану қажет.

#### Артериялық гипотензия

Периндоприл сияқты, АӨФ тежегіштері артериялық қысымның (АҚ) күрт төмендеуін туғызуы мүмкін. Артериялық гипертензия ағымы асқынбаған пациенттерде симптоматикалық артериялық гипотензия сирек дамиды. АҚ шектен тыс төмендеу қаупі айналымдағы қан көлемі (АҚК) төмендеген пациенттерде жоғары, бұл диуретиктермен ем аясында, қатаң тұзсыз диетаны ұстану, гемодиализ, диарея және құсу кезінде, сондай-ақ жоғары ренин белсенділігімен артериялық гипертензияның ауыр дәрежесіндегі пациенттерде білінуі мүмкін (4.5. және 4.8. бөлімдерін қараңыз). Бүйрек жеткіліксіздігінің болуымен де, болмауымен де симптоматикалық жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде симптоматикалық артериялық гипотензияны байқауға болады. Бұл қауіп жүрек жеткіліксіздігінің ауыр дәрежесіндегі пациенттерде ілмекті диуретиктер қабылдауға, гипонатриемияға немесе функционалдық бүйрек жеткіліксіздігіне реакция ретінде жоғары. Симптоматикалық артериялық гипотензияның даму қаупі жоғары пациенттер емдеудің басында және дозасын титрлеу кезінде мұқият медициналық қадағалауда болуы тиіс (4.8. бөлімін қараңыз). Осыған ұқсас тәсіл АҚ шектен тыс түсіп кетуі миокард инфарктісіне немесе ми қан айналымының бұзылуына әкелуі мүмкін жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) немесе цереброваскулярлық аурулары бар пациенттерде де қолданылады.

Артериялық гипотензия дамыған жағдайда пациент аяғын сәл көтеріп, шалқасынан «жатқан» қалыпқа көшірілуі тиіс. Қажет болса, натрий хлоридінің 0,9% ерітіндісін вена ішіне енгізу керек. Өтпелі артериялық гипотензия препаратты одан әрі қабылдауға кедергі болмайды. АҚК және АҚ қалпына келтірілгеннен кейін емдеуді жалғастыруға болады.

ЖСЖ және қалыпты немесе төмендеген АҚ бар кейбір пациенттерде периндоприл АҚ қосымша төмендеуін тудыруы мүмкін. Осы әсері болжамды және әдетте емді тоқтатуды талап етпейді. Егер артериялық гипотензия симптоматикалық сипат алса, Липертанс препаратының дозасын азайту немесе препаратты тоқтату қажет болуы мүмкін.

#### Митральді стеноз/қолқа стенозы/гипертрофиялық обструкциялық кардиомиопатия

Липертанс препараты, периндоприлді қоса, құрамында АӨФ тежегіштері бар басқа да препараттар сияқты, митральді стенозы немесе жоғары дәрежеге жетпеген айқын қолқа стенозы бар пациенттерге абайлап тағайындалуы тиіс. Сол жақ қарыншадан шығу жолының ауыр дәрежедегі обструкциясы бар пациенттерге Липертанс қарсы көрсетілімді (4.3. бөлімін қараңыз).

#### Бүйрек трансплантациясы

Таяуда жасалған бүйрек трансплантациясынан кейінгі пациенттерде периндоприл аргининін қолдану тәжірибесі жоқ.

#### Реноваскулярлы гипертензия

Бүйрек артерияларының екі жақты стенозы немесе жұмыс істейтін жалғыз бүйрек артериясының стенозы бар пациенттерде АӨФ тежегіштерімен ем аясында артериялық гипотензия мен бүйрек жеткіліксіздігінің даму қаупі артады (4.3. бөлімін қараңыз). Диуретиктер қабылдау қосымша қауіп факторы болуы мүмкін. Бүйрек функциясының нашарлауын тіпті бүйрек артериясының бір жақты стенозы бар пациенттерде де қан сарысуындағы креатинин концентрациясының мардымсыз өзгеруі кезінде-ақ байқауға болады.

#### Бүйрек функциясының бұзылуы

Липертанс креатинин клиренсі  $\geq 60$  мл/мин пациенттерде қолдануға рұқсат етілген және креатинин клиренсі  $< 60$  мл/мин (бүйрек функциясының орташадан ауыр бұзылуына дейінгі) пациенттерге сай келмейді. Осындай пациенттерге әрқайсысы бөлек компоненттер дозаларын әркімде жеке таңдауға кеңес беріледі.

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде қан сарысуындағы калий және креатинин концентрацияларын жүйелі бақылау дағдылы медициналық практиканың бір бөлігі болып табылады (4.8. бөлімін қараңыз).

Симптоматикалық ЖСЖ бар пациенттерде кейде АӨФ тежегіштерін (периндоприл де осы қатарға жатады) қабылдаудың басында дамиды артериялық гипотензия бүйрек функциясының одан әрі нашарлауына әкелуі мүмкін. Әдетте, қайтымды бүйректің жедел жеткіліксіздігі дамуы мүмкін.

Бүйрек артериясының екі жақты стенозы немесе жалғыз бүйрек артериясының стенозы бар пациенттерде (әсіресе, бүйрек жеткіліксіздігі болса) АӨФ тежегіштерімен ем аясында, әдетте, емді тоқтатқанда басылатын қан сарысуындағы мочевино мен креатинин концентрациясы жоғарылауы мүмкін. Реноваскулярлық гипертензияның қосымша болуы осындай пациенттерде ауыр артериялық гипотензия мен бүйрек жеткіліксіздігінің жоғары даму қаупіне себеп болады.

Осының алдында бүйрек тамырлары ауруының болуы көрсетілмеген артериялық гипертензия бар кейбір пациенттерде, әсіресе, периндоприл мен диуретикті бір мезгілде қолдану кезінде қан сарысуында мочевино және креатинин концентрациясы жоғарылауы мүмкін. Аталған өзгерістер, әдетте, мардымсыз білінеді және қайтымды сипатта болады. Осы бұзылулардың даму ықтималдығы бастапқы бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде жоғары. Осындай жағдайларда Липертанс препаратын және/немесе диуретикті тоқтату немесе дозасын азайту қажет болуы мүмкін.

Амлодипинді бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде әдеттегі дозаларда қолдануға болады. Қан плазмасында амлодипин концентрациясының өзгерістері бүйрек

жеткіліксіздігінің дәрежесіне байланысты емес. Амлодипин диализ кезінде шығарылмайды.

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде біріктірілген Липертанс препаратының әсері арнайы зерттелмеген. Липертанс препаратының дозасы жекелеген компоненттерінің ұсынылатын дозаларына сәйкес болуы тиіс.

#### Гемодиализ

Жоғары ағынды жарғақшалар пайдаланылатын гемодиализде жүрген пациенттерде АӨФ тежегіштерімен ем аясында анафилактоидты реакциялар дамыған жағдайлар болды. Осындай пациенттерге басқа кластың гипертензияға қарсы препаратын тағайындау немесе басқа типті диализдік жарғақшаны пайдалану керек.

#### Жоғары сезімталдық/ангионевроздық ісіну

АӨФ тежегіштерін, оның ішінде периндоприлді қабылдағанда сирек жағдайларда және емнің кез келген кезеңінде бет, аяқ және қол, ерін, шырышты қабықтар, тіл, дауыс саңылауының және/немесе көмейдің ангионевроздық ісінуінің дамуын байқауға болады (4.8. бөлімін қараңыз). Ондай жағдайларда Липертанс препаратын қабылдау дереу тоқтатылуы тиіс, ал пациент симптомдары толық басылғанша қадағалануы тиіс. Егер ісіну тек бет пен ерінді жайласа, оның көріністері симптоматикалық ем ретінде антигистаминдік дәрілерді қолдануға болса да, әдетте, өз бетінше басылады. Көмей ісінуімен қатар жүретін ангионевроздық ісіну өліммен аяқталуға алып келуі мүмкін. Тіл, дауыс саңылауы немесе көмей ісінуі тыныс жолдарының обструкциясына әкелуі мүмкін, бұл шұғыл емді, мысалы, адреналинді тері астына енгізуді және/немесе тыныс жолдарының өткізгіштігін қамтамасыз етуді талап етеді. Пациент симптомдар толық және түпкілікті басылғанша медициналық қадағалауда болуы тиіс.

АӨФ тежегіштерін қабылдаумен байланыссыз анамнезінде Квинке ісінуі бар пациенттерде Липертанс препаратын қабылдау кезінде оның даму қаупі жоғары болуы мүмкін (4.3. бөлімін қараңыз). Сирек жағдайларда АӨФ тежегіштерімен ем аясында ішектің ангионевроздық ісінуі дамыды. Осы орайда пациенттерде кейбір жағдайларда оның алдындағы беттің ангионевроздық ісінуінсіз және қалыпты С-1 эстераза концентрациясында оқшау симптом ретінде немесе жүрек айнумен және құсумен біріккен іштің ауыруы білінді. Диагноз құрсақ қуысының компьютерлік томографиясы, ультрадыбыстық зерттеу көмегімен немесе хирургиялық араласу кезінде қойылды. Симптомдар АӨФ тежегіштерін қабылдауды тоқтатудан кейін басылды. Сондықтан Липертанс қабылдап жүрген іш аумағындағы ауыруы бар пациенттерде дифференциациялық диагностика жасалғанда ішектің ангионевроздық ісінуінің даму мүмкіндігін ескеру қажет.

Периндоприлді сакубитрил + валсартанмен біріктірілімде бірге қолдану қарсы көрсетілімді, өйткені бұл ангионевроздық ісінудің даму қаупін арттырады (4.3. бөлімін қараңыз). Сакубитрил + валсартан біріктірілімін қолдану периндоприлді қабылдаудан кейін 36 сағат өткен соң барып мүмкін болады. Периндоприл қолдану валсартан + сакубитрил біріктірілімін қабылдаудан кейін 36 сағат өткен соң барып мүмкін болады (4.3. және 4.5. бөлімдерін қараңыз). АӨФ тежегіштерін неприлизиннің басқа тежегіштерімен (мысалы, рацекадотрил), mTOR тежегіштерімен (мысалы, сиролimus, эверолимус, темсиролimus) және глиптиндермен (мысалы, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) бірге қабылдағанда ангионевроздық ісінудің (тыныс алу функциясының бұзылуымен қатар жүретін немесе қатар жүрмейтін тыныс жолдарының немесе тілдің ісінуі) даму қаупі артады (4,5. бөлімін қараңыз). АӨФ тежегіштерін қабылдап жүрген пациенттерге рацекадотрил, mTOR тежегіштері және глиптиндер тағайындалғанда сақ болу керек.

#### Тығыздығы төмен липопротеиндер (ТТЛП) аферезін жасау кезіндегі анафилактоидты реакциялар

Сирек жағдайларда АӨФ тежегіштерін қабылдап жүрген пациенттерде декстран сульфаты пайдаланылатын ТТЛП аферезі емшарамсы жасалғанда өмірге қатерлі анафилактоидты реакциялар дамыды. Әр аферез сеансының алдында АӨФ тежегішін уақытша тоқтату арқылы осы реакциялардың алдын алу сәтті болды.

#### Десенсибилизация жүргізу кезіндегі анафилактоидты реакциялар

Липертанс сияқты құрамында АӨФ тежегіштері бар препараттарды қабылдап жүрген пациенттерде, мысалы, жарғақ қанатты жәндіктер уымен десенсибилизациялау емі кезінде анафилактоидты реакциялар дамуы туралы жекелеген хабарламалар бар. Десенсибилизация емшарасының басталуына дейін АӨФ тежегішін уақытша тоқтату арқылы аталған реакцияға жол бермеу сәтті жүзеге асты, бірақ емдеу кездейсоқ жаңғыртылғанда реакция қайта туындауы мүмкін.

#### Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

АӨФ тежегіштерін қабылдаған пациенттерде нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения және анемия жағдайлары мәлімделді. Бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде және басқа асқындыратын факторлар болмаса, нейтропения сирек дамиды. Препаратты иммунодепрессанттар, аллопуринол немесе прокаинамид қабылдау аясындағы дәнекер тіннің жүйелі аурулары немесе осы қауіп факторларының біріктірілімі бар пациенттерге, әсіресе, бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде сақтықпен қолдану керек.

Осы пациенттердің кейбіреуінде ауыр, бірқатар жағдайларда антибиотиктермен қарқынды емге төзімді инфекциялар туындады. Осындай пациенттерге Липертанс препараты тағайындалғанда қандағы лейкоциттер мөлшерін мезгіл-мезгіл бақылап отыруға кеңес беріледі. Пациенттер инфекциялық аурулардың кез келген белгілері (мысалы, тамақтың ауыруы, қызба) туралы дәрігерге мәлімдеуі тиіс.

#### Этностық өзгешеліктер

Қара нәсілді пациенттерде, басқа нәсілдермен салыстырғанда, ангионевроздық ісінудің даму қаупі жоғарырақ. Құрамында АӨФ тежегіші – периндоприл бар Липертанс қара нәсілді пациенттерде АҚ төмендетуге қатысты тиімділігі аз болуы мүмкін, бұл артериялық гипертензиясы бар қара нәсілді пациенттердегі төмен ренин күйінің өте жоғары таралуынан болуы мүмкін.

#### Жөтел

АӨФ тежегішімен ем аясында тыйылмайтын құрғақ жөтел туындауы мүмкін, ол препаратты тоқтатудан кейін басылады. Бұл жөтел дифференциациялық диагностикалау кезінде ескерілу керек.

#### Хирургиялық араласу/жалпы анестезия

Жалпы анестезия қолданумен хирургиялық араласу жасалатын немесе артериялық гипотензия тудыруға қабілетті анестезияға арналған препараттар тағайындалатын пациенттерде периндоприл рениннің компенсаторлық босап шығуы аясында ангиотензин II түзілуін бөгеуі мүмкін. Липертанс препаратын қабылдауды хирургиялық араласуға дейін бір тәулік бұрын тоқтату қажет. Атап көрсетілген механизм бойынша артериялық гипотензия дамыса, АҚК толықтыру жолымен АҚ қалыпқа түсіру керек.

#### Гиперкалиемия

АӨФ тежегіштерімен, оның ішінде периндоприлмен емделу кезінде пациенттерде қан сарысуында калий концентрациясының жоғарылауы байқалды, АӨФ тежегіштері, олар альдостерон босап шығуын тежейтіндіктен, гиперкалиемияны тудыруы мүмкін. Осы әсері, әдетте, бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде мардымсыз. Гиперкалиемияның қауіп факторлары бүйрек жеткіліксіздігі, бүйрек функциясының нашарлауы, 70 жастан асқан кезең, қант диабеті, кейбір қатарлас жай-күйлер (дегидратация, жүрек қызметінің жедел декомпенсациясы, метаболизмдік ацидоз), калий жинақтайтын диуретиктерді (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид сияқты), калий қосылған тағам қоспаларын/калий препараттарын немесе құрамында калий бар ас тұзын алмастырғыштарды бір мезгілде қабылдау, сондай-ақ қандағы калий мөлшерінің жоғарылауына ықпал ететін басқа препараттарды (мысалы, гепарин, сульфаметоксазол + триметоприм біріктірілімі ретінде де белгілі ко-тримоксазол), әрі әсіресе альдостерон

антагонистерін немесе ангиотензин рецепторларының блокаторларын қолдану болып табылады. Калий қосылған тағам қоспаларын/ препараттарын, калий жинақтайтын диуретиктерді, құрамында калий бар ас тұзын алмастырғыштарды, әсіресе, бүйрек функциясы төмендеген пациенттерде қолдану қанда калий мөлшерінің едәуір жоғарылауына әкелуі мүмкін. Гиперкалиемия күрделі, кейде өлімге ұшырататын жүрек ырғағының бұзылуларына әкелуі мүмкін. АӨФ тежегіштерін қабылдап жүрген пациенттерде калий жинақтайтын диуретиктер мен ангиотензин рецепторларының блокаторларын, бүйрек функциясын және қан сарысуындағы калий концентрациясын бақылай отырып, сақтықпен қолдану керек. Егер Липертанс препараты мен жоғарыда аталған препараттарды біріктіріп қолдану қажет болса, емдеу қан сарысуында калий мөлшерін жүйелі бақылау аясында абайлап жүргізілуі тиіс (4,5. бөлімін қараңыз).

#### Литий препараттары

Липертанс сияқты құрамында периндоприл бар препараттар мен литий препараттарын бірге қолдану ұсынылмайды (4.5. бөлімін қараңыз).

#### РААЖ қосарлы бөгеу

Артериялық гипотензия, гиперкалиемия және бүйрек функциясының бұзылуларын (бүйректің жедел жеткіліксіздігін қоса) туындататын қауіптің артуы туралы деректер бар. АӨФ тежегіштерін құрамында алискирен бар препараттармен бірге қолдану қант диабеті және/немесе бүйректің орташа әлде ауыр жеткіліксіздігі (ШСЖ дене беткейі ауданына 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> аз) бар пациенттерде қарсы көрсетілімді және басқа пациенттерде ұсынылмайды. АӨФ тежегіштерін ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен бір мезгілде қолдану диабеттік нефропатия бар пациенттерде қарсы көрсетілімді және басқа пациенттерде ұсынылмайды.

Егер қосарлы бөгеу абсолютті қажет болса, ол маманның қатаң бақылауымен бүйрек функциясын, қан плазмасындағы электролиттер мөлшерін және АҚ жүйелі бақылауымен орындалуы тиіс.

#### Алғашқы гиперальдостеронизм

Алғашқы гиперальдостеронизм бар пациенттер, әдетте, ренин-ангиотензин жүйесін тежеуге негізделген гипертензияға қарсы препараттарға сезімтал емес. Сондықтан, препаратты қабылдау ұсынылмайды.

#### Амлодипинге қатысты айрықша нұсқаулар

Тіс гигиенасын сақтау және стоматологта қадағалану қажет (қызылиектердің ауырсынуын, қанағыштығын және гиперплазиясын болдырмау үшін).

Егде жастағы пациенттерде  $T_{1/2}$  ұзаруы және амлодипин клиренсі төмендеуі мүмкін. Амлодипин дозаларын өзгерту қажет емес, бірақ осы санат пациенттерін өте мұқият қадағалау қажет.

«Баяу» кальций өзекшелерінің блокаторларында «тоқтату» синдромының болмауына қарамастан, амлодипинмен емдеуді тоқтатуды препарат дозасын біртіндеп азайта отырып, жүргізген дұрыс.

#### Қосымша заттар

Липертанс препаратының құрамында лактоза болуына орай, оны сирек тұқым қуалайтын лактоза жақпаушылығы, глюкоза-галактозалық мальабсорбциясы немесе толық лактазалық жеткіліксіздігі бар пациенттерге тағайындауға болмайды.

Аталған препарат құрамында бір таблеткасына 1 ммоль мөлшерінен аз (23 мг) натрий бар, яғни шын мәнінде құрамында натрий жоқ.

#### **4.5. Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері**

Клиникалық зерттеулер деректері АӨФ тежегіштерін, АРА II немесе алискиренді бір мезгілде қабылдау нәтижесінде РААЖ қосарлы бөгелісінің, РААЖ әсер ететін тек бір препарат қолданылған оқиғалармен салыстырғанда, артериялық гипотензия, гиперкалиемия және бүйрек функциясының бұзылуы (бүйректің жедел жеткіліксіздігін қоса) сияқты жағымсыз реакциялардың туындау жиілігінің артуына алып келетінін көрсетеді (4.3., 4.4. және 5.1. бөлімдерін қараңыз).

Липертанс препаратының басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесу зерттеулері жүргізілмеген. Амлодипин, аторвастатин және периндоприлге тән дәрілік өзара әрекеттесуге жүргізілген жекелеген зерттеулер деректері бар. Осы зерттеулердің нәтижелері төменде ұсынылған.

##### *Ангионевроздық ісінудің даму қаупін арттыратын дәрілік заттар*

АӨФ тежегіштерін валсартан + сакубитрил біріктірілімімен бірге қолдану қарсы көрсетілімді, өйткені бұл ангионевроздық ісінудің даму қаупін арттырады (4.3. және 4.4. бөлімдерін қараңыз). Валсартан + сакубитрил біріктірілімін қолдану периндоприлдің соңғы дозасын қабылдаудан кейін 36 сағат өткен соң барып мүмкін болады. Периндоприл қолдану валсартан + сакубитрил біріктірілімін қолданудан кейін 36 сағат өткен соң барып мүмкін болады (4.3. және 4.4. бөлімдерін қараңыз).

