МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003956- 220818
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Роксера® Комби

Roxera® Combi

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Роксера® Комби

Международное непатентованное или группировочное наименование: амлодипин + розувастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг + 10 мг/10 мг + 10 мг/5 мг + 15 мг содержит:

Ядро:

Действующие вещества:

Амлодипина безилат (амлодипина бесилат) 6,93 мг/13,87 мг/6,93 мг, эквивалентно амлодипину 5,00 мг/10,00 мг/5,00 мг

Розувастатин кальция 10,40 мг/10,40 мг/15,59 мг, эквивалентно розувастатину 10,00 мг/10,00 мг/15,00 мг

Вспомогательные вещества:

Целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

Оболочка пленочная:

[1]Опадрай II 85F220163 желтый/[2]Опадрай II 85F230120 оранжевый/[3]Опадрай II 85F270036 тан

[1]Опадрай II 85F220163 желтый: поливиниловый спирт, макрогол 3350, титана диоксид (Е171), тальк, краситель железа оксид желтый (Е172)

[2]Опадрай II 85F230120 оранжевый: поливиниловый спирт, макрогол 3350, титана диоксид (Е171), тальк, краситель железа оксид желтый (Е172), краситель железа оксид красный (Е172)

[3]Опадрай II 85F270036 тан: поливиниловый спирт, макрогол 3350, титана диоксид (Е171), тальк, краситель железа оксид желтый (Е172), краситель железа оксид красный (Е172), краситель железа оксид черный (Е172)

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг + 15 мг/5 мг + 20 мг/10 мг + 20 мг содержит:

Ядро:

Действующие вещества:

Амлодипина безилат (амлодипина бесилат) 13,87 мг/6,93 мг/13,87 мг, эквивалентно амлодипину 10,00 мг/5,00 мг/10,00 мг

Розувастатин кальция 15,59 мг/20,79 мг/20,79 мг, эквивалентно розувастатину 15,00 мг/20,00 мг/20,00 мг

Вспомогательные вещества:

Целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

Оболочка пленочная:

[4]Опадрай II 85F265068 коричневый/[5]Опадрай II 85F220164 желтый/[6]Опадрай II белый 85F280010

[4]Опадрай II 85F265068 коричневый: поливиниловый спирт, макрогол 3350, титана диоксид (Е171), тальк, краситель железа оксид желтый (Е172), краситель железа оксид красный (Е172), краситель железа оксид черный (Е172)

[5]Опадрай II 85F220164 желтый: поливиниловый спирт, макрогол 3350, титана диоксид (Е171), тальк, краситель железа оксид желтый (Е172)

[6]Опадрай II белый 85F280010: поливиниловый спирт, макрогол 3350, титана диоксид (Е171), тальк

Описание

Таблетки 5 мг + 10 мг:

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневато-желтого цвета, с фаской, на одной стороне гравировка «10-5», нанесенная методом тиснения.

Вид на изломе: шероховатая масса белого или почти белого цвета с пленочной оболочкой коричневато-желтого цвета.

Таблетки 10 мг + 10 мг:

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, с фаской, на одной стороне гравировка «10-10», нанесенная методом тиснения.

Вид на изломе: шероховатая масса белого или почти белого цвета с пленочной оболочкой светло-розового цвета.

Таблетки 5 мг + 15 мг:

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-розовато-коричневого цвета, с фаской, на одной стороне гравировка «15-5», нанесенная методом тиснения.

Вид на изломе: шероховатая масса белого или почти белого цвета с пленочной оболочкой бледно-розовато-коричневого цвета.

Таблетки 10 мг + 15 мг:

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с фаской, на одной стороне гравировка «15-10», нанесенная методом тиснения.

Вид на изломе: шероховатая масса белого или почти белого цвета с пленочной оболочкой розового цвета.

Таблетки 5 мг + 20 мг:

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, с фаской, на одной стороне гравировка «20-5», нанесенная методом тиснения.

Вид на изломе: шероховатая масса белого или почти белого цвета с пленочной оболочкой светло-желтого цвета.