АӨФ тежегіштерін рацекадотрилмен, mTOR тежегіштерімен (мысалы, сиролимус, эверолимус, темсиролимуспен) және глиптиндермен (мысалы, линаглиптин,

саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптинмен) бірге қолдану ангионевроздық ісінудің даму қаупін арттырады (4.4. бөлімін қараңыз).

*Гиперкалиемияны тудыруы мүмкін дәрілік заттар*

Липертанс препаратын қабылдап жүрген кейбір пациенттерде, қан сарысуында калий концентрациясының, әдетте, қалып шегінде қалатынына қарамастан, гиперкалиемия туындауы мүмкін. Кейбір дәрілік заттар немесе дәрілік заттардың емдік кластары, ал атап айтқанда: алискирен, калий тұздары, калий жинақтайтын диуретиктер (мысалы, спиронолактон, триамтерен немесе амилорид), АӨФ тежегіштері, ангиотензин II рецепторларының антагонистері, қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (ҚҚСП), гепариндер, циклоспорин немесе такролимус, триметоприм және ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол) сияқты иммунодепрессанттар гиперкалиемияны тудыруы мүмкін, себебі триметопримнің амилорид тәрізді калий жинақтаушы диуретик тәрізді әсер ететіні белгілі. Атап көрсетілген дәрілік заттарды бір мезгілде қолдану гиперкалиемияның туындау қаупін арттырады. Сондықтан Липертанс препаратын жоғарыда тізбеленген дәрілік заттармен қолдану ұсынылмайды. Бірге тағайындалғанда қан сарысуындағы калий концентрациясын бақылай отырып, сақтықпен қолдану керек.

*Бірге қолдану қарсы көрсетілімді(4.3. бөлімін қараңыз):*

<b>Компонент</b>	<b>Препаратпен белгілі өзара әрекеттесу</b>	<b>Басқа дәрілік затпен өзара әрекеттесуі</b>
Аторвастатин	Глекапревир + пибрентасвир	Липертанс дәрілік препаратымен қатар жүргізілетін ем миопатияның жоғары қаупіне орай қарсы көрсетілімді.
Периндоприл	Алискирен	Липертанс препараты мен алискиренді бірге қолдану қант диабеті немесе бүйрек функциясының бұзылуы бар (шумақтық сүзілу жылдамдығы дене беткейі ауданына < 60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) пациенттерде қарсы көрсетілімді, себебі гиперкалиемия, бүйрек функциясының нашарлауы және жүрек-қантамыр ауруына шалдығу мен өлімге ұшырау жиілігінің жоғарылау қаупі артады.
	Экстракорпоральді емдеу әдістері	Гемодиализ немесе гемофилтрация (полиакрилнитрилден жасалған жоғары ағынды жарғақшалар), сондай-ақ декстран сульфаты пайдаланылатын ТТЛП аферезі сияқты теріс зарядталған беткейлі кейбір жоғары ағынды жарғақшалар қолданылатын экстракорпоральді емдеу әдістері қарсы көрсетілімді, себебі жоғары сезімталдық реакцияларының даму қаупі артады (4.3. бөлімін қараңыз). Егер

пациентке осындай емшаралар жасау қажет болса, жарғақшалардың басқа типтерін пайдалану немесе пациентті гипертензияға қарсы басқа препараттарды қабылдауға ауыстыру керек.

*Бірге қолдану ұсынылмайды (4.4. бөлімін қараңыз):*

<b>Компонент</b>	<b>Препаратпен белгілі өзара әрекеттесу</b>	<b>Басқа дәрілік затпен өзара әрекеттесуі</b>
Амлодипин	Дантролен (вена ішіне енгізу)	Зертханалық жануарларда верапамилді қолданудан және дантроленді вена ішіне енгізуден кейін гиперкалиемиямен байланысты өліммен аяқталатын қарыншалар фибрилляциясы және коллапс жағдайлары аталды. Гиперкалиемияның даму қаупі салдарынан қатерлі гипертермияға ұшыраған пациенттерде, сондай-ақ қатерлі гипертермияны емдегенде «баяу» кальций өзекшелерінің блокаторларын, оның ішінде Липертанс препаратын бір мезгілде қолдану жоққа шығарылу керек.
Аторвастатин/ амлодипин	Грейпфрут немесе грейпфрут шырыны	Аторвастатин мен грейпфрут шырынын көп мөлшерде бірге тұтыну ұсынылмайды (1 кестені қараңыз). Кейбір пациенттерде АҚ төмендету әсерлерінің күшеюіне әкелуі мүмкін амлодипин биожетімділігінің болжамды артуымен байланысты құрамында амлодипин бар Липертанс препаратын бірге қолдану және грейпфрут немесе грейпфрут шырынын тұтыну ұсынылмайды.
Аторвастатин	СҮР3А4 изоферментінің қуатты тежегіштері	Аторвастатин Р450 3А4 цитохромымен (СҮР3А4) арқылы метаболизденіп, 1В1 (ОАТР1В1) және 1В3 (ОАТР1В3) органикалық анион-тасымалдаушы полипептидтің бауырдағы тасымалдаушыларының субстраты болып табылады. Аторвастатин метаболиттері – ОАТР1В1 субстраттары. Аторвастатин Р-гликопротеин (Р-gp) эффлоксті тасымалдаушыларының және сүт безі обырына төзімді ақуыз (BCRP) субстраты болып та айқындалады, бұл аторвастатиннің ішекте сіңірілуін және билиарлы клиренсін шектеуі мүмкін (5.2. бөлімін қараңыз). СҮР3А4 изоферментінің тежегіштерін немесе тасымалдаушы ақуыздарын бірге қолдану қан плазмасында аторвастатин концентрациясының жоғарылауына және миопатия даму қаупінің артуына алып келуі мүмкін. Қауіп аторвастатинді фиброй қышқылының туындылары және эзетимиб сияқты миопатияны

---

тудыруы мүмкін дәрілік препараттармен бірге қабылдау кезінде де артуы мүмкін (4.4. бөлімін қараңыз).

СҮРЗА4 изоферментінің қуатты тежегіштерін бірге қолдану қан плазмасында аторвастатин концентрациясының айқын жоғарылауына алып келеді. Мүмкіндігінше, Липертанс препараты мен СҮРЗА4 изоферментінің қуатты тежегіштерін (мысалы, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делабирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол, СВГ еміне арналған вирусқа қарсы кейбір препараттар (мысалы, гразопревир+элбасвир) және ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир және т.б. қоса, АИТВ протеазасының тежегіштерін бірге тағайындамау керек. Осы препараттарды бірге қолданбау мүмкін болмаған жағдайларда аторвастатин мөлшері төменірек Липертанс тағайындалуы тиіс, сондай-ақ пациенттің жай-күйіне талапқа сай мониторинг өткізуге кеңес беріледі (1 кестені қараңыз).

---

Периндоприл	Алискирен	Липертанс препараты мен алискиренді бірге қолдану қант диабеті немесе бүйрек функциясының бұзылуы жоқ пациенттерде ұсынылмайды.
	АӨФ тежегіштерімен және ангиотензин рецепторларының блокаторларымен бірлескен ем	Әдеби дереккөздерде анықталған атеросклероздық ауруы, жүрек жеткіліксіздігі немесе нысана-ағзалардың зақымдануымен қант диабеті бар пациенттерде АРА II және периндоприл сияқты АӨФ тежегішімен бір мезгілде емдеу, РААЖ әсер ететін тек бір препаратты қолданумен салыстырғанда, артериялық гипотензия, естен тану, гиперкалиемия және бүйрек функциясының нашарлауының (бүйректің жедел жеткіліксіздігін қоса) өте жоғары даму жиілігімен байланысты екені хабарланды. Қосарлы бөгеу (мысалы, АӨФ тежегішін АРА II-мен біріктіргенде) бүйрек функциясы, калий мөлшері және АҚ мұқият мониторингтелетін бірлі-жарым жағдайлармен шектелуі тиіс.
	Эстрамустин	Ангиневроздық ісіну (Квинке ісінуі) сияқты жағымсыз реакциялар қаупінің артуы.
	Литий препараттары	Литий препараттары мен АӨФ тежегіштерін бір мезгілде қолданғанда қан сарысуында литий концентрациясының қайтымды жоғарылауы және онымен байланысты уытты әсерлері білінуі мүмкін. Липертанс препаратын және литий препараттарын бір мезгілде қолдану ұсынылмайды. Осындай ем жүргізу қажет

---

	болса, қан плазмасындағы литий концентрациясын мұқият бақылап отыру керек. (4.4. бөлімін қараңыз).
Калий жинақтайтын диуретиктер (триамтерен, амилорид, эплеренон, спиронолактон сияқты), калий тұздары	Аталған препараттар, әсіресе, бүйрек функциясының бұзылуында (аддитивті гиперкалиемиялық әсер) гиперкалиемияны (өліммен аяқталу мүмкіндігімен) тудыруымен белгілі. Липертанс препаратын атап көрсетілген дәрілік препараттармен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды (4.4. бөлімін қараңыз). Егер бір мезгілде қолдану қажет болса, сақтық шарасын қадағалап, қан сарысуында калий мөлшерін және креатининді жүйелі жиі бақылап отыру керек.

*Ерекше зейін қоюды талап ететін бірге қолдану:*

<b>Компонент</b>	<b>Препаратпен белгілі өзара әрекеттесу</b>	<b>Басқа дәрілік затпен өзара әрекеттесуі</b>
Амлодипин	СҮРЗА4 изоферментінің тежегіштері	Амлодипинді СҮРЗА4 қуатты немесе орташа тежегіштерімен (протеаза тежегіштері, азолдар тобының зенге қарсы препараттары, эритромицин немесе кларитромицин, верапамил немесе дилтиазем сияқты макролидті антибиотиктер) бір мезгілде қолдану амлодипин экспозициясының елеулі ұлғаюына алып келуі мүмкін. Көрсетілген фармакокинетикалық ауытқулардың клиникалық көріністері егде жастағы пациенттерде өте айқын болуы мүмкін. Аталған жағдайда пациенттердің жай-күйін клиникалық мониторингтеу және дозаны түзету керек болуы мүмкін. Кларитромицинді амлодипинмен алып жүрген пациенттерде артериялық гипотензияның жоғары даму қаупі бар. Амлодипинді кларитромицинмен бір мезгілде қолданғанда пациенттердің жай-күйін мұқият қадағалауға кеңес беріледі.
	СҮРЗА4 изоферментінің индукторлары	СҮРЗА4 белгілі индукторларымен бірге қолданғанда плазмада амлодипин концентрациясы өзгеріске түсуі мүмкін. Сондықтан, әсіресе, СҮРЗА4 қуатты индукторларымен (мысалы, рифампицин, Шілтерлі шайқурай сияқты) бірге қолдану кезінде де, одан кейін де артериялық қысымды бақылап отыру және дозасын түзету қажет.
Аторвастатин	СҮРЗА4 изоферментінің орташа тежегіштері	СҮРЗА4 изоферментінің орташа тежегіштерімен (мысалы, эритромицин, дилтиазем, верапамил және флуконазол) бірге қолдану қан плазмасында аторвастатин концентрациясының жоғарылауына әкелуі мүмкін (1 кестені қараңыз). Эритромицин мен

	<p>статиндерді бірге қолданғанда миопатияның туындау қаупінің артуы байқалды. Амиодарон немесе верапамилдің аторвастатинмен өзара әрекеттесу зерттеулері жүргізілмеген. Екі препараттың да – амиодарон мен верапамил – СҮРЗА4 изоферментінің белсенділігін төмендететіні белгілі, ал оларды аторвастатинмен бір мезгілде қолдану аторвастатин экспозициясының ұлғаюына алып келуі мүмкін. Сондықтан СҮРЗА4 изоферментінің орташа тежегіштерімен бір мезгілде қабылдау қажет болса, аторвастатин мөлшері төменірек Липертанс препаратын тағайындауға және пациенттің жай-күйіне тиісті клиникалық мониторинг өткізуге кеңес беріледі. Емдеудің басында және СҮРЗА4 изоферменті тежегіштерінің дозасын түзету кезінде пациенттің жай-күйіне тиісті клиникалық мониторинг өткізуге кеңес беріледі.</p>
СҮРЗА4 изоферментінің индукторлары	<p>Аторвастатинді Р450 3А изоферментінің индукторларымен (эфавиренц, рифампицин, Шілтерленген шайқурай препараттарымен) бірге қолдану қан плазмасындағы аторвастатин концентрацияларының өзгермелі төмендеуіне әкелуі мүмкін (1 кестені қараңыз). Рифампицинмен қосарлы өзара әрекеттесу механизмі (Р450 3А изоферментінің индукциясы және ОАТР1В1 гепатоциттерін тасымалдаушы ақуыз тежелісі) салдарынан, Липертанс препараты мен рифампицинді бір сәтте қабылдау ұсынылады, өйткені рифампицин қабылдаудан кейін аторвастатинді кешірек қабылдау қан плазмасында аторвастатин концентрациясының едәуір төмендеуіне әкеледі. Рифампициннің гепатоциттердегі аторвастатин концентрациясына әсер ету деректері жоқ, ал егер бірге қабылдау қажет болса, ем тиімділігіне қатысты пациентті мұқият қадағалауға кеңес беріледі.</p>
Дигоксин	<p>Дигоксин мен 10 мг аторвастатинді қайталап қабылдағанда қан плазмасындағы дигоксиннің тепе-тең концентрациялары мардымсыз жоғарылады (2 кестені қараңыз). Дигоксин қабылдап жүрген пациенттердің жай-күйіне тиісті мониторинг өткізу қажет.</p>
Эзетимиб	<p>Эзетимибті монотерапия ретінде қолдану, рабдомиолизді қоса, бұлшықеттер тарапынан болатын жағымсыз реакциялар қаупімен байланысты. Эзетимиб пен Липертанс препаратын бір мезгілде қолданғанда осы құбылыстардың даму қаупі артуы мүмкін. Осы</p>

	пациенттердің жай-күйіне тиісті клиникалық мониторинг өткізуге кеңес беріледі.
Фузид қышқылы	Фузид қышқылы мен статиндерді бірге қолданғанда, рабдомиолизді қоса, бұлшықеттер тарапынан бұзылулардың даму қаупі артуы мүмкін. Осы өзара әрекеттесу механизмі (фармакодинамикалық және/немесе фармакокинетикалық) әзірге белгісіз. Бұл біріктірілімді қабылдап жүрген пациенттерде рабдомиолиз жағдайлары (оның ішінде өліммен аяқталатын) мәлімделді. Егер фузид қышқылын жүйелі пайдалану қажет болып саналса, Липертанс препаратымен емдеу фузид қышқылымен емдеудің бүкіл кезеңі бойына тоқтатылуы тиіс (4.4. бөлімін қараңыз).
Гемфиброзил/фиброй қышқылының туындылары	Фибраттарды монотерапия түрінде қолдану кезінде кейде бұлшықеттер тарапынан, рабдомиолизді қоса, жағымсыз реакциялар туындауы мүмкін (1 кестені қараңыз). Фиброй қышқылының туындылары мен аторвастатин бір мезгілде қолданылғанда осы құбылыстардың даму қаупі артуы мүмкін. Егер осы дәрілерді қатарлас қолданбауға болмаса, емдеу мақсатына жету үшін аторвастатин мөлшері төмен Липертанс препаратын қолдану керек; пациенттердің жай-күйіне тиісті клиникалық мониторинг өткізу қажет (4.4. бөлімін қараңыз).
Тасымалдау тежегіштері	Тасымалдаушы ақуыздар тежегіштері (мысалы, циклоспорин, летермовир) аторвастатин экспозициясын ұлғайтуы мүмкін (1 кестені қараңыз). Бауырлық қармауға қатысатын тасымалдаушы тежегіштерінің аторвастатиннің гепатоциттердегі концентрациясына ықпал етуі белгісіз. Егер осы препараттарды бірге қолданбауға болмаса, дозаны төмендету және емдеу тиімділігіне клиникалық мониторинг өткізу ұсынылады. Липертанс летермовирді циклоспоринмен бірге қабылдап жүрген пациенттерде қолдануға кеңес беріледі (4.4. бөлімін қараңыз).
Варфарин	Варфаринмен ұзақ уақыт бойы емделген пациенттердің қатысуымен клиникалық зерттеу аторвастатинді 80 мг дозада бір мезгілде қолданудың протромбин уақытының препаратты қолданған алғашқы 4 күн ішінде шамамен 1,7 секунд мардымсыз азаюына алып келгенін, оның аторвастатинмен емделген 15 күн ішінде қалыпты мәнге оралғанын көрсетті. Антикоагулянттармен клиникалық мәнді өзара әрекеттесудің өте сирек жағдайлары ғана хабарланды, кумариндік қатар

		антикоагулянттарын қабылдап жүрген пациенттерде Липертанс препаратымен емдеу басталғанша протромбин уақытын, ал артынан оны протромбин уақыты көрсеткішінде елеулі өзгерістер болмағанына көз жеткізу үшін емнің басында барынша жиі анықтау керек. Тұрақты протромбин уақыты тіркелген бойда протромбин уақыты көрсеткішін, әдетте, кумариндік қатар антикоагулянттарымен емделіп жүрген пациенттерге ұсынылатын аралықтармен бақылап отыруға болады. Липертанс препаратындағы аторвастатин дозасы өзгерген жағдайда немесе емдеуді тоқтатқан жағдайда осындай бақылауды қайта жүргізу керек. Аторвастатинмен емдеу антикоагулянттарды қабылдамайтын пациенттерде қан кету туындауымен немесе протромбин уақыты көрсеткішінің өзгеруімен байланысты емес.
Периндоприл	Гипогликемиялық дәрілер (ішуге арналған гипогликемиялық дәрілер, инсулин)	Эпидемиологиялық зерттеулер АӨФ тежегіштерін және гипогликемиялық дәрілерді (инсулин, пероральді гипогликемиялық дәрілер) бір мезгілде қолдану гипогликемияның даму қаупін төндіретін гипогликемиялық әсерін күшейтуі мүмкін деп жорамалдауға негіз береді. Бұл, әдетте, біріктірілген ем жүргізудің алғашқы апталарында және бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде байқалады. Емдеудің алғашқы айында глюкоза концентрациясын мұқият бақылап отыру қажет.
	Баклофен	Гипертензияға қарсы әсерін күшейтеді. АҚ деңгейін мұқият бақылап отыру және, қажет болса, гипертензияға қарсы препараттар дозасын таңдап алу керек.
	ҚҚСП, ацетилсалицил қышқылының жоғары дозаларын (3 г/тәулік және одан көп) қоса	АӨФ тежегіштерін ҚҚСП-мен (қабынуға қарсы әсер көрсететін дозадағы ацетилсалицил қышқылы, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) тежегіштері және селективті емес ҚҚСП) бірге қолдану гипертензияға қарсы әсерінің төмендеуіне әкелуі мүмкін. АӨФ тежегіштері мен ҚҚСП-ны бірге қолдану, әсіресе, бүйрек функциясы бастапқы төмен пациенттерде, бүйректің жедел жеткіліксіздігінің дамуын қоса, бүйрек функциясының нашарлау қаупінің артуына және қан сарысуында калий мөлшерінің көбеюіне әкелуі мүмкін. Липертанс препараты мен ҚҚСП біріктірілімі, әсіресе, егде жастағы пациенттерде тағайындағанда сақ болу керек. Пациенттер талапқа сай сұйықтық мөлшерін ішуі тиіс, біріктірілген емнің басында да, емдеу үдерісінде де мезгіл-мезгіл бүйрек функциясын бақылап отыруға кеңес беріледі.

Плазминогеннің рекомбинантты тіндік белсендіргіштері (rtPA, алтеплаза)	АӨФ тежегіштерін қабылдаған және жедел ишемиялық инсульт кезіндегі тромболитикалық емге арналған алтеплазаны қабылдап жүрген пациенттерде ангионевроздық ісінудің жоғары даму қаупі болуы мүмкін.
--	---

*Ескеру қажет болатын бірге қолдану:*

<b>Компонент</b>	<b>Препаратпен белгілі өзара әрекеттесу</b>	<b>Басқа дәрілік затпен өзара әрекеттесуі</b>
Амлодипин	Дигоксин, аторвастатин немесе варфарин	Дәрілік өзара әрекеттесу зерттеулері амлодипиннің аторвастатин, дигоксин немесе варфарин фармакокинетикасына ықпал етпейтінін көрсетті.
	Такролимус	Амлодипинмен бірге қолданғанда қан плазмасында такролимус концентрациясының жоғарылау қаупі болады. Осы препараттарды бірге қолдану кезінде такролимустың уытты әсерлерін болдырмау үшін қан плазмасында такролимус концентрациясын бақылау, ал қажет болса, оның дозасын түзету талап етіледі.
	mTOR тежегіштері (сүт қоректілер жасушаларындағы рапамицин нысанасы)	Сиролимус, темсиролимус және эверолимус сияқты mTOR тежегіштері СҮРЗА субстраттары болып табылады. Амлодипин – СҮРЗА әлсіз тежегіші. mTOR тежегіштерімен бірге қолданғанда амлодипин олардың экспозициясын ұлғайтуы мүмкін.
	Циклоспорин	Дені сау еріктілерде немесе бүйрек трансплантациясы жасалған пациенттерді қоспағанда, басқа қауымдарда амлодипин мен циклоспориннің өзара әрекеттесу зерттеуі жүргізілмеді. Осы зерттеулер қан плазмасындағы циклоспориннің ең төмен концентрациясының түрліше (орта есеппен, 0-ден 40% дейін) жоғарылауын көріністеді. Бүйрек трансплантациясынан кейінгі пациенттерде амлодипинмен бірге қолдану кезінде циклоспорин концентрациясын бақылау мүмкіндігін ескеру керек. Қажет болса, циклоспорин дозасы төмендетілуі тиіс.
Аторвастатин	Колестипол	Колестипол мен аторвастатинді бірге қолданғанда қан плазмасындағы аторвастатин мен оның белсенді метаболиттерінің концентрациялары төмен (шамамен 25%) болды. Алайда, колестипол мен аторвастатинді бір мезгілде қолданғанда липидтер алмасуға әсері осы дәрілік заттардың кез келгенін бөлек қолдану кезіндегіден айқындау білінді.
	Пероральді контрацептивтер	Аторвастатин мен пероральді контрацептивтерді бірге қолдану қан плазмасында норэтидрон мен этинилэстрадиол концентрацияларының жоғарылауына әкелді (2

		кестені қараңыз).
	Колхицин	Колхицин мен аторвастатиннің бірге қолданылуына зерттеу жүргізілмегеніне қарамастан, аторвастатин мен колхицин бірге қолданылғанда миопатияның дамуы туралы хабарламалар бар. Аторвастатин мен колхицинді бірге қолдану кезінде сақ болу керек.
Амлодипин/ Периндоприл	Гипертензияға қарсы дәрілер және вазодилататорлар	Осы препараттарды бірге қолдану Липертанс препаратының гипотензиялық әсерін күшейтуі мүмкін. Нитроглицеринмен және басқа нитраттармен немесе басқа вазодилататорлармен бірге қолдану одан да көбірек АҚ төмендетуі мүмкін.
Периндоприл	Симпатомиметиктер	АӨФ тежегіштерінің гипертензияға қарсы әсерін әлсіретуі мүмкін.
	Трициклды антидепрессанттар, психозға қарсы дәрілер (нейролептиктер) және жалпы анестезияға арналған дәрілер	Кейбір анестезиялық препараттарды, трициклды антидепрессанттарды және нейролептиктерді АӨФ тежегіштерімен бірге қолдану гипотензиялық әсерінің күшеюіне әкелуі мүмкін (4.4. бөлімін қараңыз).
	Алтын препараттары	АӨФ тежегіштерін, оның ішінде периндоприл мен алтын препараттарын (натрий ауротиомалаты вена ішіне) қолданғанда бет терісінің гиперемиясын, жүрек айну, құсу, артериялық гипотензиясын өзінде қамтитын симптомдық кешен – нитритоидты реакциялар дамыған өте сирек жағдайлар мәлімделді.

*1 кесте. Дәрілік препараттарды бірге қабылдаудың аторвастатин фармакокинетикасының параметрлеріне әсері*

Бірге қабылданатын дәрілік препарат және дозалау режимі	Аторвастатин		
	Доза	AUC көрсеткіште рінің арақатынасы <sup>&amp;</sup>	Клиникалық нұсқаулар <sup>#</sup>
Типранавир 500 мг тәулігіне 2 рет/ Ритонавир 200 мг тәулігіне 2 рет, 8 күн (14-тен 21 дейінгі күндер)	40 мг 1-ші күні, 10 мг 20-шы күні	9,4	Аторвастатинмен бірге қолдану қажет болса, аторвастатиннің 10 мг тәуліктік дозасынан асырмау қажет. Осындай пациенттерге клиникалық қадағалау ұсынылады.
Телапревир 750 мг, әр 8 сағат сайын, 10 күн	20 мг, бір рет	7,9	
Циклоспорин 5,2 мг/кг/тәулік,	10 мг, тәулігіне бір рет, 28 күн	8,7	

Бірге қабылданатын дәрілік препарат және дозалау режимі	Аторвастатин		
	Доза	AUC көрсеткіште рінің арақатынасы <sup>&amp;</sup>	Клиникалық нұсқаулар <sup>#</sup>
тұрақты дозада	бойы		
Лопинавир 400 мг тәулігіне 2 рет / Ритонавир 100 мг тәулігіне 2 рет, 14 күн	20 мг, тәулігіне бір рет, 4 күн бойы	5,9	Аторвастатинмен бірге қолдану қажет болса, аторвастатиннің төменірек демеуші дозасын тағайындау ұсынылады. Егер аторвастатин дозасы 20 мг-ден артық болса, осындай пациенттерге клиникалық қадағалау ұсынылады.
Кларитромицин 500 мг тәулігіне 2 рет, 9 күн	80 мг, тәулігіне бір рет, 8 күн бойы	4,5	
Саквинавир 400 мг тәулігіне 2 рет / Ритонавир (300 мг тәулігіне 2 рет 5-тен 7 дейінгі күндер, 8-ші күні тәулігіне 2 рет дозаны 400 мг арттырумен), 4-тен 18 дейінгі күндер, аторвастатин қабылдаудан кейін 30 минут өткен соң	40 мг, тәулігіне бір рет, 4 күн бойы	3,9	Аторвастатинмен бірге қолдану қажет болса, аторвастатиннің төменірек демеуші дозасын тағайындау ұсынылады. Егер аторвастатин дозасы 40 мг-ден артық болса, осындай пациенттерге клиникалық қадағалау ұсынылады.
Дарунавир 300 мг тәулігіне 2 рет / Ритонавир 100 мг тәулігіне 2 рет, 9 күн	10 мг, тәулігіне бір рет, 4 күн бойы	3,4	
Итраконазол 200 мг тәулігіне бір рет, 4 күн	40 мг, бір рет	3,3	
Фосампренавир 700 мг тәулігіне 2 рет / Ритонавир 100 мг тәулігіне 2 рет, 14 күн	10 мг, тәулігіне бір рет, 4 күн бойы	2,5	
Фосампренавир 1400 мг тәулігіне 2 рет, 14 күн	10 мг, тәулігіне бір рет, 4 күн бойы	2,3	
Летермовир 480 мг тәулігіне бір рет, 10 күн	20 мг, бір рет	3,29	Құрамында летермовир бар препараттармен бірге қолданғанда аторвастатиннің тәуліктік дозасы 20 мг-ден аспауы тиіс.
Нелфинавир 1250 мг	10 мг, тәулігіне	1,74	Арнаулы ұсынымдар жоқ.

Бірге қабылданатын дәрілік препарат және дозалау режимі	Аторвастатин		
	Доза	AUC көрсеткіште рінің арақатынасы <sup>&amp;</sup>	Клиникалық нұсқаулар <sup>#</sup>
тәулігіне 2 рет, 14 күн	бір рет, 28 күн бойы		
Грейпфрут шырыны, 240 мл тәулігіне бір рет*	40 мг, бір рет	1,37	Көп мөлшердегі грейпфрут шырыны мен аторвастатинді бірге қабылдауға кеңес берілмейді.
Дилтиазем 240 мг тәулігіне бір рет, 28 күн	40 мг, бір рет	1,51	Ем басталған соң немесе келесі дилтиазем дозасын өзгертуден кейін осындай пациенттерге клиникалық мониторинг ұсынылады.
Эритромицин 500 мг, тәулігіне төрт рет, 7 күн	10 мг, бір рет	1,33	Төменірек ең жоғары дозасын тағайындауға және осындай пациенттерге клиникалық мониторинг өткізуге кеңес беріледі.
Амлодипин 10 мг, бір рет	80 мг, бір рет	1,18	Арнаулы ұсынымдар жоқ.
Циметидин 300 мг тәулігіне төрт рет, 2 апталар	10 мг, тәулігіне бір рет, 2 апта бойы	1,00	Арнаулы ұсынымдар жоқ.
Колестипол 10 г тәулігіне 2 рет, 24 апталар	40 мг, тәулігіне бір рет, 8 апта бойы	0,74**	Арнаулы ұсынымдар жоқ.
Магний және алюминий гидроксидінің антацидті суспензиясы, 30 мл тәулігіне төрт рет, 17 күн	10 мг, тәулігіне бір рет, 15 күн бойы	0,66	Арнаулы ұсынымдар жоқ.
Эфавиренз 600 мг, тәулігіне бір рет, 14 күн	10 мг 3 күн бойы	0,59	Арнаулы ұсынымдар жоқ.
Рифампицин 600 мг тәулігіне бір рет, 7 күн (бірге қабылдау)	40 мг бір рет	1,12	Егер бірге қолданбауға болмаса, аторвастатин мен рифампицинді бір
Рифампицин 600 мг тәулігіне бір рет, 5 күн (бөліп қабылдау)	40 мг бір рет	0,20	мезгілде қолдану және клиникалық мониторинг ұсынылады.
Гемфиброзил 600 мг, тәулігіне 2 рет, 7 күн	40 мг бір рет	1,35	Төменірек бастапқы доза және осындай пациенттерге клиникалық мониторинг ұсынылады.
Фенофибрат 160 мг	40 мг	1,03	Төменірек бастапқы доза

Бірге қабылданатын дәрілік препарат және дозалау режимі	Аторвастатин		
	Доза	AUC көрсеткіштерінің арақатынасы <sup>&amp;</sup>	Клиникалық нұсқаулар <sup>#</sup>
тәулігіне бір рет, 7 күн	бір рет		және осындай пациенттерге клиникалық мониторинг ұсынылады.
Боцепревир 800 мг тәулігіне үш рет, 7 күн	40 мг бір рет	2,3	Төменірек бастапқы доза және осындай пациенттерге клиникалық мониторинг ұсынылады. Боцепревиірмен бірге қабылдағанда, аторвастатиннің тәуліктік дозасы 20 мг-ден аспауы тиіс.
Глекапревир 400 мг тәулігіне бір рет/ Пибрентасвир 120 мг тәулігіне бір рет, 7 күн	10 мг, тәулігіне бір рет, 7 күн бойы	8,3	Құрамында глекапревир немесе пибрентасвир бар препараттармен бірлескен қолдану қарсы көрсетілімді (4.3. бөлімін қараңыз).
Гразопревир 200 мг тәулігіне бір рет/ Элбасвир 50 мг тәулігіне бір рет, 13 күн	10 мг бір рет	1,95	Құрамында гразопревир немесе элбасвир препараттармен бірге қолданғанда, аторвастатин дозасы тәулігіне 20 мг-ден аспауы тиіс.

& - Емнің екі типіндегі көрсеткіштер арақатынасы ұсынылады (препаратты аторвастатинмен бірге қолдану, тек аторвастатинді қолданумен салыстырғанда).

<sup>#</sup> - Клиникалық маңыздылығын 4.4. және 4.5. бөлімдерінен қараңыз.

\* - Құрамында СУР3А4 изоферментін бәсеңдететін бір немесе бірнеше компонент бар және СУР3А4 изоферментімен метаболизденетін дәрілік заттың қан плазмасындағы концентрациясын жоғарылатуы мүмкін. Грейпфрут шырынының бір стақанын (240 мл) ішу де белсенді ортогидрокси метаболитінің АUC 20,4% төмендеуіне әкеледі. Грейпфрут шырынының көп мөлшерлері (5 күн бойы күніне 1,2 л мөлшерден көп) аторвастатин АUC 2,5 есе және ГМГ-КоА-редуктаза белсенді тежегіштерінің (аторвастатин және метаболиттер) АUC 1,3 есе арттырады.

\*\* Препаратты қабылдаудан кейін 8-16 сағаттан соң бір рет алынған сынама негізіндегі арақатынасы.

2 кесте. Бір мезгілде қабылдау кезінде аторвастатиннің басқа дәрілік препараттар фармакокинетикасының параметрлеріне әсері

Аторвастатинді	Өзімен өзара әрекеттесуі зерттелген дәрілік препарат
----------------	--

дозалау режимі	Дәрілік препарат/доза (мг)	AUC көрсеткіштерінің арақатынасы &	Клиникалық нұсқаулар
80 мг, тәулігіне 1 рет, 10 күн	Дигоксин, 0,25 мг, тәулігіне 1 рет, 20 күн	1,15	Дигоксинді бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттер дәрігердің қадағалауында болуы тиіс.
40 мг, тәулігіне 1 рет, 22 күн	Пероральді контрацептивтер, тәулігіне 1 рет, 2 ай - Норэтиндрон, 1 мг - Этинилэстрадиол, 35 мкг	1,28 1,19	Арнаулы ұсынымдар жоқ.
80 мг, тәулігіне 1 рет, 15 күн	*Феназон, 600 мг, бір рет	1,03	Арнаулы ұсынымдар жоқ.
10 мг, бір рет	Типранавир, 500 мг, тәулігіне 2 рет/ ритонавир, 200 мг, тәулігіне 2 рет, 7 күн	1,08	Арнаулы ұсынымдар жоқ.
10 мг, тәулігіне 1 рет, 4 күн	Фосампренавир, 1400 мг, тәулігіне 2 рет, 14 күн	0,73	Арнаулы ұсынымдар жоқ.
10 мг, тәулігіне 1 рет, 4 күн	Фосампренавир, 700 мг, тәулігіне 2 рет/ ритонавир, 100 мг, тәулігіне 2 рет, 14 күн	0,99	Арнаулы ұсынымдар жоқ.

& - Емнің екі типіндегі көрсеткіштер арақатынасы ұсынылады (препаратты аторвастатинмен бірге қолдану, тек аторвастатинді қолданумен салыстырғанда).

\* - Аторвастатин мен феназонды бір мезгілде көп рет қабылдағанда феназон клиренсіне әсері мардымсыз немесе анықталмайтын күйде болды.

#### 4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация

Липертанс жүктілік және бала емізу кезеңінде қарсы көрсетілімді (4.3. бөлімін қараңыз).

##### Бала туу қабілеті бар әйелдер

Бала туу қабілеті бар әйелдер Липертанс дәрілік препаратын қолдану кезінде талапқа сай контрацепция әдістерін пайдалануы тиіс (4.3. бөлімін қараңыз).

##### Жүктілік

##### **Амлодипин**

Жүктілік кезінде амлодипинді қолдану қауіпсіздігі анықталмады. Жануарларға жүргізілген зерттеулерде көп дозаларын пайдалану кезінде тұқым өрбіту функциясына уытты әсері байқалды (5.3. бөлімін қараңыз).

### ***Аторвастатин***

Жүктілік кезінде аторвастатинді қолдану қауіпсіздігі анықталмады. Жүкті әйелдердің қатысуымен бақыланатын клиникалық зерттеулер аторвастатин қолданумен жүргізілмеді. ГМК-КоА редуктаза тежегіштерінің жатыршілік әсер етуі кезінде даму аномалиялары туралы сирек хабарламалар бар. Жануарларға жүргізілген зерттеулерде тұқым өрбіту функциясына уытты әсері анықталды (5.3. бөлімін қараңыз).

Анасында аторвастатинді қолдану шаранада холестерин биосинтезі үшін бастапқы зат - мевалонат мөлшерінің төмендеуіне әкелуі мүмкін. Атеросклероз – созылмалы үдеріс, әрі, әдетте, гиполипидемиялық препараттарды қабылдауды тоқтату жүктілік кезінде алғашқы гиперхолестеринемиямен байланысты ұзақ мерзімді қауіпке елеулі әсерін тигізбейді.

Сол себепті аторвастатин жүктілік кезінде және бала көтеруді жоспарлап жүрген әйелдерге қолдануға ұсынылмайды. Жүктілік кезінде немесе жүкті еместігі расталатын сәтке дейін аторвастатинмен емдеу тоқтатылуы тиіс (4.3. бөлімін қараңыз).

### ***Периндоприл***

Қазіргі сәтте жүктіліктің I триместрінде қабылдау кезіндегі АӨФ тежегіштерінің тератогенді әсеріне қатысты эпидемиологиялық сенімді деректер жоқ, алайда, шараның даму бұзылулары қаупінің сәл артуын жоққа шығаруға болмайды.

Жүктілік жоспарланғанда препаратты тоқтату және жүктілік кезінде қолдануға рұқсат етілген гипертензияға қарсы басқа дәрілерді тағайындау керек. Жүктілік анықталғанда, препаратты қабылдауды дереу тоқтату және, қажет болса, басқа гипертензияға қарсы басқа дәрілерді тағайындау керек.

Жүктіліктің II және III триместрлерінде АӨФ тежегіштерінің шаранаға әсері оның дамуының бұзылуына (бүйрек функциясының төмендеуі, олигогидрамнион, бассүйек сүйектерінің оссификациялану кідірісі) және жаңа туған нәрестеде асқынудың дамуына (бүйрек жеткіліксіздігі, гипотензия, гиперкалиемия) әкелуі мүмкін (5.3. бөлімін қараңыз).

Жүктіліктің II және III триместрі кезінде АӨФ тежегіштерінің әсер етуі жағдайында бассүйек күйін және бүйрек функциясын бағалау үшін ультрадыбыстық зерттеу жүргізуге кеңес беріледі.

Анасы жүктілік кезінде АӨФ тежегіштерін қабылдаған жаңа туған нәрестелер артериялық гипотензияның даму қаупіне орай мұқият медициналық бақылауда болуы тиіс (4.3. және 4.4. бөлімдерін қараңыз).

### **Лактация**

### ***Амлодипин***

Амлодипин адамның емшек сүтімен бөлінеді. Ананың алған дозасынан сәбидің алған дозасының үлесі ең жоғары 15% мәнімен 3-7% аралығында айқындалды. Амлодипиннің сәбилерге әсер етуі белгісіз..

#### ***Аторвастатин***

Аторвастатин мен оның метаболиттерінің емшек сүтімен шығарылу-шығарылмауы белгісіз. Егеуқұйрықтарға жасалған тәжірибелерде емшек сүтіндегі аторвастатин мен оның белсенді метаболиттерінің концентрациясы қан плазмасындағы сияқты болды (5.3. бөлімін қараңыз). Күрделі жағымсыз реакциялар мүмкіндігін ескеріп, аторвастатин қабылдап жүрген әйелдер бала емізуді тоқтатуы тиіс. Аторвастатин бала емізу кезінде қарсы көрсетілімді (4.3. бөлімін қараңыз).

#### ***Периндоприл***

Бала емізу кезеңінде периндоприл қолдануға қатысты ақпарат болмауына орай, оны қабылдауға кеңес берілмейді. Бала емізу кезеңінде, әсіресе, жаңа туған және шала туған нәрестелерді қоректендіргенде қауіпсіздік бейіні барынша зерттелген басқа препараттарды пайдаланған дұрыс.

#### **Фертильділік**

##### ***Амлодипин***

Кальций өзекшелерінің блокаторларын қабылдаған кейбір пациенттерде сперматозоидтарының басынан биохимиялық өзгерістер табылды. Алайда, қазіргі уақытта амлодипиннің фертильділікке ықтималды ықпал етуіне қатысты жеткілікті клиникалық деректер жоқ. Егеуқұйрықтарға жасалған бір зерттеуде ерлер фертильділігіне қолайсыз әсері анықталды (5.3. бөлімін қараңыз).

##### ***Аторвастатин***

Жануарларға жүргізілген зерттеулерде аторвастатиннің жануарлардың екі жынысының да фертильділігіне ықпал етуі анықталмады (5.3. бөлімін қараңыз).

##### ***Периндоприл***

Препараттың ұрпақ өрбіту функциясына немесе фертильділікке әсері анықталмады.

#### **4.7. Көлік құралдарын басқару және қауіптілігі зор механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсері**

Липертанс препаратының көлік құралдарын және механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету зерттеулері жүргізілмеген.

Амлодипин көлік құралдарын және механизмдерді басқару қабілетіне мардымсыз немесе орташа ықпалын тигізуі мүмкін. Амлодипин қабылдап жүрген пациентте бас айналу, бас ауыру, қажу немесе жүрек айну туындағанда реакция беру қабілеті бұзылуы мүмкін.