Таблетки 10 мг + 20 мг:

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с фаской, на одной стороне гравировка «20-10», нанесенная методом тиснения.

Вид на изломе: шероховатая масса белого или почти белого цвета с пленочной оболочкой белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное + гиполипидемическое средство

Код АТХ: C10BX09

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Роксера® Комби – комбинированный препарат, содержащий амлодипин – блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК) и розувастатин – гиполипидемическое

средство, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (статин), предназначенный для терапии у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией.

Амлодипин

Амлодипин – производное дигидропиридина, блокирует «медленные» кальциевые каналы, снижает трансмембранный ток ионов кальция в кардиомиоциты и в гладкомышечные клетки сосудов.

Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим действием на гладкомышечные клетки сосудов.

Механизм антиангинального действия до конца не изучен, предположительно уменьшение ишемии миокарда связано с двумя эффектами:

1. амлодипин расширяет периферические артериолы и, таким образом, снижает общее периферическое сопротивление (ОПСС) (постнагрузку). Поскольку частота сердечных сокращений (ЧСС) при этом остаётся неизменной, происходит уменьшение нагрузки на сердце, снижается потребность миокарда в энергии и кислороде;

2. механизм действия амлодипина также, вероятно, включает расширение основных коронарных артерий и коронарных артериол как в неизмененных, так и в ишемизированных участках миокарда, что увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов со спазмом коронарных артерий (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия), предотвращает спазм коронарных артерий (в т. ч. вызванный курением).

У пациентов с артериальной гипертензией прием амлодипина 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления (АД) в положении «лежа» и «стоя» на протяжении 24 часов. В связи с медленным развитием антигипертензивного эффекта амлодипин не вызывает острую артериальную гипотензию.

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

Амлодипин не оказывает неблагоприятного влияния на обмен веществ, на концентрацию липидов плазмы крови и может применяться у пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Розувастатин

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина (Хс). Основной мишенью действия розувастатина является

печень, где осуществляется синтез Хс и катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Розувастатин увеличивает число «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, повышая захват и катаболизм ЛПНП, что в свою очередь приводит к ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), таким образом уменьшая общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Фармакокинетика

Всасывание, распределение

Амлодипин

После приема внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо всасывается, максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови отмечается через 6-12 часов. Абсолютная биодоступность составляет от 64 до 80 %. Объем распределения составляет около 21 л/кг. В исследованиях *in vitro* было показано, что около 97,5 % циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови. Одновременный прием пищи не оказывает влияния на биодоступность амлодипина.

Розувастатин

C_{max} розувастатина в плазме крови достигается примерно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет около 20 %. Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза Хс и метаболизма Хс-ЛПНП. Объем распределения розувастатина составляет около 134 л. Примерно 90 % розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

Метаболизм, выведение

Амлодипин

Конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) амлодипина из плазмы крови составляет примерно 35-50 часов, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. Амлодипин активно метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, 60 % принятой дозы выводится почками в виде неактивных метаболитов, 10 % – в неизмененном виде, а 20-25 % – через кишечник с желчью.

Розувастатин

Розувастатин подвергается ограниченному метаболизму (около 10 %). В исследованиях *in vitro* с использованием гепатоцитов человека было показано, что розувастатин является неспецифическим субстратом для метаболизма, опосредованного системой цитохрома Р450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в

метаболизм в меньшей степени. Основными выявленными метаболитами розувастатина являются N-десметил и лактоновые метаболиты. N-десметил примерно на 50 % менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически не активны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами. Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизмененном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин), оставшаяся часть выводится почками. Около 5 % принятой внутрь дозы выводится в неизмененном виде почками. $T_{1/2}$ из плазмы крови составляет около 19 часов. $T_{1/2}$ не изменяется при увеличении дозы розувастатина. Средний геометрический плазменный клиренс составляет около 50 л/час (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс «печеночного» захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик Xc, выполняющий важную роль в «печеночной» элиминации розувастатина.