Аторвастатин көлік құралдарын механизмдерді басқару қабілетіне елеулі ықпалын тигізбейді.

Периндоприл көлік құралдарын және механизмдерді басқару қабілетіне тікелей ықпалын тигізбейді, алайда, әсіресе, емнің басында немесе гипертензияға қарсы басқа препараттармен біріктірілгенде АҚ төмендеуімен байланысты әркімдегі жеке реакцияларды байқауға болады.

Нәтижесінде Липертанс қабылдап жүрген пациенттерде көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне нұқсан келуі мүмкін. Әсіресе, емдеудің басында сақтық шарасын қадағалауға кеңес беріледі.

#### 4.8. Жағымсыз реакциялар

##### Қауіпсіздік бейін түйіндемесі

Амлодипин, аторвастатин және периндоприлді монотерапия түрінде қабылдау кезіндегі ең көп жиі жағымсыз реакциялар: ринофарингит, аса жоғары сезімталдық, гипергликемия, бас ауыру, жұтқыншақ-көмей ауыруы, мұрыннан қан кету, іш қату, метеоризм, диспепсия, жүрек айну, диарея, дефекация ырғағының өзгеруі, миалгия, артралгия, аяқ-қол ауыруы, бұлшықеттер түйілуі, буындар аумағының домбығуы, тобық аумағының ісіп кетуі, арқаның ауыруы, «бауыр» тестілері нәтижелерінің қалып шегінен ауытқуы, қан сарысуындағы креатинкиназа (креатинфосфокиназа – КФК) белсенділігінің жоғарылауы, ұйқышылдық, бас айналу, жүректің соғуын сезіну, бет терісіне қан «тебу», іштің ауыруы, ісіну, қажу, парестезия, көрудің бұзылуы, диплопия, құлақтағы шуыл, вертиго, артериялық гипотензия, жөтел, енгігу, құсу, дисгевзия, тері бөртпесі, терінің қышынуы, астения.

##### Жағымсыз реакциялардың кестелік түйіндемесі

Төменде тізбеленген амлодипин, аторвастатин және периндоприлді біріктірілімде де, әрқайсысын бөлек те қолдану кезінде білінген жағымсыз реакциялар мүшелер мен ағзалар жүйелерінің (MedDRA) зақымдануына сәйкес және туындау жиілігі бойынша келесі бөліктеуге сай бөлінген: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$ -ден  $< 1/10$  дейін), жиі емес ( $\geq 1/1000$ -нан  $< 1/100$  дейін), сирек ( $\geq 1/10000$ -нан  $< 1/1000$  дейін), өте сирек ( $< 1/10000$ ), жиілігі белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).

Жүйе-ағза класы (MedDRA)	Жағымсыз реакциялар	Туындау жиілігі		
		Амлодипин	Аторвастатин	Периндоприл
Инфекциялар және инвазиялар	Ринофарингит	-	Жиі	-
	Ринит	Жиі емес	-	Өте сирек
Қан және лимфа жүйесі тарапынан	Тромбоцитопения	Өте сирек	Сирек	Өте сирек
	Лейкопения/	Өте сирек	-	Өте сирек

Жүйе-ағза класы (MedDRA)	Жағымсыз реакциялар	Туындау жиілігі		
		Амлодипин	Аторвастатин	Периндоприл
бұзылулар	нейтропения			
	Эозинофилия	-	-	Жиі емес*
	Агранулоцитоз немесе панцитопения	-	-	Өте сирек
	Туа біткен глюкоза-6- фосфатдегидрогеназа жеткіліксіздігі бар пациенттердегі гемолиттік анемия	-	-	Өте сирек
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Аса жоғары сезімталдық	Өте сирек	Жиі	-
	Анафилаксия	-	Өте сирек	-
Эндокриндік бұзылулар	Диурезге қарсы гормонның талапқа сай емес секреция синдромы (ДҚГ ТСС)	-	-	Сирек
Метаболизм және тамақтану бұзылулары	Гипергликемия	Өте сирек	Жиі	-
	Гипогликемия	-	Жиі емес	Жиі емес*
	Гипонатриемия	-	-	Жиі емес*
	Препаратты тоқтатудан кейінгі қайтымды гиперкалиемия (4.4. бөлімін қараңыз)	-	-	Жиі емес*
	Анорексия	-	Жиі емес	-
Психикалық бұзылулар	Ұйқысыздық	Жиі емес	Жиі емес	-
	Көңіл-күй құбылуы (үрейленуді қоса)	Жиі емес	-	Жиі емес
	Ұйқының бұзылуы	-	-	Жиі емес
	Депрессия	Жиі емес	-	Жиі емес*
	Түнгі қорқынышты түстер	-	Жиі емес	-
	Сананың шатасуы	Сирек	-	Өте сирек
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Ұйқышылдық	Жиі	-	Жиі емес*
	Бас айналу	Жиі	Жиі емес	Жиі
	Бас ауыру	Жиі	Жиі	Жиі
	Тремор	Жиі емес	-	-
	Дисгевзия (дәм сезу қабілетінің бұзылуы)	Жиі емес	Жиі емес	Жиі
	Естен тану күйлері	Жиі емес	-	Жиі емес*
	Гипестезия	Жиі емес	Жиі емес	-
	Парестезия	Жиі емес	Жиі емес	Жиі
	Гипертонус	Өте сирек	-	-
	Шеткері нейропатия	Өте сирек	Сирек	-
	Жоғары қауіп пациенттерде шамадан тыс АҚ төмендеуі салдарынан болуы мүмкін инсульт (4.4.	-	-	Өте сирек

Жүйе-ағза класы (MedDRA)	Жағымсыз реакциялар	Туындау жиілігі		
		Амлодипин	Аторвастатин	Периндоприл
	бөлімін қараңыз)			
	Амнезия	-	Жиі емес	-
	Экстрапирамидалық бұзылыстар (экстрапирамидалық синдром)	Жиілігі белгісіз	-	-
	Миастения гравис	-	Жиілігі белгісіз	-
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Көрудің бұзылуы	Жиі	Сирек	Жиі
	Диплопия	Жиі	-	-
	Анық көрмеу	-	Жиі емес	-
	Көз миастениясы	-	Жиілігі белгісіз	-
Есту мүшесі және күлақ ірі тарапынан бұзылулар	Құлақтағы шуыл	Жиі емес	Жиі емес	Жиі
	Вертиго	-	-	Жиі
	Естімей қалу	-	Өте сирек	-
Жүрек тарапынан бұзылулар	Жоғары қауіп пациенттерде шамадан тыс АҚ төмендеуі салдарынан болуы мүмкін инсульт (4.4. бөлімін қараңыз)	Өте сирек	-	Өте сирек
	Стенокардия (4.4. бөлімін қараңыз)	-	-	Өте сирек
	Аритмия (брадикардия, қарыншалық тахикардия және жүрекшелер фибрилляциясын қоса)	Жиі емес	-	Өте сирек
	Тахикардия	-	-	Жиі емес*
	Жүректің соғуын сезіну	Жиі	-	Жиі емес*
Тамырлар тарапынан бұзылулар	Артериялық гипотензия (және артериялық гипотензиямен байланысты әсерлер)	Жиі емес	-	Жиі
	Васкулит	Өте сирек	-	Жиі емес*
	Бет терісіне қан «тебу»	Жиі	-	Сирек*
	Рейно синдромы	-	-	Жиілігі белгісіз
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар	Жұтқыншақ-көмей ауыруы	-	Жиі	-
	Мұрыннан қан кету	-	Жиі	-
	Жөтел	Жиі емес	-	Жиі
	Ентігу	Жиі	-	Жиі
	Бронх түйілуі	-	-	Жиі емес
	Эозинофилиялық пневмония	-	-	Өте сирек
Асқазан-ішек	Жүрек айну	Жиі	Жиі	Жиі

Жүйе-ағза класы (MedDRA)	Жағымсыз реакциялар	Туындау жиілігі		
		Амлодипин	Аторвастатин	Периндоприл
бұзылулары	Құсу	Жиі емес	Жиі емес	Жиі
	Іштің жоғарғы және төменгі бөлімінің ауыруы	Жиі	Жиі емес	Жиі
	Диспепсия	Жиі	Жиі	Жиі
	Диарея	Жиі	Жиі	Жиі
	Іш қату	Жиі	Жиі	Жиі
	Ауыз кеберсуі	Жиі емес	-	Жиі емес
	Панкреатит	Өте сирек	Жиі емес	Өте сирек
	Гастрит	Өте сирек	-	-
	Қызылиек гиперплазиясы	Өте сирек	-	-
	Дефекация ырғағының өзгеруі	Жиі	-	-
	Кекіру	-	Жиі емес	-
	Метеоризм	-	Жиі	-
	Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Цитолиздік немесе холестаздық гепатит (4.4. бөлімін қараңыз)	Өте сирек	Жиі емес
Сарғаю		Өте сирек	-	-
Холестаз		-	Сирек	-
Бауыр жеткіліксіздігі		-	Өте сирек	-
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Тері бөртпесі	Жиі емес	Жиі емес	Жиі
	Терінің қышынуы	Жиі емес	Жиі емес	Жиі
	Есекжем	Жиі емес	Жиі емес	Жиі емес
	Пурпура	Жиі емес	-	-
	Тері түсінің өзгеруі	Жиі емес	-	-
	Қатты тершендік	Жиі емес	-	Жиі емес
	Экзантема	Жиі емес	-	-
	Алопеция	Жиі емес	Жиі емес	-
	Ангионевроздық ісіну (4.4. бөлімін қараңыз)	Өте сирек	Сирек	Жиі емес
	Эксфолиативті дерматит	Өте сирек	-	-
	Сулы бөртпе	-	-	Жиі емес*
	Псориаз ағымының өршуі	-	-	Сирек*
	Стивенс-Джонсон синдромы	Өте сирек	Сирек	-
	Фотосезімталдық реакциялары	Өте сирек	-	Жиі емес*
Уытты эпидермалық некролиз	Жиілігі белгісіз	Сирек	-	
Көп пішінді эритема	Өте сирек	Сирек	Өте сирек	
Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тіндер	Буындар аумағының домбығуы (ісінгіштігі)	-	Жиі	-

Жүйе-ағза класы (MedDRA)	Жағымсыз реакциялар	Туындау жиілігі		
		Амлодипин	Аторвастатин	Периндоприл
тарапынан бұзылулар	Тобық аумағының ісіп кетуі (ісінгіштігі)	Жиі	-	-
	Аяқ-қол ауыруы	-	Жиі	-
	Артралгия	Жиі емес	Жиі	Жиі емес*
	Бұлшықеттер түйілуі	Жиі	Жиі	Жиі
	Миалгия	Жиі емес	Жиі	Жиі емес*
	Арқаның ауыруы	Жиі емес	Жиі	-
	Мойынның ауыруы	-	Жиі емес	-
	Бұлшықеттің талуы	-	Жиі емес	-
	Миопатия	-	Сирек	-
	Миозит	-	Сирек	-
	Рабдомиолиз	-	Сирек	-
	Бұлшықеттердің жыртылуы	-	Сирек	-
	Тендинопатия (кейде сіңірлер үзілуімен қатар жүретін)	-	Сирек	-
	Жегі тәрізді синдром	-	Өте сирек	-
	Иммунитет арқылы некроздаушы миопатия (4.4. бөлімін қараңыз)	-	Жиілігі белгісіз	-
	Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Несеп шығарудың бұзылуы	Жиі емес	-
Никтурия		Жиі емес	-	-
Поллакиурия (жиі несеп шығару)		Жиі емес	-	-
Бүйрек жеткіліксіздігі		-	-	Жиі емес
Бүйректің жедел жеткіліксіздігі		-	-	Сирек
Анурия/Олигурия		-	-	Сирек*
Ұрпақ өрбіту жүйесі және сүт бездері тарапынан бұзылулар	Эректильді дисфункция	Жиі емес	-	Жиі емес
	Гинекомастия	Жиі емес	Өте сирек	-
Жалпы бұзылулар және енгізген жердегі реакциялар	Астения	Жиі	Жиі емес	Жиі
	Қажу	Жиі	Жиі емес	-
	Ісінулер	Очень Жиі	-	-
	Кеуденің ауыруы	Жиі емес	Жиі емес	Жиі емес*
	Ауырсыну	Жиі емес	-	-
	Дімкәстану	Жиі емес	Жиі емес	Жиі емес*
	Шеткері ісінулер	-	Жиі емес	Жиі емес*
	Гипертермия	-	Жиі емес	Жиі емес*
Зертханалық және кұралмен тексеру деректері	Қандағы мочевина концентрациясының жоғарылауы	-	-	Жиі емес*

Жүйе-ағза класы (MedDRA)	Жағымсыз реакциялар	Туындау жиілігі		
		Амлодипин	Аторвастатин	Периндоприл
	Қандағы креатинин концентрациясының жоғарылауы	-	-	Жиі емес*
	«Бауыр» ферменттері белсенділігінің жоғарылауы	Өте сирек**	-	Сирек
	Қанда билирубин концентрациясының жоғарылауы	-	-	Сирек
	Дене салмағының артуы	Жиі емес	Жиі емес	-
	Лейкоцитурия	-	Жиі емес	-
	Дене салмағының төмендеуі	Жиі емес	-	-
	Функционалдық «бауыр» сынамаларының өзгеруі	-	Жиі	-
	Қан сарысуындағы креатинфосфокиназа белсенділігінің жоғарылауы	-	Жиі	-
	Гемоглобин және гематокрит төмендеуі	-	-	Өте сирек
Жарақаттар, уыттанулар және емшаралар асқынулары	Құлап қалу	-	-	Жиі емес*

\*Өздігінен келіп түскен хабарламалар бойынша анықталған жағымсыз реакциялар жиілігін бағалау клиникалық зерттеулердің осы нәтижелерінің негізінде жүргізілді.

\*\*Ең көп жиі – холестазабен бірге.

#### Жекелеген жағымсыз реакциялар сипаттамасы

ГМГ-КоА-редуктазаның басқа тежегіштерімен болған жағдайдағы сияқты, аторвастатин қабылдап жүрген пациенттерде қан сарысуында трансаминазалар белсенділігінің жоғарылауы хабарланды. Осындай өзгерістер, әдетте, жеңіл, өткінші болды және емді тоқтатуды талап етпеді. Қан сарысуында трансаминазалар белсенділігінің клиникалық мәнді жоғарылауы (қалыптың жоғарғы шегімен салыстырғанда үш еседен көп) аторвастатин қабылдап жүрген пациенттердің 0,8%-да байқалды. Бұл жоғарылау дозаға тәуелді және барлық пациентте қайтымды сипатта болды.

Клиникалық зерттеулерде ГМГ-КоА-редуктазаның басқа тежегіштерімен байқалғанына ұқсас қан сарысуында креатинфосфокиназа (КФК) белсенділігінің, қалыптың жоғарғы шегімен салыстырғанда, үш еседен көп жоғарылауы аторвастатин қабылдап жүрген пациенттердің 2,5%-да байқалды. Қан сарысуында КФК белсенділігінің, қалыптың

жоғарғы шегімен салыстырғанда, 10 еседен көп жоғарылауы аторвастатин қабылдап жүрген пациенттердің 0,4%-да байқалды (4.4. бөлімін қараңыз).

Бірқатар статиндерді қабылдау аясында келесі жағымсыз реакциялар байқалды: сексуалдық дисфункция, депрессия, айрықша сирек жағдайларда өкпенің интерстициальді ауруы (әсіресе, ұзақ мерзімді ем аясында) (4.4. бөлімін қараңыз), қант диабеті (жиілігі қауіп факторларының болуына немесе болмауына байланысты: аш қарындағы глюкозаның  $\geq 5,6$  ммоль/л концентрациясы, ДСИ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, триглицеридтердің жоғары концентрациясы, анамнездегі артериялық гипертензия).

#### Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың «пайда-қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз дәрілік реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге Еуразиялық экономикалық одаққа мүше-мемлекеттердің жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйелері арқылы дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

#### Ресей Федерациясы

109012, Мәскеу қ., Славян алаңы, 4 үй, 1 құр.

Денсаулық сақтау саласын қадағалау жөніндегі федералдық қызмет

Тел.: +7 800) 550 99 03

Эл. пошта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

#### Қазақстан Республикасы

010000, Астана қ., Байқоңыр ауданы, А. Иманов көш., 13 («Нұрсәулет 2» БО)

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

Тел.: +7 (717) 278 99 11

Эл. пошта: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)

<http://www.ndda.kz>

#### **4.9. Артық дозалану**

Липертанс препаратының адамдарда артық дозалануы туралы ақпарат жоқ.

#### Амлодипин

Адамдарда көзделген артық дозалау тәжірибесі шектеулі.

*Симптомдары:* қолда бар деректер елеулі артық дозалану шеткері тамырлардың шамадан тыс кеңейіп кетуіне және мүмкін рефлекторлық тахикардияға алып келеді деп жорамалдауға негіз береді. Айқын ірі, ықтималды түрде, ұзаққа созылатын артериялық гипотензия, оның ішінде шок дамуымен және өліммен аяқталуымен бірге мәлімделді.

Кідіріспен көрініс беруі (препаратты ішке қабылдаудан кейін 24-48 сағаттан соң) және өкпені жасанды желдету қажет болуы мүмкін амлодипиннің артық дозалануы нәтижесінде өкпенің кардиогенді емес ісінуінің сирек жағдайлары мәлімделді. Қолдау көрсету үшін бастапқы реанимациялық іс-шаралар (гиперволемианы қоса) перфузия мен жүрек лықсытуын өршітетін факторлар болуы мүмкін.

*Емдеу:* амлодипиннің артық дозалануынан болатын айқын АҚ төмендеуі жүрек және өкпе жұмысының көрсеткіштерін бақылауды, аяқ-қолды жоғары көтеріп қоюды және АҚК бақылауы мен диурезді қоса, жүрек-қан тамыр жүйесінің функциясын демеуге бағытталған белсенді іс-шаралар жүргізуді талап етеді. АҚ және тамырлар тонусын қалпына келтіру үшін тамыр тарылтатын препаратты қолдану, егер оны қолдануға қарсы көрсеткіштер болмаса, кальций өзекшелері блокадасының зардаптарын жою үшін кальций глюконатын вена ішіне енгізу пайдалы болуы мүмкін. Кейбір жағдайларда асқазанды шаю тиімді болуы мүмкін. Дені сау еріктілерде амлодипинді 10 мг дозада қабылдаудан кейін алғашқы 2 сағаттан соң белсендірілген көмір қабылдау препараттың кідіріспен сінуіне әкелді. Амлодипин қан плазмасы ақуыздарымен белсенді байланысатындықтан, гемодиализ тиімсіз.

#### Аторвастатин

*Симптомдары және емдеу:* аторвастатиннің артық дозалануының спецификалық емі жоқ. Артық дозалану жағдайында, қажеттілігіне қарай, симптоматикалық және демеуші емдеу жүргізген жөн. Бауыр функциясына бағалау жүргізу және қан сарысуында креатинфосфокиназа белсенділігін анықтау керек. Аторвастатин қан плазмасы ақуыздарымен белсенді байланысатындықтан, гемодиализ аторвастатин клиренсін елеулі арттыруға қабілетсіз.

#### Периндоприл

*Симптомдары:* АӨФ тежегіштері артық дозаланғанда айқын АҚ төмендеуі, айналымдық шок, су-электролит теңгерімінің бұзылулары, бүйрек жеткіліксіздігі, асқын желдетілу, тахикардия, жүрек қағу, брадикардия, бас айналу, мазасыздық, жөтел болуы мүмкін.

*Емдеу:* натрий хлоридінің 0,9% ерітіндісін вена ішіне инфузиялау. Елеулі АҚ төмендеуінде пациентті аяқтарын сәл көтеріп, шалқасынан «жатқан» қалыпқа көшіру керек. Мүмкіндік болғанда, катехоламиндерді вена ішіне енгізуді қарастыруға болады.

Диализ арқылы периндоприлді жүйелі қан ағысынан шығаруға болады (4.4. бөлімін қараңыз). Емге төзімді брадикардия дамуында электрокардиостимулятор қою қажет болуы мүмкін. Организмнің негізгі өмірлік функцияларының көрсеткіштерін, қан сарысуындағы креатинин мен электролиттер концентрациясын тұрақты бақылап отыру қажет.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: гиполипидемиялық дәрілер; гиполипидемиялық дәрілер, біріктірілімдері; басқа дәрілермен біріктірілген гиполипидемиялық дәрілер.

АТХ коды: С10ВХ11

#### Әсер ету механизмі

##### ***Амлодипин***

Амлодипин кардиомиоциттерге және тамыр жақтауының тегіс бұлшықет жасушаларына кальций иондарының жарғақша арқылы ағып келуін тежейтін дигидропиридин туындысы («баяу» кальций өзекшелерінің блокаторы немесе кальций иондарының антагонисі) - кальций иондары ағысының тежегіші болып табылады.

##### ***Аторвастатин***

Аторвастатин – А 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзимін, холестеринді қоса, стеролдар ізашары – мевалонатқа айналдыратын шешуші фермент ГМГ-КоА-редуктазаның селективті бәсекелес тежегіші. Триглицеридтер (ТГ) және холестерин бауырда тығыздығы өте төмен липопротеиндер (ТӨТЛП) құрамына қосылады, қан плазмасына түседі және шеткері тіндерде тасымалданады. Тығыздығы төмен липопротеиндер (ТТЛП) ТӨТЛП арқылы түзіледі және ТТЛП рецепторларымен өзара әрекеттесу жолымен катаболизмге ұшырайды.

##### ***Периндоприл***

Периндоприл – I ангиотензинді II ангиотензинге айналдыратын фермент тежегіші (АӨФ тежегіші). Ангиотен өзгертуші фермент (АӨФ) немесе киназа I ангиотензиннің тамыр тарылтатын зат - II ангиотензинге айналуын да, тамыр тарылтатын әсері бар брадикининнің белсенді емес гептапептидке дейін ыдырауын да жүзеге асыратын экзопептидаза болып табылады. АӨФ тежелісі қан плазмасында ангиотензин II концентрациясының төмендеуіне әкеледі, бұл қан плазмасында ренин белсенділігінің жоғарылауын («теріс кері байланыс» механизмі бойынша) және альдостерон секрециясының азаюын туындатады.

АӨФ брадикининді белсенділігінен айыруы, АӨФ бәсеңдеуі айналымдағы да, тіндегі де калликреин-кинин жүйесі белсенділігінің жоғарылауымен қатар жүретіндіктен, осы ретте простагландиндер жүйесі де белсенділенеді. Осы әсері АӨФ тежегіштерінің гипертензияға қарсы әсер ету механизмінің, сондай-ақ кейбір жағымсыз реакциялардың (мысалы, жөтел) даму механизмінің бір бөлігі болуы мүмкін.

Периндоприл белсенді метаболиті периндоприлат арқасында емдік әсерін көрсетеді. Басқа метаболиттер АӨФ тежеу әсерін *in vitro* көрсетпейді.

#### Фармакодинамикалық әсерлері

##### ***Амлодипин***

Амлодипиннің гипертензияға қарсы әсері тамыр жақтауының тегіс бұлшықеттерін тікелей босаңсыту ықпалымен жүзеге асады. Амлодипиннің стенокардия кезінде нақты әсер ету механизмі толық анықталмаған, бірақ амлодипин келесі екі жолмен ишемияны азайтады:

1) Амлодипин шеткері артериолаларды кеңейтеді, осылайша тамырлардың жалпы шеткері кедергісін (кейінгі жүктеме), бүкіл тамыр жүйесінің жүрек лықсытатын қан ағымын кедергілеуін төмендетеді. Жүректің жиырылу жиілігі (ЖЖЖ) өзгермейтіндіктен, бұл жүрекке түсетін жүктеменің азаюына, энергия тұтынудың және миокардқа оттегі қажеттілігінің төмендеуіне әкеледі.

2) Амлодипиннің әсер ету механизмі, ықтималды түрде, миокардтың өзгермеген де, ишемияланған да аймақтарындағы өзінде басты коронарлық артериялардың және коронарлық артериолалардың кеңеюін де қамтиды. Олардың дилатациясы вазоспазмдық стенокардия (Принцметалл стенокардиясы немесе нұсқалы стенокардия) бар пациенттерде миокардқа оттегі түсуін арттырады.

##### ***Аторвастатин***

Аторвастатин қан плазмасында холестерин мен липопротеиндер концентрациясын төмендетіп, ГМГ-КоА-редуктазаны және бауырдағы холестерин синтезін тежейді және жасушалар беткейіндегі ТТЛП «бауыр» рецепторларының санын көбейтеді, бұл ТТЛП қармалуы мен катаболизмінің күшеюіне әкеледі.

Аторвастатин ТТЛП түзілуін және ТТЛП бөлшектерінің санын азайтады. Аторвастатин айналымдағы ТТЛП бөлшектерінің қолайлы сапалы өзгерістерімен қосылып, ТТЛП-рецепторлар белсенділігінің елеулі және тұрақты жоғарылауын туындатады. Тұқым қуалайтын, әдетте, басқа гиполлипидемиялық дәрілерге төзімді гомозиготалы гиперхолестеринемия бар пациенттерде ТТЛП холестерин концентрациясын тиімді төмендетеді.

##### ***Периндоприл***

##### ***Артериялық гипертензия***

Периндоприл ауырлығы кез келген дәрежедегі: жеңіл, орташа, ауыр артериялық гипертензияны емдеуге арналған препарат болып табылады. Оны қолдану аясында «жатқан» және «тұрған» қалыпта систолалық та, диастолалық та АҚ төмендеуі білінеді.

Периндоприл жалпы шеткері тамыр кедергісін азайтады, бұл АҚ төмендеуіне және ЖЖЖ өзгеруінсіз шеткері қан ағымының жақсаруына алып келеді.

Ережеге сай, периндоприл қабылдау бұл ретте әдетте шумақтық сүзілу жылдамдығы өзгермейтін бүйректік қан ағымын арттырады.

#### *Жүрек жеткіліксіздігі*

Периндоприл алдыңғы жүктеме мен кейінгі жүктемені төмендете отырып, жүрек жұмысын қалыпқа түсіреді.

#### Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Липертанс дәрілік препаратының ауруға шалдығуға және өлімге ұшырауға әсерін анықтау үшін арнайы зерттеулер жүргізілмеді.

#### *Амлодипин*

Артериялық гипертензия (АГ) бар пациенттерде амлодипинді тәулігіне 1 рет қабылдау 24 сағат ішінде «жатқан» және «тұрған» қалыпта АҚ клиникалық мәнді төмендеуін қамтамасыз етеді. Гипертензияға қарсы әсері баяу дамиды, сондықтан жедел артериялық гипотензияның дамуы тән емес.

Стенокардия бар пациенттерде амлодипинді тәулігіне 1 рет қабылдау дене жүктемесінің жалпы уақытын ұзартады, стенокардия ұстамасының дамуына дейінгі және ST сегменті 1 мм депрессия пайда болуына дейінгі уақытты ұзартады, сондай-ақ стенокардия ұстамаларының жиілігін және нитроглицерин тұтынуды төмендетеді.

Амлодипин қолайсыз метаболизмдік әсерлер көрсетпейді және қан плазмасы липидтерінің концентрациясына ықпал етпейді. Препаратты қатарлас бронх демікпесі, қант диабеті және подагра бар пациенттерде қолдануға болады.

#### *Жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА)*

Тиімділігін зерттеу нәтижесінде амлодипин қабылдаудың, эналаприл қабылдаумен салыстырғанда, ЖИА бар пациенттерде стенокардия себебімен ауруханаға түсу және реваскуляризация шараларын жасау жағдайларының аз санымен сипатталатыны анықталды.

#### *Жүрек жеткіліксіздігі*

NYHA жіктеуі бойынша II-IV функционалдық класына жататын жүректің созылмалы жеткіліксіздігі бар пациенттердің қатысуымен гемодинамикалық зерттеулер нәтижелері, сондай-ақ клиникалық зерттеулер нәтижелері дене жүктемесінің көтермділігі, сол жақ

қарыншаның лықсыту фракциясы және клиникалық симптомдар жөніндегі деректерді негізге ала отырып, амлодипиннің клиникалық нашарлауға алып келмейтінін көріністеді. NYHA жіктеуі бойынша III-IV функционалдық класына жататын жүректің созылмалы жеткіліксіздігі бар пациенттерде дигоксин, диуретиктер мен АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында амлодипин қабылдаудың өлімге ұшырау немесе жүрек жеткіліксіздігімен байланысты өлімге ұшырау мен ауруға шалдығу қаупінің артуына алып келмейтіні көрсетілді.

ЖИА клиникалық симптомдарынсыз NYHA жіктеуі бойынша III және IV функционалдық класты жүректің созылмалы жеткіліксіздігі бар пациенттерде жүргізілген ұзақ мерзімді зерттеу нәтижелері және АӨФ тежегіштерінің, жүрек гликозидтерінің және диуретиктердің тұрақты дозаларын қабылдау аясында ЖИА болатынын айғақтайтын объективті деректер амлодипин қабылдаудың жүрек-қантaмыр ауруларынан болатын өлім көрсеткішіне ықпал етпейтінін көрсетті. Пациенттердің осы қауымында амлодипин қолдану өкпе ісінуінің дамуы жөніндегі хабарламалар санының көбеюімен қатар жүрді.

#### *Миокард инфарктісінің профилактикасы*

«Бірінші желідегі» препараттар ретінде амлодипинді 2,5-10 мг/тәулік дозада, АӨФ тежегіші - лизиноприлді 10-40 мг/тәулік дозада және тиазидті диуретик - хлорталидонды 12,5-25 мг/тәулік дозала қолдану тиімділігі мен қауіпсіздігі АГ жеңіл немесе орташа дәрежесіндегі және зерттеуге қосылуға дейін 6 айдан көп уақыт бұрын өткерілген миокард инфарктісі немесе инсульт немесе өзге расталған атеросклероз генезіндегі жүрек-қантaмыр ауруы; 2 типті қант диабеті; тығыздығы жоғары липопротеиндер холестеринінің (ТЖЛП-ХС) 35 мг/дл аз концентрациясы; электрокардиография немесе эхокардиография деректері бойынша сол жақ қарынша гипертрофиясы; шылым шегу сияқты коронарлық асқынулардың қосымша қауіп факторларының, ең болмаса, біреуі бар 55 жастағы және одан асқан пациенттерде зерттелді.

Тиімділігін бағалаудың негізгі критерийі (өліммен аяқталған ЖИА оқиғалары жиілігінің және өлімге соқтырмайтын миокард инфарктісі жиілігінің біріктірілген көрсеткіші) бойынша амлодипин мен хлорталидон топтары арасында елеулі айырмашылықтар анықталмады. Амлодипин тобында жүрек жеткіліксіздігінің даму жиілігі, хлорталидон тобына қарағанда, едәуір жоғары – тиісінше, 10,2% және 7,7%, алайда, амлодипин мен хлорталидон тобында өліммен аяқталудың жалпы жиілігі елеулі өзгешеленбеді.

#### *Аторвастатин*

Аторвастатин тағайындалғанда жалпы холестерин (30-46%), ТТЛП (41-61%), аполипопротеин В (34-50%), ТГ (14-33%) холестерині концентрациясының төмендеуі және ТЖЛП мен аполипопротеин А1 холестерині мөлшерінің тұрақсыз жоғарылауы

көрсетілді. Осы нәтижелер тұқым қуалайтын гетерозиготалы гиперхолестеринемия, гиперхолестеринемияның тұқым қуаламайтын түрі, сондай-ақ гиперлипидемияның аралас түрі бар пациенттерде, оның ішінде 2 типті қант диабеті пациенттерде ұқсас.

Жалпы холестерин, ТТЛП және аполипопротеин В холестерині концентрациясының төмендеуі жүрек-қантамыр оқиғаларын дамытатын қауіптің және жүрек-қантамыр ауруынан болатын өлімнің азаюына алып келетіні дәлелденді.

#### *Тұқым қуалайтын гомозиготалы гиперхолестеринемия*

Зерттеуде тұқым қуалайтын гомозиготалы гиперхолестеринемия бар 89 пациентте аторвастатин 80 мг/тәулікке дейінгі дозаларда тағайындалғанда ТТЛП холестеринінің, орта есеппен, 20% төмендеуі көрсетілді.

#### *Жүрек-қантамыр ауруларының профилактикасы*

Өліммен аяқталатын ЖИА және өліммен аяқталмайтын ЖИА дамуының профилактикасындағы аторвастатин тиімділігі анамнезінде миокард инфарктісі жоқ немесе стенокардия себебімен ем жүргізілмеген, жалпы холестерин концентрациясы  $\leq 6,5$  ммоль/л (251 мг/дл) АГ бар 40-тан 79 жасқа дейінгі пациенттерде зерттелді. Пациенттердің бәрінде атап көрсетілген қосымша қауіп факторларының, кем дегенде, үшеуі болды: ер жынысты; 55 жастағы және одан асқан кезең; шылым шегу; қант диабеті; жақын туыстарда ЖИА дамуы; жалпы холестерин/ТЖЛП холестерині  $> 6$ ; шеткері тамырлар атеросклерозы; сол жақ қарынша гипертрофиясы; анамнездегі цереброваскулярлы бұзылу; ЭКГ-дағы спецификалық өзгерістер, протеинурия немесе альбуминурия. Пациенттер аторвастатинмен немесе онсыз гипертензияға қарсы ем (амлодипин немесе атенолол негізінде) қабылдады.

Өліммен аяқталған ЖИА оқиғаларының және өлімге соқтырмайтын миокард инфарктілерінің саны, аторвастатин мен атенолол немесе плацебо мен амлодипин қабылдап жүрген топтармен салыстырғанда, аторвастатинді амлодипинмен қабылдаған пациенттер тобында едәуір төмендеді.

Клиникалық зерттеу барысында аторвастатин, амлодипин және периндоприл қабылдаған пациенттердің қосалқы тобында, аторвастатин, атенолол және бендрофлуметиазид қабылдаған пациенттердің қосалқы тобымен салыстырғанда, өлім қауіпті коронарлық оқиғалардың және өлімге соқтырмайтын миокард инфарктілерінің 38% төмендеуі білінді. Бірінші топта жүрек-қантамыр оқиғаларының туындау жиілігінің және олармен байланысты емшаралардың едәуір төмендеуі (24%), барлық коронарлық оқиғалардың туындау жиілігінің төмендеуі (31%), өлім қаупі зор және өлім қауіпсіз инсульттердің туындау жиілігінің едәуір төмендеуі (50%), өлімге соқтырмайтын миокард инфарктілерін, өлім қауіпті коронарлық оқиғаларды және реваскуляризация шараларын қамтитын

біріктірілген соңғы нүкте жиілігінің төмендеуі (39%), сондай-ақ кардиоваскулярлық себептерден болатын өлімді, миокард инфарктісі мен инсультті қамтитын біріктірілген соңғы нүкте жиілігінің төмендеуі (42%) болды.

### ***Периндоприл***

#### *Артериялық гипертензия*

Препараттың гипертензияға қарсы әсері оны ішке бір рет қабылдаудан кейін 4-6 сағаттан соң шыңына жетеді және 24 сағат бойы сақталады. Гипертензияға қарсы әсері оны ішке бір рет қабылдаудан кейін 24 сағаттан соң ең жоғары гипертензияға қарсы әсерінің 87-100% жуығын құрайды.

АҚ төмендеуіне барынша жылдам жетеді. Емдік әсері ем басталған соң 1 ай ішінде басталады және тахифилаксия дамуынсыз сақталады.

Емдеуді тоқтату «рикошет» әсерін тудырмайды.

Периндоприл сол жақ қарынша гипертрофиясын азайтады.

Периндоприл тамыр тарылтатын әсерін көрсетеді, ірі артериялар серпімділігінің және ұсақ артериялардың тамырлық жақтау құрылымының қалпына келуіне ықпал етеді.

Тиазидті диуретиктермен қатарлас ем препараттардың аддитивті әсеріне алып келеді.

АӨФ тежегішімен және тиазидті диуретикпен біріктірілген ем диуретиктер қабылдау аясында туындайтын гипокалиемия қауіпінің төмендеуіне де алып келеді.

#### *Жүректің тұрақты ишемиялық ауруы*

Жүректің созылмалы жеткіліксіздігінің клиникалық симптомдарынсыз тұрақты ЖИА бар пациенттерде (18 жастан асқан 12218 пациент) периндоприлді қолдану тиімділігі 4-жылдық зерттеу барысында зерттелді. Зерттеуге қатысушылардың 90%-ы бұрын жедел миокард инфарктісін өткерген және/немесе реваскуляризация шарасынан өткен. Пациенттердің көпшілігі зерттелген препараттан тыс антиагреганттарды, гиполипидемиялық дәрілер мен бета-адреноблокаторларды қоса, стандартты ем қабылдады. Тиімділігінің негізгі критерийі ретінде жүрек-қантамыр себебінен өлімге ұшырауды, өлімге соқтырмайтын миокард инфарктісін және/немесе сәтті реанимация жасалған жүректің тоқтап қалуын қамтитын біріктірілген соңғы нүкте таңдалды.

Периндоприл эрбуминімен 8 мг/тәулік дозада (10 мг периндоприл аргининіне баламалы) емдеу бастапқы біріктірілген соңғы нүктеге қатысты абсолютті қауіптің едәуір төмендеуіне әкелді (жүрек-қантамыр себебінен өлімге ұшырау, өлімге соқтырмайтын миокард инфарктісі және/немесе сәтті реанимация жасалған жүректің тоқтап қалуы): абсолютті қауіп төмендеуі 1,9% (салыстырмалы қауіп төмендеуі – 20%).

Бұрын миокард инфарктісін алған немесе реваскуляризация шарасы жасалған пациенттерде негізгі соңғы нүктеде абсолютті қауіп төмендеуі, плацебо тобымен салыстырғанда, 2,2% құрады (салыстырмалы қауіп төмендеуі – 22,4%).

*Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесін (РААЖ) қосарлы бөгеу*

АӨФ тежегіші мен ангиотензин II рецепторының антагонисін (АРА II) қолданумен біріктірілген емге жүргізілген клиникалық зерттеулер деректері бар.

Анамнезінде кардиоваскулярлық немесе цереброваскулярлық ауруы, әлде нысана-ағзаның расталған зақымдануымен қатар жүретін 2 типті қант диабеті бар пациенттердің қатысуымен клиникалық зерттеу, сондай-ақ 2 типті қант диабеті мен диабеттік нефропатия бар пациенттердің қатысуымен зерттеулер жүргізілді.

Аталған зерттеулерде біріктірілген емнің бүйректік және/немесе кардиоваскулярлық оқиғалардың туындауына және өлімге ұшырау көрсеткіштеріне маңызды оң ықпалы анықталмады, ал, монотерапиямен салыстырғанда, гиперкалиемия, бүйректің жедел зақымдануы және/немесе артериялық гипотензияның даму қаупі жоғарылады.

АӨФ тежегіштерінің және АРА II ұқсас топшілік фармакодинамикалық қасиеттерін ескере отырып, аталған нәтижелерді осы топтардың кез келген басқа препараттарының өзара әрекеттесуі үшін күтуге болады.

Сондықтан диабеттік нефропатия бар пациенттерде бір мезгілде АӨФ тежегіштерін және АРА II қолдануға болмайды.

Қант диабетінің 2 типі және бүйректің созылмалы ауруы немесе кардиоваскулярлық ауруы бар немесе осы аурулардың бірігуі болған пациенттерде АӨФ тежегіштері мен АРА II стандартты еміне алискиренді қосудың оң әсері жөніндегі клиникалық зерттеу деректері бар. Зерттеу қолайсыз нәтижелердің туындау қаупінің артуымен байланысты мерзімінен бұрын тоқтатылды. Кардиоваскулярлық өлім және инсульт алискирен қабылдаған пациенттер тобында, плацебо тобымен салыстырғанда, жиірек білінді; сондай-ақ жағымсыз құбылыстар және ерекше мүдде туғызатын күрделі жағымсыз құбылыстар (гиперкалиемия, артериялық гипотензия және бүйрек функциясының бұзылуы), плацебо тобына қарағанда, алискирен тобында жиірек тіркелді.

### Балалар

Липертанс дәрілік препаратын балаларда қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі жөнінде деректер жоқ.

### **5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері**

Бірге 40 мг аторвастатин, 10 мг амлодипин мен 10 мг периндоприл аргининін қабылдағанда аторвастатин АUC 23% ұлғайды, ол клиникалық мәнді емес. Осы орайда

қан плазмасындағы периндоприлдің ең жоғары концентрациясы 19% жоғарылады, бұл периндоприлат (периндоприлдің белсенді метаболиті) фармакокинетикасының көрсеткіштеріне ықпал етпеді. Аторвастатинмен және периндоприлмен бір мезгілде қабылдағанда амлодипиннің сіңірілу жылдамдығы мен шамасы амлодипин оқшау қабылданған кездегіден елеулі ерекшеленбеді.