Линейность/нелинейность

Системная экспозиция розувастатина увеличивается пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры не изменяются при ежедневном приеме.

Фармакокинетика особых групп пациентов

Возраст и пол

Пол и возраст пациента не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина. Фармакокинетика розувастатина у детей и подростков с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии была сходна с таковой у взрослых добровольцев. Время, необходимое для достижения C_{max} амлодипина в плазме крови, практически не зависит от возраста. У пациентов пожилого возраста отмечается тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и $T_{1/2}$. Увеличение AUC и $T_{1/2}$ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) соответствует предполагаемой величине для данной возрастной группы.

Этнические группы

Фармакокинетические исследования показали примерно двукратное увеличение медианы AUC и C_{max} розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) по сравнению с аналогичными показателями у пациентов европеоидной расы. У индийцев отмечалось увеличение медианы AUC и C_{max} примерно в 1,3 раза. Популяционный фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди пациентов европеоидной и негроидной расы.

Нарушение функции почек

Нарушение функции почек не оказывает существенного влияния на кинетику амлодипина. Амлодипин не выводится при гемодиализе.

У пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести нарушения функции почек величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметил метаболита существенно не меняется. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина [КК] менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметил метаболита в 9 раз выше, чем у здоровых добровольцев. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

Нарушение функции печени

Данные по применению амлодипина у пациентов с нарушением функции печени ограничены. У пациентов с нарушением функции печени отмечается снижение клиренса амлодипина, что приводит к удлинению $T_{1/2}$ и повышению AUC примерно на 40-60 %. У пациентов с нарушением функции печени 7 баллов и ниже по шкале Чайлд-Пью удлинения $T_{1/2}$ розувастатина не отмечалось. У двух пациентов с нарушением функции печени 8 и 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отмечалось удлинение $T_{1/2}$, как минимум, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с нарушением функции печени более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

Генетический полиморфизм

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе, розувастатин связываются с транспортными белками OATP1B1 (полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами) и BCRP (эффлюксный транспортер). У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) розувастатина в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC.

Показания к применению

Препарат Роксера® Комби показан для терапии у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией; у пациентов с артериальной гипертензией, находящихся в группе риска развития сердечно-сосудистых осложнений (для профилактики развития основных сердечно-сосудистых событий), состояние которых адекватно контролируется одновременным приемом розувастатина и амлодипина в тех же дозах, что и в составе препарата Роксера® Комби.

Противопоказания

Амлодипин

- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз).

Розувастатин

- Заболевания печени в активной фазе (включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз и любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы [ВГН]).
- Тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин).
- Миопатия.
- Применение у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений.
- Одновременный прием циклоспорина.
- Беременность, период грудного вскармливания, применение у женщин детородного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции.

Комбинация амлодипин/розувастатин

- Повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, розувастатину или любому компоненту препарата.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

Печеночная недостаточность, заболевания печени в анамнезе, ХСН неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA, нестабильная стенокардия, аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), острый инфаркт миокарда (и в течение 1 месяца после него), синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия), артериальная гипотензия легкой и умеренной степени, одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4, наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза – почечная недостаточность, гипотиреоз, наследственные заболевания мышц в анамнезе (в

том числе в семейном) и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, чрезмерное употребление алкоголя, возраст старше 65 лет, состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина, расовая принадлежность (монголоидная раса), одновременное применение с фибратами, сепсис, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судороги.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Роксера® Комби противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Беременность

Женщины репродуктивного возраста должны применять адекватные методы контрацепции.

Поскольку Хс и другие продукты биосинтеза Хс важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения препарата во время беременности. Данные о репродуктивной токсичности розувастатина, полученные в результате исследований на животных, ограничены.

В случае наступления беременности во время терапии прием препарата необходимо немедленно отменить.