### ***Амлодипин***

#### Сіңірілуі

Емдік дозаларын ішке қабылдаудан кейін амлодипин жақсы сіңіріледі. Қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясына ( $C_{max}$ ) препаратты ішке қабылдаудан кейін 6-12 сағаттан соң жетеді. Абсолютті биожетімділігі 64-80% жуық құрайды. Ас ішу амлодипин биожетімділігіне ықпалын тигізбейді.

#### Таралуы

Таралу көлемі шамамен 21 л/кг. *In vitro* зерттеулерінде айналымдағы амлодипиннің 97,5% жуығы қан плазмасы ақуыздарымен байланысқаны көрсетілді.

#### Биотрансформациясы және элиминациясы

Қан плазмасынан шығатын амлодипиннің соңғы  $T_{1/2}$  35-50 сағат, бұл оны тәулігіне 1 рет қабылдаумен үйлеседі. Амлодипин белсенді емес метаболиттердің түзілуімен бауырда қарқынды метаболизденеді; осы орайда қабылданған амлодипин дозасының 10%-ы несеппен және 60%-ы метаболиттер түрінде шығарылады.

#### Пациенттердің ерекше топтары

##### *Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттердің амлодипинді қолдану деректері шектеулі. Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде амлодипин клиренсінің төмендеуі байқалады, бұл  $T_{1/2}$  ұзаруына және шамамен 40-60% AUC ұлғаюына алып келеді.

##### *Егде жастағы пациенттер*

Препаратты қабылдаудан амлодипин  $C_{max}$  мәніне жетуге дейінгі уақыт егде және олардан жасырақ пациенттерде ерекшеленбейді. Егде жастағы пациенттерде амлодипин клиренсінің баяулауы білінеді, бұл AUC және  $T_{1/2}$  артуына алып келеді. ЖСЖ бар пациенттерде AUC және  $T_{1/2}$  артуы осы жас тобы үшін болжанған шамаға сәйкес келеді.

### ***Аторвастатин***

#### Сіңірілуі

Аторвастатин ішке қабылдаудан кейін тез сіңеді, қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясына ( $C_{max}$ ) 1-2 сағаттан соң жетеді. Аторвастатиннің сіңу дәрежесі дозаға

пропорционал артады. Үлбірлі қабықпен қапталған таблетканы ішке қабылдаудан кейін аторвастатин биожетімділігі, ерінді түріндегі аторвастатинмен салыстырғанда, 95-99 % құрайды. Аторвастатин абсолютті биожетімділігі 12% жуық құрайды, ал ГМГ-КоА-редуктазаға қатысты тежеу белсенділігінің жүйелі биожетімділігі 30% жуық. Төмен жүйелі биожетімділігі асқазан-ішек жолының (АІЖ) шырышты қабығындағы жүйе алдындағы метаболизммен және/немесе бауыр арқылы «алғаш өту» кезіндегі метаболизммен кепілді болады.

#### Таралуы

Аторвастатиннің орташа таралу көлемі 381 л жуық. Қан плазмасының ақуыздарымен байланысы 98%-дан кем емес.

#### Биотрансформациясы

Аторвастатин Р450 3А4 цитохромы жүйесі изоферменттерінің әсерімен орто- және парагидроксилденген туындыларға әрі әртүрлі бета-тотығу өнімдеріне дейін метаболизденеді. Басқа жолдардан тыс, осы өнімдер әріқарай глюкурондану жолымен метаболизденеді. *In vitro* орто- және парагидроксилденген метаболиттермен ГМГ-КоА-редуктаза тежелуі оның аторвастатинмен тежелісіне баламалы. ГМГ-КоА-редуктаза белсенділігінің шамамен 70% төмендеуі айналымдағы белсенді метаболиттердің әсер етуі есебінен жүреді.

#### Элиминациясы

Аторвастатин бауырдағы және/немесе бауырдан тыс метаболизм нәтижесінде, ең алдымен, өтпен шығарылады. Алайда, аторвастатин айқын ішек-бауырлық кері айналымға ұшырамайды. Орташа жартылай шығарылу кезеңі ( $T_{1/2}$ ) 14 сағатқа жуық, бұл ретте белсенді метаболиттер әсерінің арқасында ГМГ-КоА-редуктазаға қатысты тежеу белсенділігінің  $T_{1/2}$  мәні 20-30 сағатқа жуық.

Аторвастатин бауыр тасымалдаушыларының – 1В1 (ОАТР1В1) және 1В3 (ОАТР1В3) органикалық анион-тасымалдаушы полипептид субстраты болып табылады. Аторвастатин метаболиттері – ОАТР1В1 субстраттары. Аторвастатин Р-гликопротеин (Р-gp) эффлюксті тасымалдаушыларының және сүт безі обырына төзімді ақуыз (BCRP) субстраты болып айқындалады, бұл аторвастатиннің ішекте сіңуін және билиарлы клиренсін шектеуі мүмкін.

#### Пациенттердің ерекше топтары

*Егде жастағы пациенттер*

Егде жастағы дені сау еріктілерде қан плазмасындағы аторвастатин мен оның белсенді метаболиттерінің концентрациялары, гиполипидемиялық әсерлері жастардағысымен салыстырмалы болса да, жасырақ дені сау еріктілерден жоғары.

#### *Жынысы*

Қан плазмасындағы аторвастатин мен оның белсенді метаболиттерінің концентрациясы әйелдерде ерлердегісінен ерекшеленеді ( $C_{\max}$  шамамен 20% жоғары, ал AUC 10% төмен), алайда, ерлер мен әйелдерде препараттың липидтік алмасуға ықпалының клиникалық мәнді айырмашылықтары анықталмады.

#### *Бүйрек функциясының бұзылуы*

Бүйрек аурулары қан плазмасындағы аторвастатин мен оның белсенді метаболиттерінің концентрациясына және олардың липидтік алмасу көрсеткіштеріне әсер етуіне ықпал етпейді.

#### *Бауыр функциясының бұзылуы*

Бауырының созылмалы алкогольдік зақымдануы (Чайлд-Пью жіктеуі бойынша В класы) бар пациенттерде қан плазмасында аторвастатин мен оның белсенді метаболиттерінің концентрациясы едәуір ( $C_{\max}$  шамамен 16 есе, ал AUC шамамен 11 есе) жоғарылайды.

#### *SLCO1B1 гені бойынша полиморфизм*

ГМГ-КоА-редуктазаның, оның ішінде аторвастатиннің барлық тежегіштерінің бауырда қармалуы OATP1B1 тасымалдағышы ақуызының көмегімен жүзеге асады. SLCO1B1 гені бойынша полиморфизммен пациенттерде аторвастатин экспозициясының ұлғаю қаупі болады, бұл рабдомиолиз даму қаупінің артуына алып келуі мүмкін (4.4. бөлімін қараңыз). OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC) кодтаушы геніндегі полиморфизм, генотиптің осы нұсқасы (с.521TT) жоқ тұлғалармен салыстырғанда, аторвастатин AUC 2,4 есе ұлғаюымен байланысты. Сонымен қатар, осы пациенттерде аторвастатин тежегіштерінің бауырда қармалуының генетикалық себепті бұзылуы мүмкін. Препараттың тиімділігі үшін болжамды зардаптары белгісіз.

### ***Периндоприл***

#### Сіңірілуі

Ішке қабылдағанда периндоприл тез сіңеді, қан плазмасында  $C_{\max}$  мәніне 1 сағаттан соң жетеді. Қан плазмасынан шығатын  $T_{1/2}$  1 сағатқа созылады.

#### Таралуы

Бос периндоприлаттың таралу көлемі шамамен 0,2 л/кг. Периндоприлаттың қан плазмасы ақуыздарымен, ең алдымен, АӨФ-пен байланысуы 20% жуық құрайды және дозаға байланысты сипатта болады.

### Биотрансформациясы

Периндоприлдің фармакологиялық белсенділігі жоқ. Ішке қабылданған периндоприлдің жалпы мөлшерінің шамамен 27%-ы периндоприлат белсенді метаболиті түрінде қан ағымына түседі. Периндоприлаттан тыс фармакологиялық белсенділігі жоқ тағы 5 метаболит түзіледі. Периндоприлат қан плазмасындағы  $C_{\max}$  мәніне ішке қабылдаудан кейін 3-4 сағаттан соң жетеді.

Ас ішу периндоприлдің периндоприлатқа айналуын баяулатып, осылайша, биожетімділігіне ықпал етеді. Сондықтан препаратты тәулігіне 1 рет, таңертең, ас ішу алдында ішке қабылдау керек.

### Элиминациясы

Периндоприлат организмнен бүйрекпен шығарылады. Бос фракциясының соңғы  $T_{1/2}$  17 сағатқа жуық созылады, сондықтан тепе-теңдік күйіне 4 тәулік ішінде жетеді.

### Дозаға тәуелділігі (тәуелсіздігі)

Периндоприлдің қан плазмасындағы концентрациясының оның дозасына желілік тәуелділігі бар.

### Пациенттердің ерекше топтары

#### *Егде жастағы пациенттер*

Егде жастағы, сондай-ақ жүрек немесе бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде периндоприлат шығарылуы баяулаған.

#### *Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бүйрек жеткіліксіздігінің ауырлық дәрежесіне (креатинин клиренсі) қарай дозаны түзету керек.

Периндоприлаттың диализдік клиренсі 70 мл/мин құрайды.

#### *Бауыр циррозы бар пациенттер*

Периндоприл фармакокинетикасы бауыр циррозы бар пациенттерде бұзылған: оның бауырлық клиренсі 2 есе азаяды. Дегенмен де, түзілген периндоприлат мөлшері азаймайды, бұл дозаны түзетуді талап етпейді (4.2. және 4.4. бөлімдерін қараңыз).

### **5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Липертанс препаратының клиникаға дейінгі зерттеулері жүргізілмеген.

#### ***Амлодипин***

*Ұрпақ өрбіту қабілетіне уыттылығы:* егеуқұйрықтар мен тышқандардың тұқым өрбіту қабілетіне уыттылығының зерттеулері препаратты адамға ұсынылған ең жоғары дозаларынан шамамен 50 есе артық дозаларында (мг/кг бойынша есептегенде) буаздық

кезеңінің ұзаққа созылуын, туу уақытының ұзарып кетуін және тұқымының тіршілік ету қабілетінің төмендеуін көрсетті.

*Фертильділік бұзылуы:* амлодипинді 10 мг/кг/күн дозаларда (мг/м<sup>2</sup> есебімен адамға ұсынылған ең жоғары 10 мг дозасынан 8 есез\* асып кететін) алған егеуқұйрықтарда (шағылысуға дейін еркектері 64 күн бойы, ал ұрғашылары 14 күн бойы) фертильділікке әсері анықталмады. Еркек егеуқұйрықтар амлодипин безилатын 30 күн бойы адамға арналған дозасымен салыстырылатын дозада (мг/кг болып есептелгенде) алған басқа зерттеуде қан плазмасындағы фолликул стимуляциялаушы гормон мен тестостерон концентрациясының төмендеуі, сондай-ақ шәуһет тығыздығының және жетілген сперматидтер мен Сертоли жасушалары санының азаюы анықталды.

*Канцерогенез, мутагенез:* амлодипинді азықпен бірге 2 жыл бойы 0,5, 1,25, және 2,5 мг/кг/тәулік тәуліктік дозасын қамтамасыз ету үшін есептелген концентрацияларда алған егеуқұйрықтар мен тышқандарда канцерогенділік белгілері табылмады. Ең жоғары доза (тышқандар үшін – мг/м<sup>2</sup> есебімен ең жоғары ұсынылған 10 мг клиникалық дозасына ұқсас, егеуқұйрықтар үшін – одан 2 есе\* асып кететін) тышқандар үшін ең жоғары жағымды дозасына жақын болды, бірақ егеуқұйрықтар үшін емес.

Мутагенез зерттеулері барысында препаратты қолданумен байланысты гендік те, хромосомалық та деңгейдегі әсерлері анықталмады.

\* Пациенттің 50 кг салмағына есептелгенде.

### ***Аторвастатин***

*Тұқым өрбіту қабілетіне уыттылығы және фертильділікке әсері:* жануарларға жүргізілген тәжірибелік зерттеулер барысында ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерінің эмбрион немесе ұрықтың дамуына ықпал ету мүмкіндігі туралы деректер алынды. Егеуқұйрықтар, үй қояндары мен иттерде аторвастатин фертильділікке ықпалын тигізеді және тератогенді әсері болмады. Дегенмен де, аналық организмге уытты дозаларын қолданғанда егеуқұйрықтар мен үй қояндарында эмбриоуыттылығы байқалды. Аторвастатиннің жоғары дозалары ұрғашы егеуқұйрықтарға әсер еткенде тұқымның даму кідірісі және постнатальді тіршілік қабілетінің төмендеуі байқалды. Препараттың егеуқұйрықтарда плацента арқылы өтетіні туралы деректер бар. Егеуқұйрықтарда плазмадағы аторвастатин концентрациялары оның сүттегі концентрацияларына ұқсас. Аторвастатин немесе оның метаболиттерінің адам сүтімен бөліну-бөлінбеуі белгісіз.

*Канцерогенез, мутагенез:* *in vitro* 4 сынақтан және *in vivo* 1 сынақтан құралған серияда аторвастатиннің мутагенді және кластогенді қуатының жоқ екені анықталды. Аторвастатиннің егеуқұйрықтарда канцерогенді әсер етпейтіні анықталды, бірақ препараттың (ең жоғары ұсынылған дозасында адамдағы AUC<sub>0-24h</sub> мәнінен 6-11 есе асып

кететін) жоғары дозаларын тышқандарда қолданғанда аталықтарында гепацеллюлярлы аденомалар, ал аналықтарында гепацеллюлярлы карциномалар анықталды.

### ***Периндоприл***

*Созылмалы уыттылығы:* пероральді қолдану кезіндегі созылмалы уыттылық зерттеулерінде (егеуқұйрықтарда және маймылдарда) нысана-мүшенің бүйрек екені анықталды, оның зақымдануы қайтымды болды.

*Тұқым өрбіту қабілетіне уыттылығы және фертильділікке әсері:* тұқым өрбіту қабілетіне уыттылығының зерттеулерінде (егеуқұйрықтар, тышқандар, үй қояндары мен маймылдарда) эмбриоуыттылық және тератогенділік белгілері анықталмады. Алайда, фармакотерапиялық топ ретінде ангиотензин өзгертуші фермент тежегіштерінің ұрықтың кешірек мерзімде дамуына қолайсыз әсер ететіні, оның кеміргіштер мен үй қояндарында ұрықтың өліп қалуына және туа біткен даму ақауларына алып келетіні көрсетілді: бүйректің ошақтық зақымдануы мен перинатальді және постнатальді өлімге ұшыраудың көбеюі байқалды. Аталық та, аналық та егеуқұйрықтарда фертильділік бұзылулары байқалмады.

*Канцерогенез, мутагенез:* мутагенділігі *in vitro* немесе *in vivo* зерттеуерінде аталмады. Егеуқұйрықтар мен тышқандарға жүргізілген ұзақ мерзімді зерттеулерде канцерогенділігі байқалмады.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **6.1. Қосымша заттар тізбесі**

*Таблетка ядросы:*

Кальций карбонаты

Лактоза моногидраты

Микрокристалды целлюлоза (авицел РН-101)

Натрий карбоксиметилкрахмалы

Гипролоза

Мальтодекстрин

Магний стеараты

*Үлбірлі қабық:*

Глицерол

Гипромеллоза

Макрогол 6000

Магний стеараты

Титанның қостотығы (E171)

Темірдің сары тотығы бояғышы (E172)

## **6.2. Үйлесімсіздігі**

Қатысты емес.

## **6.3. Жарамдылық мерзімі**

2 жыл.

## **6.4. Сақтау кезіндегі ерекше сақтандыру шаралары**

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

## **6.5. Бірінші қаптаманың сипаты және ішіндегісі**

30 таблеткадан тығыздығы төмен полиэтиленнен жасалған дозатормен (немесе дозаторсыз) және құрамында силикагель бар тығыздығы төмен полиэтиленнен жасалған тығынмен жабдықталған полипропилен құтыда. 1 құтыдан қосымша парақпен бірге алғашқы ашылуы бақыланатын картон қорапшада.

Қаптамалардың барлық өлшемдері бірдей өткізуге қолжетімді болмауы мүмкін.

## **6.6. Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары және препаратпен жасалатын басқа манипуляциялар**

Ерекше шаралар жоқ.

## **7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

Франция

Лаборатории Сервье / Les Laboratoires Servier

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

### **7.1. Тіркеу куәлігі ұстаушысының өкілі**

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

#### Ресей Федерациясы

«Сервье» АҚ

Мекенжай: 125196, Мәскеу қ., Лесная

көш., 7 үй, 7/8/9 қабат

Тел.: +7 (495) 937 07 00

Факс: +7 (495) 937 07 01

Эл. пошта: [servier.russia@servier.com](mailto:servier.russia@servier.com)

#### Қазақстан Республикасы

«Сервье Қазақстан» ЖШС

Мекенжай: 050020, Алматы қ., Достық

даңғ., 310Г

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Эл. пошта: [kazadinfo@servier.com](mailto:kazadinfo@servier.com)

## **8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

ЛП-№(001612)-(РГ-RU)

## **9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН**

Бірінші тіркеу күні:

Ресей Федерациясында 27 желтоқсан 2022 ж.

## **10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

Липертанс дәрілік препаратының жалпы сипаттамасын «Интернет» ақпараттық-коммуникациялық желісіндегі Еуразиялық экономикалық одақтың <http://ees.eaeunion.org/> ақпараттық порталынан қарауға болады.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

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

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

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

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

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амлодипин+аторвастатин+периндоприл

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

#### **4.1. Показания к применению**

Препарат Липертанс показан к применению у взрослых.

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

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

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

## **4.2. Режим дозирования и способ применения**

### Режим дозирования

По 1 таблетке 1 раз в сутки.

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

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

У пациентов, принимающих противовирусные препараты гразопревир + элбасвир для лечения гепатита С или летермовир для профилактики цитомегаловирусной инфекции совместно с лекарственным препаратом Липертанс, доза аторвастатина в препарате Липертанс не должна превышать 20 мг/сутки.

Не рекомендуется применение лекарственного препарата Липертанс совместно с циклоспорином.

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

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

#### *Симптоматическая артериальная гипотензия*

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

#### Особые группы пациентов

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

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

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

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

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

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

#### Дети

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

#### Способ применения

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

### 4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам, к другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), или к другим производным дигидропиридина, или к другим статинам, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- 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 4.6.).
- Совместное применение с противовирусными препаратами глекапревир+пибрентасвир для лечения гепатита С.
- Тяжелая артериальная гипотензия.
- Шок (включая кардиогенный).
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия и тяжелый аортальный стеноз).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Совместное применение с алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) (см. разделы 4.5. и 5.1.).
- Совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.4.).
- Совместное применение с фузидовой кислотой (см. раздел 4.5.).
- Совместное применение с комбинацией валсартан + сакубитрил. Применение препарата Липертанс возможно не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.4. и 4.5.).

- Экстракорпоральные методы лечения с использованием некоторых мембран с отрицательно заряженной поверхностью (см. раздел 4.5.).
- Значимый двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки (см. раздел 4.4.).

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### С осторожностью

Интерстициальная болезнь легких, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), артериальная гипотензия, аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, почечная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани (в том числе, системная красная волчанка, склеродермия), терапия иммунодепрессантами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран, повышенная чувствительность/ангионевротический отек, анафилактическая реакция при аферезе ЛПНП и десенсибилизации, нейтропения, применение у пациентов негроидной расы, хирургическое вмешательство/общая анестезия, гиперкалиемия, одновременное применение препаратов лития, калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли, двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), печеночная недостаточность, применение у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и/или страдающих заболеваниями печени (в анамнезе), применение у пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза, одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента СYP3A4, пожилой возраст, острый инфаркт миокарда (и период в течение 1 месяца после него), нестабильная стенокардия, синдром слабости синусового узла.

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

##### Нарушение функции печени

В связи с наличием в составе препарата Липертанс аторвастатина, необходимо периодически контролировать показатели функции печени. При появлении симптомов или признаков, указывающих на нарушение функции печени, пациентам следует провести функциональные печеночные пробы. При повышении активности трансаминаз необходимо контролировать их активность до возвращения к нормальным значениям. В случае повышения активности трансаминаз более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы (ВГН), рекомендуется снизить дозу аторвастатина, используя отдельные

компоненты препарата, или отменить препарат (см. раздел 4.8.). Липертанс следует применять с осторожностью у пациентов, которые потребляют значительное количество алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевания печени.

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

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

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

#### Гипертонический криз

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

#### Влияние на скелетную мускулатуру

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

Сообщалось об очень редких случаях иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после терапии некоторыми статинами. ИОНМ характеризуется клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных

мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови, которые сохраняются несмотря на прекращение терапии статинами, наличием антител к ГМГ-КоА-редуктазе и улучшением состояния при применении иммунодепрессантов.

*Измерение активности КФК:*

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

*До начала лечения:*

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

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

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

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

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

*Во время лечения:*

- Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о появлении мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой.
- Если такие симптомы возникают в процессе лечения препаратом Липертанс, следует определить активность КФК. Если активность КФК превышает ВГН более чем в 5 раз, лечение следует прекратить.
- Если мышечные симптомы резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт, то лечение следует прекратить, даже в том случае, если активность КФК повышена не более чем в 5 раз относительно ВГН.
- В случае исчезновения симптомов и нормализации активности КФК можно рассмотреть вопрос о повторном назначении аторвастатина или другого статина в наименьшей дозе и под тщательным наблюдением.
- Прием препарата Липертанс должен быть немедленно прекращен в случае, если активность КФК более чем в 10 раз превышает ВГН, либо диагностируется или подозревается рабдомиолиз.

*Совместное применение с другими лекарственными средствами:*

Риск развития рабдомиолиза повышается при совместном применении препарата Липертанс с лекарственными препаратами, увеличивающими плазменные концентрации аторвастатина, такими как мощные ингибиторы СУРЗА4 или транспортных белков (циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, летермовир и ингибиторы ВИЧ-протеазы, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, ритонавир+типранавир и т. д.). Риск развития миопатии также повышается при совместном применении с гемфиброзилом и другими производными фиброевой кислоты, противовирусными препаратами для лечения вирусного гепатита С (ВГС) (боцепревир, телапревир, гразопревир+элбасвир, ледипасвир+софосбувир), эритромицином, ниацином или эзетимибом. По возможности следует назначить альтернативную терапию, не включающую данные препараты.

В случае необходимости совместного применения данных препаратов и препарата Липертанс, необходимо учитывать отношение ожидаемой пользы к возможному риску. Пациентам, принимающим препараты, увеличивающие плазменные концентрации аторвастатина, необходимо назначать более низкую максимальную дозу аторвастатина, поэтому следует рассмотреть вопрос о снижении дозы с применением отдельных компонентов. В случае применения мощных ингибиторов

СУРЗА4 необходимо назначить более низкую начальную дозу аторвастатина и обеспечить мониторинг клинического состояния пациента (см. раздел 4.5.).

Из-за наличия в лекарственном препарате Липертанс аторвастатина его нельзя назначать совместно с системными препаратами фузидовой кислоты или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидовой кислотой. У пациентов, которым системное применение фузидовой кислоты необходимо, лечение статинами следует прекратить на протяжении всего периода лечения фузидовой кислотой. Сообщалось о рабдомиолизе (включая отдельные случаи с летальным исходом) у пациентов, получавших фузидовую кислоту в сочетании со статинами (см. раздел 4.5.). Пациенту следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу при появлении симптомов мышечной слабости, боли или болезненности. Терапию статинами можно возобновить через семь дней после приема последней дозы фузидовой кислоты.

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

#### Миастения гравис, глазная миастения

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

#### Интерстициальное заболевание легких

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

#### Сахарный диабет

Имеются данные о том, что статины увеличивают концентрацию глюкозы в крови и у некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета могут вызывать

гипергликемию, при которой формально требуется проведение терапии сахарного диабета. Однако снижение на фоне терапии статинами сердечно-сосудистого риска перевешивает данный риск, поэтому он не должен быть поводом для прекращения терапии препаратом Липертанс. Пациентам, находящимся в группе риска (концентрация глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м<sup>2</sup>, повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия), должен проводиться клинический и биохимический контроль в период терапии препаратом Липертанс.

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

#### Сердечная недостаточность

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

#### Артериальная гипотензия

Ингибиторы АПФ, такие как периндоприл, могут вызывать резкое снижение артериального давления (АД). Симптоматическая артериальная гипотензия редко развивается у пациентов с неосложненным течением артериальной гипертензии. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина (см. разделы 4.5. и 4.8.). Симптоматическая артериальная гипотензия может наблюдаться у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью, как с наличием, так и без почечной недостаточности. Этот риск выше у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности как реакция на прием петлевых диуретиков, гипонатриемию или функциональную почечную недостаточность. Пациенты с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии должны находиться под тщательным

медицинским наблюдением в начале терапии и при титрации дозы (см. раздел 4.8.). Подобный подход применяется и у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное падение АД может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

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

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

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

#### Трансплантация почки

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

#### Реноваскулярная гипертензия

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

#### Нарушение функции почек

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

Регулярный контроль концентрации креатинина и калия в сыворотке крови является частью обычной медицинской практики у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.8.).

Артериальная гипотензия, которая иногда развивается в начале приема ингибиторов АПФ (к которым относится периндоприл) у пациентов с симптоматической ХСН, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. Возможно развитие острой почечной недостаточности, как правило, обратимой.

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

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

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

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

### Гемодиализ

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

### Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, в редких случаях и в любом периоде терапии может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, верхних и

нижних конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани (см. раздел 4.8.). В таких случаях прием препарата Липертанс должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до полного исчезновения симптомов. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя в качестве симптоматической терапии могут применяться антигистаминные средства. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, что требует неотложной терапии, например, подкожного введения адреналина и/или обеспечения проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

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

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

раздел 4.5.). Следует соблюдать осторожность при назначении рацекадотрила, ингибиторов mTOR и глиптинов пациентам, получающим ингибиторы АПФ.

#### Анафилактоидные реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

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

#### Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

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

#### Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

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

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

#### Этнические различия

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

### Кашель

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

### Хирургическое вмешательство/общая анестезия

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

### Гиперкалиемия

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

проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5.).

#### Препараты лития

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

#### Двойная блокада РААС

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

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

#### Первичный гиперальдостеронизм

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

#### Особые указания, касающиеся амлодипина

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

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

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

#### Вспомогательные вещества

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

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

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС в результате одновременного приема ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных реакций как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы 4.3., 4.4. и 5.1.).

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

##### *Лекарственные средства, повышающие риск развития ангионевротического отека*

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

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

##### *Лекарственные средства, которые вызывают гиперкалиемию*

Несмотря на то, что концентрация калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, принимающих препарат Липертанс, может возникнуть гиперкалиемия. Некоторые лекарственные средства или терапевтические классы лекарственных средств могут вызвать гиперкалиемию, а именно: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид),

ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарины, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол), поскольку триметоприм, как известно, действует подобно калийсберегающему диуретику, как амилорид. Одновременный прием указанных лекарственных средств повышает риск возникновения гиперкалиемии. Поэтому применение препарата Липертанс с вышеперечисленными лекарственными средствами не рекомендуется. При совместном назначении следует применять с осторожностью, контролируя концентрацию калия в сыворотке крови.

*Совместное применение противопоказано (см. раздел 4.3.):*

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

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

<b>Компонент</b>	<b>Известное взаимодействие с препаратом</b>	<b>Взаимодействие с другим лекарственным средством</b>
------------------	--	--

Амлодипин	Дантролен (внутривенное введение)	У лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапса в связи с гиперкалиемией после применения верапамила и внутривенного введения дантролена. Вследствие риска развития гиперкалиемии следует исключить одновременный прием блокаторов «медленных» кальциевых каналов, в том числе препарата Липертанс, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.
Аторвастатин/ амлодипин	Грейпфрут или грейпфрутовый сок	Совместное употребление большого количества грейпфрутового сока и аторвастатина не рекомендуется (см. табл. 1). Совместное применение препарата Липертанс, содержащего амлодипин, и употребление грейпфрутов или грейпфрутового сока не рекомендуется в связи с возможным повышением биодоступности амлодипина у некоторых пациентов, что может привести к усилению эффектов снижения АД.
Аторвастатин	Мощные ингибиторы изофермента СУР3А4	Аторвастатин метаболизируется цитохромом P450 3A4 (CYP3A4) и является субстратом печеночных переносчиков, органического анион-транспортирующего полипептида 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболиты аторвастатина являются субстратами OATP1B1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат эффлюксных переносчиков Р-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), что может ограничивать кишечную абсорбцию и билиарный клиренс аторвастатина (см. раздел 5.2.). 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 4.4.). Совместное 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, кетоконазол, вориконазол, итраконазол,

		<p>позаконазол, некоторые противовирусные препараты, используемые для лечения ВГС (например, гразопревир+элбасвир) и ингибиторы ВИЧ-протеазы, включая ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т. д.). В тех случаях, когда невозможно избежать совместного применения этих препаратов, должен назначаться Липертанс с более низким содержанием аторвастатина, а также рекомендуется проведение надлежащего клинического мониторинга состояния пациентов (см. табл. 1).</p>
Периндоприл	Алискирен	<p>Совместное применение препарата Липертанс и алискирена у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек, не рекомендуется.</p>
	Совместная терапия с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина	<p>В литературных источниках сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ, таким как периндоприл, и АРА II связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена единичными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД.</p>
	Эстрамустин	<p>Повышение риска нежелательных реакций, таких как ангионевротический отек (отек Квинке).</p>
	Препараты лития	<p>При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение препарата Липертанс и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить тщательный контроль концентрации лития в плазме крови (см. раздел 4.4.).</p>
	Калийсберегающие диуретики (такие как триамтерен, амилорид, эплеренон, спиронолактон),	<p>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</p>

соли калия	препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4.). Если необходимо одновременное применение, следует соблюдать осторожность и проводить регулярный частый контроль содержания калия в сыворотке крови и креатинина.
------------	--

*Совместное применение, которое требует особого внимания:*

<b>Компонент</b>	<b>Известное взаимодействие с препаратом</b>	<b>Взаимодействие с другим лекарственным средством</b>
Амлодипин	Ингибиторы изофермента СYP3A4	Одновременный прием амлодипина с мощными или умеренными ингибиторами СYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты из группы азолов, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к существенному увеличению экспозиции амлодипина. Клинические проявления указанных фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В данном случае могут понадобиться клинический мониторинг состояния пациентов и коррекция дозы. Имеется повышенный риск развития артериальной гипотензии у пациентов, получающих кларитромицин с амлодипином. При одновременном применении амлодипина с кларитромицином рекомендуется тщательно наблюдать за состоянием пациентов.
	Индукторы изофермента СYP3A4	При совместном применении известных индукторов СYP3A4 концентрация амлодипина в плазме может варьироваться. Поэтому необходимо контролировать артериальное давление и корректировать дозу как во время, так и после совместного применения, особенно с мощными индукторами СYP3A4 (например, с такими как рифампицин, Зверобой продырявленный).
Аторвастатин	Умеренные ингибиторы изофермента СYP3A4	Совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 (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 СYP3A4, и их одновременное применение с аторвастатином может привести к повышению

	<p>экспозиции аторвастатина. Поэтому при необходимости одновременного приема с умеренными ингибиторами изофермента СУРЗА4 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 СУРЗА4.</p>
<p>Индукторы изофермента СУРЗА4</p>	<p>Совместное применение аторвастатина с индукторами изофермента Р450 3А (например, эфавирензом, рифампицином, препаратами Зверобоя продырявленного) может приводить к переменному 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.</p>
<p>Дигоксин</p>	<p>При повторном приеме дигоксина и 10 мг аторвастатина равновесные концентрации дигоксина в плазме крови возрастали незначительно (см. табл. 2). Необходимо проведение надлежащего мониторинга состояния пациентов, принимающих дигоксин.</p>
<p>Эзетимиб</p>	<p>Применение эзетимиба в виде монотерапии связано с риском нежелательных реакций со стороны мышц, включая рабдомиолиз. Риск развития этих явлений может увеличиваться при одновременном применении эзетимиба и препарата Липертанс. Рекомендуется проведение надлежащего клинического мониторинга состояния этих пациентов.</p>
<p>Фузидовая кислота</p>	<p>Риск развития нарушений со стороны мышц, включая рабдомиолиз, может увеличиваться при совместном применении фузидовой кислоты и статинов. Механизм этого взаимодействия (фармакодинамический и/или фармакокинетический) пока неизвестен.</p>

	<p>Сообщалась о случаях рабдомиолиза (в том числе со смертельным исходом) у пациентов, принимающих эту комбинацию.</p> <p>Если системное использование фузидовой кислоты считается необходимым, лечение препаратом Липертанс должно быть прекращено в течение всего периода лечения фузидовой кислотой (см. раздел 4.4.).</p>
Гемфиброзил/ производные фиброевой кислоты	<p>При применении фибратов в виде монотерапии иногда могут возникать нежелательные реакции со стороны мышц, включая рабдомиолиз (см. табл. 1). Риск развития этих явлений может увеличиться при одновременном применении производных фиброевой кислоты и аторвастатина. Если сопутствующего применения этих средств нельзя избежать, для достижения цели терапии следует применять препарат Липертанс с более низким содержанием аторвастатина; необходимо проведение надлежащего мониторинга состояния пациентов (см. раздел 4.4.).</p>
Ингибиторы транспорта	<p>Ингибиторы транспортных белков (например, циклоспорин, летермовир) могут увеличивать экспозицию аторвастатина (см. табл. 1). Неизвестно, влияет ли ингибирование транспортных белков печеночного захвата на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах. Если совместного применения этих препаратов избежать нельзя, рекомендуется снизить дозу и проводить клинический мониторинг эффективности лечения.</p> <p>Липертанс не рекомендуется применять у пациентов, принимающих летермовир совместно с циклоспорином (см. раздел 4.4.).</p>
Варфарин	<p>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</p>

		<p>времени. Как только будет зафиксировано стабильное протромбиновое время, показатели протромбинового времени можно контролировать с интервалами, которые обычно рекомендуются для пациентов, получающих лечение антикоагулянтами кумаринового ряда. В случае изменения дозы аторвастатина в препарате Липертанс или в случае отмены лечения такой же контроль следует провести повторно. Лечение аторвастатином не было связано с возникновением кровотечений или с изменением показателя протромбинового времени у пациентов, не принимающих антикоагулянты.</p>
Периндоприл	Гипогликемические средства (гипогликемические средства для приема внутрь, инсулин)	<p>Эпидемиологические исследования дают основания предполагать, что одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулин, пероральные гипогликемические средства) может усиливать гипогликемический эффект с риском развития гипогликемии. Как правило, это наблюдается в первые недели проведения комбинированной терапии и у пациентов с нарушением функции почек. Необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови в первый месяц лечения.</p>
	Баклофен	<p>Усиливает антигипертензивный эффект. Следует тщательно контролировать уровень АД и, при необходимости, подобрать дозировку антигипертензивных препаратов.</p>
	НПВП, включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (3 г/сутки и более)	<p>Совместное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП) может привести к снижению антигипертензивного действия. Совместное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к увеличению риска ухудшения функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с исходно сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении комбинации препарата Липертанс и НПВП, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, рекомендуется контролировать функцию почек, как в начале комбинированной терапии, так и периодически в процессе лечения.</p>
	Рекомбинантные тканевые активаторы	<p>Пациенты, получавшие ингибиторы АПФ и получающие алтеплазу для тромболитической</p>

плазминогена (rtPA, алтеплаза) терапии при остром ишемическом инсульте, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека.

*Совместное применение, которое необходимо учитывать:*

<b>Компонент</b>	<b>Известное взаимодействие с препаратом</b>	<b>Взаимодействие с другим лекарственным средством</b>
Амлодипин	Дигоксин, аторвастатин или варфарин	Исследования лекарственных взаимодействий показали, что амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина или варфарина.
	Такролимус	Существует риск повышения концентрации такролимуса в плазме крови при совместном применении с амлодипином. Во избежание токсических эффектов такролимуса при совместном применении этих препаратов, требуется контроль концентрации такролимуса в плазме крови и коррекция его дозы при необходимости.
	Ингибиторы mTOR (мишень рапамицина в клетках млекопитающих)	Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус являются субстратами CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При совместном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может увеличить их экспозицию.
	Циклоспорин	Исследования взаимодействия амлодипина и циклоспорина не проводились у здоровых добровольцев или в других популяциях, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки. Данные исследования продемонстрировали различное повышение минимальной концентрации циклоспорина в плазме крови (в среднем от 0 до 40 %). Следует учитывать возможность контроля концентрации циклоспорина в плазме крови у пациентов после трансплантации почки при совместном применении с амлодипином. При необходимости доза циклоспорина должна быть снижена.
Аторвастатин	Колестипол	Концентрации аторвастатина и его активных метаболитов в плазме крови были ниже (примерно на 25 %) при совместном применении колестипола и аторвастатина. Однако влияние на обмен липидов было более выраженным при одновременном применении аторвастатина и колестипола, чем при применении любого из этих лекарственных средств отдельно.
	Пероральные контрацептивы	Совместное применение аторвастатина и пероральных контрацептивов приводит к повышению концентраций норэтиндрона и

		этинилэстрадиола в плазме крови (см. табл. 2).
	Колхицин	Несмотря на то, что исследований совместного применения колхицина и аторвастатина не проводилось, имеются сообщения о развитии миопатии при совместном применении аторвастатина и колхицина. При совместном применении аторвастатина и колхицина следует соблюдать осторожность.
Амлодипин/ Периндоприл	Антигипертензивные средства и вазодилататоры	Совместное применение этих препаратов может усиливать гипотензивное действие препарата Липертанс. Совместное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами может еще больше снизить АД.
Периндоприл	Симпатомиметики	Могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.
	Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики) и средства для общей анестезии	Совместное применение некоторых анестезирующих препаратов, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может приводить к усилению гипотензивного действия (см. раздел 4.4.).
	Препараты золота	При применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, и препарата золота (натрия ауротиомалат внутривенно) сообщалось об очень редких случаях развития нитритоидных реакций – симптомокомплекса, включающего в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту, артериальную гипотензию.