Безопасность применения амлодипина во время беременности не установлена. В исследованиях на животных репродуктивная токсичность отмечалась при применении амлодипина в высоких дозах. Применение во время беременности возможно только в случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Амлодипин выделяется с грудным молоком. Доля материнской дозы, полученной младенцем, была оценена с межквартильным диапазоном 3-7 % (максимально 15 %). О влиянии амлодипина на новорожденных неизвестно.

Данные о выделении розувастатина в грудное молоко у человека отсутствуют, известно, что розувастатин выделяется в молоко крыс.

Фертильность

У некоторых пациентов при применении БМКК отмечались обратимые биохимические изменения головки сперматозоида. Не было выявлено влияния амлодипина на фертильность при исследовании на крысах.

Способ применения и дозы

Внутрь, 1 раз в сутки в любое время, независимо от времени приема пищи.

Таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывать и не измельчать, запивая водой.

До начала терапии препаратом Роксера® Комби пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее во время терапии.

Рекомендованная доза препарата Роксера® Комби составляет 1 таблетка в сутки.

Перед применением препарата Роксера® Комби необходимо добиться контроля АД с помощью одновременного приема двух действующих веществ в составе препарата в стабильных дозах. Доза подбирается после ранее проведенного подбора доз отдельных компонентов препарата. Если потребуется изменение дозы одного из действующих веществ в составе фиксированного комбинированного препарата (например, в связи с вновь диагностированным заболеванием, изменением состояния пациента или лекарственным взаимодействием), необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Нарушение функции почек

У пациентов с легкой или умеренной степенью тяжести нарушения функции почек коррекция дозы не требуется. Применение препарата Роксера® Комби противопоказано у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК менее 30 мл/мин).

Нарушение функции печени

Несмотря на удлинение $T_{1/2}$ у пациентов с нарушением функции печени при применении БМКК, включая амлодипин, коррекция дозы обычно не требуется.

Применение препарата Роксера® Комби у пациентов с заболеваниями печени в активной фазе противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Этнические группы

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным этническим группам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина среди японцев и китайцев. Следует учитывать данный факт при применении препарата Роксера® Комби у данных групп пациентов. Рекомендуемая начальная доза розувастатина для пациентов монголоидной расы составляет 5 мг/сут. Пациентам монголоидной расы применение розувастатина в дозе 40 мг противопоказано.

Генетический полиморфизм

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину по сравнению с носителями генотипов SLCOIBI c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза розувастатина составляет 20 мг 1 раз в сутки.

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При одновременном применении препарата Роксера® Комби с лекарственными препаратами (такими как циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками, может повышаться риск развития миопатии (включая рабдомиолиз). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата Роксера® Комби. При необходимости применения указанных выше препаратов, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии препаратом Роксера® Комби и рассмотреть возможность коррекции дозы розувастатина.

Дети

Безопасность применения препарата Роксера® Комби у детей и подростков младше 18 лет не установлена. Не рекомендовано применять препарат Роксера® Комби у пациентов младше 18 лет.

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто	≥ 1/10
часто	от ≥ 1/100 до < 1/10
нечасто	от ≥ 1/1000 до < 1/100
редко	от ≥ 1/10000 до < 1/1000
очень редко	< 1/10000
частота неизвестна	не может быть оценена на основе имеющихся данных.

Классификация MedDRA	**Нежелательные эффекты**	**Частота**	
		Амлодипин	**Розувастатин**
Нарушения со стороны крови и лимфатической	Лейкопения	Очень редко	-

системы	Тромбоцитопения	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек	-	Редко
	Аллергические реакции	Очень редко	-
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипергликемия	Очень редко	-
Нарушения со стороны эндокринной системы	Сахарный диабет 2 типа[1]	-	Часто
Нарушения психики	Бессонница	Нечасто	-
	Лабильность настроения (в том числе тревога)	Нечасто	-
	Повышенная возбудимость, необычные сновидения	Нечасто	-
	Спутанность сознания	Редко	-
	Апатия, ажитация, атаксия	Очень редко	-
	Депрессия	Нечасто	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль	Часто	Часто
	Сонливость	Часто	-
	Тремор, дисгевзия, гипестезия, парастезия	Нечасто	-
	Мигрень	Очень редко	-
	Потеря памяти	Очень редко	Очень редко
	Периферическая нейропатия	Нечасто	Очень редко
	Паросмия	Очень редко	-