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

Совместно принимаемый лекарственный препарат и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза	Соотношение показателей AUC <sup>&amp;</sup>	Клинические рекомендации <sup>#</sup>
Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ Ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 8 дней (дни 14-го по 21-й)	40 мг в 1-й день, 10 мг в 20-й день	9,4	При необходимости совместного применения с аторвастатином необходимо не превышать суточную дозу аторвастатина 10 мг. Рекомендуется клиническое наблюдение за такими пациентами.
Телапревир 750 мг, каждые 8 часов, 10 дней	20 мг, однократно	7,9	
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сутки, в	10 мг, один раз в сутки, в течение	8,7	

Совместно принимаемый лекарственный препарат и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза	Соотношение показателей AUC*	Клинические рекомендации <sup>#</sup>
стабильной дозе	28 дней		
Лопинавир 400 мг 2 раза в сутки / Ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней	20 мг, один раз в сутки, в течение 4 дней	5,9	При необходимости совместного применения с аторвастатином рекомендуется назначать более низкую поддерживающую дозу аторвастатина. Если доза аторвастатина превышает 20 мг, рекомендуется клиническое наблюдение за такими пациентами.
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, 9 дней	80 мг, один раз в сутки, в течение 8 дней	4,5	
Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки / Ритонавир (300 мг 2 раза в сутки с 5-го по 7-й день, с увеличением дозы до 400 мг 2 раза в сутки на 8-ой день), дни с 4-го по 18-ый, через 30 мин после приема аторвастатина	40 мг, один раз в сутки, в течение 4 дней	3,9	При необходимости совместного применения с аторвастатином рекомендуется назначать более низкую поддерживающую дозу аторвастатина. Если доза аторвастатина превышает 40 мг, рекомендуется клиническое наблюдение за такими пациентами.
Дарунавир 300 мг 2 раза в сутки / Ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 9 дней	10 мг, один раз в сутки, в течение 4 дней	3,4	
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, 4 дня	40 мг, однократно	3,3	
Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки / Ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг, один раз в сутки, в течение 4 дней	2,5	
Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг, один раз в сутки, в течение 4 дней	2,3	
Летермовир 480 мг один раз в сутки, 10 дней	20 мг, однократно	3,29	Суточная доза аторвастатина не должна превышать 20 мг при совместном применении с препаратами, содержащими летермовир.
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, 14 дней	10 мг, один раз в сутки, в течение 28 дней	1,74	Нет специальных рекомендаций.
Грейпфрутовый сок,	40 мг,	1,37	Не рекомендуется

Совместно принимаемый лекарственный препарат и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза	Соотношение показателей AUC <sup>&amp;</sup>	Клинические рекомендации <sup>#</sup>
240 мл один раз в сутки*	однократно		совместный прием больших количеств грейпфрутового сока и аторвастатина.
Дилтиазем 240 мг один раз в сутки, 28 дней	40 мг, однократно	1,51	После начала терапии или последующего изменения дозы дилтиазема, рекомендуется соответствующий клинический мониторинг таких пациентов.
Эритромицин 500 мг, четыре раза в сутки, 7 дней	10 мг, однократно	1,33	Рекомендуется назначать более низкую максимальную дозу и проводить клинический мониторинг таких пациентов.
Амлодипин 10 мг, однократно	80 мг, однократно	1,18	Нет специальных рекомендаций.
Циметидин 300 мг четыре раза в сутки, 2 недели	10 мг, один раз в сутки, в течение 2 недель	1,00	Нет специальных рекомендаций.
Колестипол 10 г 2 раза в сутки, 24 недели	40 мг, один раз в сутки, в течение 8 недель	0,74**	Нет специальных рекомендаций.
Антацидная суспензия гидроксида магния и алюминия, 30 мл четыре раза в сутки, 17 дней	10 мг, один раз в сутки, в течение 15 дней	0,66	Нет специальных рекомендаций.
Эфавиренз 600 мг, один раз в сутки, 14 дней	10 мг в течение 3 дней	0,59	Нет специальных рекомендаций.
Рифампицин 600 мг один раз в сутки, 7 дней (совместный прием)	40 мг однократно	1,12	Если совместного применения нельзя избежать, рекомендуется одновременный прием аторвастатина и рифампицина и клинический мониторинг.
Рифампицин 600 мг один раз в сутки, 5 дней (разделенный прием)	40 мг однократно	0,20	
Гемфиброзил 600 мг, 2 раза в сутки, 7 дней	40 мг однократно	1,35	Рекомендуется более низкая начальная доза и клинический мониторинг таких пациентов.
Фенофибрат 160 мг один раз в сутки, 7 дней	40 мг однократно	1,03	Рекомендуется более низкая начальная доза и клинический мониторинг

Совместно принимаемый лекарственный препарат и режим дозирования	Аторвастатин		
	Доза	Соотношение показателей AUC <sup>&amp;</sup>	Клинические рекомендации <sup>#</sup>
			таких пациентов.
Боцепревир 800 мг три раза в сутки, 7 дней	40 мг однократно	2,3	Рекомендуется более низкая начальная доза и клинический мониторинг таких пациентов. Суточная доза аторвастатина при совместном приеме с боцепревиrom не должна превышать 20 мг.
Глекапревир 400 мг один раз в сутки/ Пибрентасвир 120 мг один раз в сутки, 7 дней	10 мг, один раз в сутки, в течение 7 дней	8,3	Совместное применение с препаратами, содержащими глекапревир или пибрентасвир, противопоказано (см. раздел 4.3.).
Гразопревир 200 мг один раз в сутки/ Элбасвир 50 мг один раз в сутки, 13 дней	10 мг однократно	1,95	При совместном применении с препаратами, содержащими гразопревир или элбасвир, доза аторвастатина не должна превышать 20 мг в сутки.

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

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

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

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

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

Режим дозирования	Лекарственный препарат, с которым изучалось взаимодействие
-------------------	--

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

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

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

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

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

##### Женщины с детородным потенциалом

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

##### Беременность

##### **Амлодипин**

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

### ***Аторвастатин***

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

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

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

### ***Периндоприл***

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

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

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

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

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

## Лактация

### ***Амлодипин***

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

### ***Аторвастатин***

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

### ***Периндоприл***

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

## Фертильность

### ***Амлодипин***

У некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов, были обнаружены биохимические изменения в головке сперматозоидов. Однако в настоящее время нет достаточных клинических данных относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность. В одном исследовании на крысах было выявлено нежелательное влияние на мужскую фертильность (см. раздел 5.3.).

### ***Аторвастатин***

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

### ***Периндоприл***

Не выявлено влияния на репродуктивную функцию или фертильность.

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

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

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

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

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

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

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

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

##### Табличное резюме нежелательных реакций

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

Системно-органный класс (MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота возникновения		
		Амлодипин	Аторвастатин	Периндоприл
Инфекции и инвазии	Ринофарингит	-	Часто	-
	Ринит	Нечасто	-	Очень редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения	Очень редко	Редко	Очень редко
	Лейкопения/нейтропения	Очень редко	-	Очень редко
	Эозинофилия	-	-	Нечасто*
	Агранулоцитоз или панцитопения	-	-	Очень редко
	Гемолитическая анемия у пациентов с врожденной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Очень редко	Часто	-
	Анафилаксия	-	Очень редко	-
Эндокринные нарушения	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)	-	-	Редко
Нарушения метаболизма питания	Гипергликемия	Очень редко	Часто	-
	Гипогликемия	-	Нечасто	Нечасто*
	Гипонатриемия	-	-	Нечасто*
	Гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата (см. раздел 4.4.)	-	-	Нечасто*
	Анорексия	-	Нечасто	-
Психические нарушения	Бессонница	Нечасто	Нечасто	-
	Лабильность настроения (включая тревожность)	Нечасто	-	Нечасто
	Нарушение сна	-	-	Нечасто
	Депрессия	Нечасто	-	Нечасто*
	Ночные кошмары	-	Нечасто	-
	Спутанность сознания	Редко	-	Очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость	Часто	-	Нечасто*
	Головокружение	Часто	Нечасто	Часто
	Головная боль	Часто	Часто	Часто
	Тремор	Нечасто	-	-
	Дисгевзия (нарушение вкуса)	Нечасто	Нечасто	Часто
	Обморочные состояния	Нечасто	-	Нечасто*
	Гипестезия	Нечасто	Нечасто	-
	Парестезия	Нечасто	Нечасто	Часто
	Гипертонус	Очень редко	-	-
Периферическая нейропатия	Очень редко	Редко	-	

Системно-органный класс (MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота возникновения		
		Амлодипин	Аторвастатин	Периндоприл
	Инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов высокого риска (см. раздел 4.4.)	-	-	Очень редко
	Амнезия	-	Нечасто	-
	Экстрапирамидные расстройства (экстрапирамидный синдром)	Частота неизвестна	-	-
	Миастения гравис	-	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Часто	Редко	Часто
	Диплопия	Часто	-	-
	Нечеткость зрения	-	Нечасто	-
	Глазная миастения	-	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Шум в ушах	Нечасто	Нечасто	Часто
	Вертиго	-	-	Часто
	Потеря слуха	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны сердца	Инфаркт миокарда, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4.)	Очень редко	-	Очень редко
	Стенокардия (см. раздел 4.4.)	-	-	Очень редко
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	Нечасто	-	Очень редко
	Тахикардия	-	-	Нечасто*
	Ощущение сердцебиения	Часто	-	Нечасто*
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия (и эффекты, связанные с артериальной гипотензией)	Нечасто	-	Часто
	Васкулит	Очень редко	-	Нечасто*
	«Приливы» крови к коже лица	Часто	-	Редко*
	Синдром Рейно	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной	Глоточно-гортанная боль	-	Часто	-
	Носовое кровотечение	-	Часто	-

Системно-органный класс (MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота возникновения		
		Амлодипин	Аторвастатин	Периндоприл
системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	Нечасто	-	Часто
	Одышка	Часто	-	Часто
	Бронхоспазм	-	-	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	-	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Часто	Часто	Часто
	Рвота	Нечасто	Нечасто	Часто
	Боль в верхней и нижней части живота	Часто	Нечасто	Часто
	Диспепсия	Часто	Часто	Часто
	Диарея	Часто	Часто	Часто
	Запор	Часто	Часто	Часто
	Сухость во рту	Нечасто	-	Нечасто
	Панкреатит	Очень редко	Нечасто	Очень редко
	Гастрит	Очень редко	-	-
	Гиперплазия десен	Очень редко	-	-
	Изменение ритма дефекации	Часто	-	-
	Отрыжка	-	Нечасто	-
Метеоризм	-	Часто	-	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Цитолитический или холестатический гепатит (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Нечасто	Очень редко
	Желтуха	Очень редко	-	-
	Холестаз	-	Редко	-
	Печеночная недостаточность	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь	Нечасто	Нечасто	Часто
	Кожный зуд	Нечасто	Нечасто	Часто
	Крапивница	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Пурпура	Нечасто	-	-
	Изменение цвета кожи	Нечасто	-	-
	Повышенная потливость	Нечасто	-	Нечасто
	Экзантема	Нечасто	-	-
	Алопеция	Нечасто	Нечасто	-
	Ангионевротический отек (см. раздел 4.4.)	Очень редко	Редко	Нечасто
	Эксфолиативный дерматит	Очень редко	-	-
	Пузырчатка	-	-	Нечасто*
	Усугубление течения псориаза	-	-	Редко*
Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	Редко	-	

Системно-органный класс (MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота возникновения		
		Амлодипин	Аторвастатин	Периндоприл
	Реакции фоточувствительности	Очень редко	-	Нечасто*
	Токсический эпидермальный некролиз	Частота неизвестна	Редко	-
	Многоформная эритема	Очень редко	Редко	Очень редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Припухлость (отечность) в области суставов	-	Часто	-
	Припухлость (отечность) в области лодыжек	Часто	-	-
	Боль в конечностях	-	Часто	-
	Артралгия	Нечасто	Часто	Нечасто*
	Мышечные спазмы	Часто	Часто	Часто
	Миалгия	Нечасто	Часто	Нечасто*
	Боль в спине	Нечасто	Часто	-
	Боль в шее	-	Нечасто	-
	Мышечное утомление	-	Нечасто	-
	Миопатия	-	Редко	-
	Миозит	-	Редко	-
	Рабдомиолиз	-	Редко	-
	Разрыв мышцы	-	Редко	-
	Тендинопатия (иногда сопровождающаяся разрывом сухожилия)	-	Редко	-
	Волчаночноподобный синдром	-	Очень редко	-
Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия (см. раздел 4.4.)	-	Частота неизвестна	-	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение мочеиспускания	Нечасто	-	-
	Никтурия	Нечасто	-	-
	Поллакиурия (учащенное мочеиспускание)	Нечасто	-	-
	Почечная недостаточность	-	-	Нечасто
	Острая почечная недостаточность	-	-	Редко
	Анурия/Олигурия	-	-	Редко*
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто	-	Нечасто
	Гинекомастия	Нечасто	Очень редко	-

Системно-органный класс (MedDRA)	Нежелательные реакции	Частота возникновения		
		Амлодипин	Аторвастатин	Периндоприл
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Часто	Нечасто	Часто
	Утомляемость	Часто	Нечасто	-
	Отеки	Очень часто	-	-
	Боль в груди	Нечасто	Нечасто	Нечасто*
	Боль	Нечасто	-	-
	Недомогание	Нечасто	Нечасто	Нечасто*
	Периферические отеки	-	Нечасто	Нечасто*
	Гипертермия	-	Нечасто	Нечасто*
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации мочевины в крови	-	-	Нечасто*
	Повышение концентрации креатинина в крови	-	-	Нечасто*
	Повышение активности «печеночных» ферментов	Очень редко**	-	Редко
	Повышение концентрации билирубина в крови	-	-	Редко
	Увеличение массы тела	Нечасто	Нечасто	-
	Лейкоцитурия	-	Нечасто	-
	Снижение массы тела	Нечасто	-	-
	Изменение функциональных «печеночных» проб	-	Часто	-
	Повышение активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови	-	Часто	-
	Снижение гемоглобина и гематокрита	-	-	Очень редко
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падение	-	-	Нечасто*

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

\*\*Наиболее часто – в сочетании с холестазом.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

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

получавших аторвастатин. Это повышение было дозозависимым и носило обратимый характер у всех пациентов.

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

Следующие нежелательные реакции наблюдались на фоне приема ряда статинов: сексуальная дисфункция, депрессия, в исключительно редких случаях интерстициальное заболевание легких (особенно на фоне долгосрочной терапии) (см. раздел 4.4.), сахарный диабет (частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска: концентрации глюкозы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

#### Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел: +7 (800) 550-99-03

Эл. почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

#### Республика Казахстан

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

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

Тел.: +7 (717) 278-99-11

Эл. почта: [farm@dari.kz](mailto:farm@dari.kz)

#### **4.9. Передозировка**

Информация о передозировке препарата Липертанс у людей отсутствует.

##### Амлодипин

У людей опыт преднамеренной передозировки ограничен.

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

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

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

##### Аторвастатин

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

##### Периндоприл

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

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

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

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

Код АТХ: С10ВХ11

#### Механизм действия

##### ***Амлодипин***

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

##### ***Аторвастатин***

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

##### ***Периндоприл***

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

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

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

#### Фармакодинамические эффекты

##### ***Амлодипин***

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

- 1) Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает общее периферическое сопротивление сосудов (постнагрузку), сопротивление всей сосудистой системы выбрасываемому сердцем потоку крови. Поскольку частота сердечных сокращений (ЧСС) не изменяется, это приводит к уменьшению нагрузки на сердце, снижению потребления энергии и потребности миокарда в кислороде.
- 2) Механизм действия амлодипина, вероятно, также включает в себя расширение главных коронарных артерий и коронарных артериол как в неизмененных, так и в ишемизированных зонах миокарда. Их дилатация увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала, или вариантная стенокардия).

##### ***Аторвастатин***

Аторвастатин снижает концентрацию холестерина и липопротеинов в плазме крови, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез холестерина в печени, и увеличивает число

«печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП.

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

### ***Периндоприл***

#### *Артериальная гипертензия*

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

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

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

#### *Сердечная недостаточность*

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку.

### Клиническая эффективность и безопасность

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

### ***Амлодипин***

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

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

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

#### *Ишемическая болезнь сердца (ИБС)*

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

#### *Сердечная недостаточность*

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

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

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

#### *Профилактика инфаркта миокарда*

Эффективность и безопасность применения амлодипина в дозе 2,5-10 мг/сутки, ингибитора АПФ лизиноприла в дозе 10-40 мг/сутки, в качестве препаратов «первой линии», и тиазидного диуретика хлорталидона в дозе 12,5-25 мг/сутки изучалась у пациентов в возрасте 55 лет и старше с легкой или умеренной степенью АГ и, по крайней мере, одним из дополнительных факторов риска коронарных осложнений, таких как: инфаркт миокарда или инсульт, перенесенный более чем за 6 месяцев до включения в исследование, или иное подтвержденное сердечно-сосудистое заболевание

атеросклеротического генеза; сахарный диабет 2 типа; концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) менее 35 мг/дл; гипертрофия левого желудочка по данным электрокардиографии или эхокардиографии; курение.

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

### ***Аторвастатин***

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

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

### ***Гомозиготная наследственная гиперхолестеринемия***

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

### ***Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний***

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

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

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

### ***Периндоприл***

#### *Артериальная гипертензия*

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

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

Прекращение лечения не вызывает эффекта «рикошета».

Периндоприл уменьшает гипертрофию левого желудочка.

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

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

#### *Стабильная ишемическая болезнь сердца*

Эффективность применения периндоприла у пациентов (12218 пациентов старше 18 лет) со стабильной ИБС без клинических симптомов хронической сердечной недостаточности изучалась в ходе 4-летнего исследования. 90 % участников исследования ранее перенесли острый инфаркт миокарда и/или процедуру реваскуляризации. Большинство пациентов

получили помимо исследуемого препарата стандартную терапию, включая антиагреганты, гиполипидемические средства и бета-адреноблокаторы. В качестве основного критерия эффективности была выбрана комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда и/или остановку сердца с успешной реанимацией.

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

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

#### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*

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

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

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

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

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

Имеются данные клинического исследования по изучению положительного влияния от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек или 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, артериальная гипотензия и нарушения функции почек) регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

#### Дети

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

### **5.2. Фармакокинетические свойства**

При совместном приеме 40 мг аторвастатина, 10 мг амлодипина и 10 мг периндоприла аргинина 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*

##### Абсорбция

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

##### Распределение

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

##### Биотрансформация и элиминация

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

##### Особые группы пациентов

### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

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

### *Пациенты пожилого возраста*

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

## ***Аторвастатин***

### Абсорбция

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

### Распределение

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

### Биотрансформация

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

## Элиминация

Аторвастатин выводится главным образом с желчью в результате печеночного и/или внепеченочного метаболизма. Однако аторвастатин не подвергается выраженной кишечечно-печеночной рециркуляции. Средний период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет около

14 часов, при этом  $T_{1/2}$  ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы благодаря действию активных метаболитов составляет около 20-30 часов.

Аторвастатин является субстратом транспортеров печени, органического анион-транспортирующего полипептида 1В1 (ОАТР1В1) и 1В3 (ОАТР1В3). Метаболиты аторвастатина являются субстратами ОАТР1В1. Аторвастатин также идентифицируется как субстрат эффлюксных переносчиков Р-гликопротеина (Р-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), что может ограничивать всасывание в кишечнике и билиарный клиренс аторвастатина.

## Особые группы пациентов

### *Пациенты пожилого возраста*

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

### *Пол*

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

### *Нарушение функции почек*

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

### *Нарушение функции печени*

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

### *Полиморфизм по гену SLCO1B1*

Печеночный захват всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе аторвастатина, осуществляется с помощью белка транспортера ОАТР1В1. У пациентов с полиморфизмом по гену SLCO1B1 существует риск увеличения экспозиции аторвастатина, что может

приводить к повышению риска развития рабдомиолиза (см. раздел 4.4.). Полиморфизм в гене, кодирующем OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC), связан с увеличением AUC аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с лицами, не имеющими этого варианта генотипа (с.521TT). Также у этих пациентов возможно генетически обусловленное нарушение печеночного захвата аторвастатина. Возможные последствия для эффективности препарата неизвестны.

## ***Периндоприл***

### Абсорбция

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

### Распределение

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

### Биотрансформация

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

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

### Элиминация

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

### Линейность (нелинейность)

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

### Особые группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста*

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

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

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

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

#### *Пациенты с циррозом печени*

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

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

Доклинические исследования препарата Липертанс не проводились.

#### *Амлодипин*

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

*Нарушение фертильности:* при применении амлодипина в дозах до 10 мг/кг/день (что в 8 раз\* превышает максимальную рекомендованную для человека дозу 10 мг при расчете в мг/м<sup>2</sup>), влияния на фертильность у крыс, получавших амлодипин (самцы в течение 64 дней и самки в течение 14 дней до спаривания), обнаружено не было. В другом исследовании на крысах, в котором самцы получали амлодипина безилат в течение 30 дней в дозе, сравнимой с дозой для человека (при расчете в мг/кг), было обнаружено снижение концентрации фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме крови, а также уменьшение плотности спермы и количества зрелых сперматид и клеток Сертоли.

*Канцерогенез, мутагенез:* у крыс и мышей, получавших амлодипин с кормом в течение 2 лет, в концентрациях, рассчитанных для обеспечения суточной дозы 0,5, 1,25, и 2,5 мг/кг/сут, признаков канцерогенности обнаружено не было. Наивысшая доза (для мышей – аналогичная максимальной рекомендованной клинической дозе 10 мг при расчете в мг/м<sup>2</sup>, а для крыс – в 2 раза\* ее превышающая) была близка к максимальной переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

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

\*Из расчета на массу пациента 50 кг

### ***Аторвастатин***

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

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

### ***Периндоприл***

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

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

*Ядро таблетки:*

Кальция карбонат

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (авицел РН-101)

Карбоксиметилкрахмал натрия

Гипролоза

Мальтодекстрин

Магния стеарат

*Пленочная оболочка:*

Глицерол

Гипромеллоза

Макрогол 6000

Магния стеарат

Титана диоксид (Е171)

Краситель железа оксид желтый (Е172)

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3. Срок годности**

2 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

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

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Франция

Лаборатории Сервье / Les Laboratoires Servier

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

**7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Республика Казахстан

АО «Сервье»

ТОО «Сервье Казахстан»

Адрес: 125196, г. Москва, ул. Лесная,  
д. 7, этаж 7/8/9

Адрес: 050020, г. Алматы, пр. Достык  
310Г

Тел.: +7 (495) 937-07-00

Тел.: +7 (727) 386-76-62

Факс: +7 (495) 937-07-01

Эл. почта: kazadinfo@servier.com

Эл. почта: servier.russia@servier.com

**11. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(001612)-(РГ-RU)

**12. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

В Российской Федерации 27 декабря 2022 г.

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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

*Дата утверждения 09.12.2024*