	Экстрапирамидные нарушения	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения (в том числе диплопия), нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах	Нечасто	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Шум («звон») в ушах	Нечасто	-
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Часто	-
	Инфаркт миокарда	Очень редко	-
	Обморок	Очень редко	-
	Развитие или усугубление течения ХСН	Очень редко	-
	Нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцательную аритмию)	Очень редко	-
Нарушения со стороны сосудов	Ощущение «приливов» крови к коже лица	Часто	-
	Выраженное снижение АД	Нечасто	-
	Ортостатическая гипотензия	Очень редко	-
	Васкулит	Очень редко	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Нечасто	Частота неизвестна
	Ринит	Нечасто	-
	Носовое кровотечение	Нечасто	-
	Кашель	Очень редко	Частота неизвестна

Нарушения со стороны пищеварительной системы	Боль в животе, тошнота	Часто	Часто
	Запор	Нечасто	Часто
	Анорексия	Нечасто	-
	Рвота	Нечасто	-
	Диспепсия, метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта, жажда	Нечасто	-
	Повышение аппетита	Редко	-
	Гиперплазия десен	Редко	-
	Гастрит	Очень редко	-
	Панкреатит	Очень редко	Редко
	Диарея	Нечасто	Частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит	Очень редко	Очень редко
	Желтуха	Очень редко	Очень редко
	Гипербилирубинемия	Очень редко	-
	Повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови	Очень редко	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция	Очень редко	-
	Пурпура, изменение цвета кожи, повышенное потоотделение, экзантема	Нечасто	-
	Ангионевротический отек, мультиформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, отек Квинке, ксеродермия, холодный пот,	Очень редко	-

	фоточувствительность		
	Кожный зуд	Нечасто	Нечасто
	Кожная сыпь	Нечасто	Нечасто
	Крапивница	Очень редко	Нечасто
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Частота неизвестна
	Токсический эпидермальный некролиз	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	Отеки лодыжек	Часто	-
	Боль в спине	Нечасто	-
	Судороги мышц	Нечасто	-
	Миалгия	Нечасто	Часто
	Артроз	Нечасто	-
	Миопатия (включая миозит)	-	Редко
	Рабдомиолиз	-	Редко
	Артралгия	Нечасто	Очень редко
	Миастения	Редко	-
	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Болезненное мочеиспускание, никтурия, учащенное мочеиспускание	Нечасто	-
	Дизурия, полиурия	Очень редко	-
	Гематурия	-	Очень редко
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Нарушение эректильной функции	Нечасто	-
	Гинекомастия	Нечасто	Частота неизвестна
Общие расстройства и нарушения в месте	Астения	Нечасто	Часто
	Повышенная утомляемость	Часто	-

введения	Боль в грудной клетке	Очень редко	-
	Периферические отеки	Часто	Частота неизвестна
	Общее недомогание	Нечасто	-
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение массы тела, снижение массы тела	Нечасто	-

[1]Частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак ≥ 5,6 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м^2 площади поверхности тела, повышенная концентрация триглицеридов в плазме крови, артериальная гипертензия в анамнезе).

При применении амлодипина отмечались единичные случаи развития экстрапирамидного синдрома.

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота развития нежелательных реакций при применении розувастатина зависит от дозы.

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы сообщалось о следующих побочных эффектах: депрессия, нарушения сна, включая бессонницу и кошмарные сновидения, сексуальная дисфункция. Сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких, особенно при длительном применении препаратов (см. раздел «Особые указания»).

Описание отдельных нежелательных реакций при применении розувастатина

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

При применении розувастатина может выявляться протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или более) наблюдаются у менее 1 % пациентов, получающих дозу 10-20 мг/сут, и у около 3 % пациентов, получающих дозу 40 мг/сут. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирующего сопутствующего заболевания почек.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

При применении розувастатина во всех дозировках и, в особенности при приеме доз, превышающих 20 мг/сут, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия (включая миозит), в редких случаях, рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью или без нее.

Дозозависимое повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) наблюдается у незначительного числа пациентов, принимавших розувастатин. В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз выше ВГН) терапию следует приостановить.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, при применении розувастатина наблюдается дозозависимое повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови у небольшого числа пациентов. В большинстве случаев оно незначительно, бессимптомно и временно.

Лабораторные данные

При применении розувастатина также наблюдались повышение активности КФК, концентрации глюкозы, гликозилированного гемоглобина, билирубина в плазме крови, активности гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы в плазме крови, изменение плазменной концентрации гормонов щитовидной железы.

Передозировка

Симптомы

Имеющиеся данные позволяют предположить, что значительная передозировка амлодипина может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и развитию рефлекторной тахикардии (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в том числе с развитием шока и летального исхода).

Лечение

При передозировке необходимо прекратить прием препарата Роксера® Комби и обеспечить симптоматическую терапию.

В некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка, прием активированного угля сразу или в течение 2-х часов после применения амлодипина в дозе 10 мг приводит к снижению скорости всасывания препарата. Для устранения последствий блокады кальциевых каналов – внутривенное введение кальция глюконата. Необходим контроль функции печени и активности КФК, специфического антидота не существует, гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Амлодипин

Ингибиторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении *дилтиазема* в дозе 180 мг и амлодипина в дозе 5 мг у

пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста (от 69 до 87 лет) отмечается повышение системной экспозиции амлодипина на 57 %. Одновременное применение амлодипина и *эритромицина* у здоровых добровольцев (от 18 до 43 лет) не приводит к значительным изменениям экспозиции амлодипина (увеличение AUC на 22 %). Несмотря на то, что клиническое значение этих эффектов до конца не ясно, они могут быть более ярко выражены у пациентов пожилого возраста.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, *кетоконазол, итраконазол*) могут приводить к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем. Следует с осторожностью применять амлодипин и ингибиторы изофермента CYP3A4.

Кларитромицин – ингибитор изофермента CYP3A4. У пациентов, принимающих одновременно кларитромицин и амлодипин, повышен риск снижения АД. Пациентам, принимающим такую комбинацию, рекомендуется находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Индукторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении с индукторами изофермента CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме крови может изменяться. Поэтому необходимо контролировать АД и корректировать дозу как во время, так и после их одновременного применения, особенно в случае применения с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, *рифампицин, препараты Зверобоя продырявленного).*

Такролимус

При одновременном применении с амлодипином есть риск увеличения концентрации такролимуса в плазме крови. Для того чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении с амлодипином, следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови у пациентов и корректировать дозу такролимуса в случае необходимости.

Одновременное применение амлодипина для терапии артериальной гипертензии с *тиазидными диуретиками, альфа-, бета-адреноблокаторами, нитратами или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)* считается безопасным. У пациентов со стабильной стенокардией амлодипин можно применять одновременно с другими антиангинальными средствами, например, *с нитратами пролонгированного или короткого действия, бета-адреноблокаторами.*

В отличие от других БМКК клинически значимого взаимодействия амлодипина не было обнаружено при одновременном применении с *нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)*, в том числе с *индометацином.*

Возможно усиление антиангинального и антигипертензивного действия БМКК при одновременном применении с *тиазидными и «петлевыми» диуретиками, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами*, а также усиление антигипертензивного действия при одновременном применении с *альфа1-адреноблокаторами, нейролептиками*.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, *амиодарон и хинидин*).

Одновременное применение амлодипина с *антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь* считается безопасным.

Однократный прием 100 мг *силденафила* у пациентов с эссенциальной гипертонией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и *аторвастатина* в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Симвастатин

Одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводит к повышению экспозиции симвастатина на 77 %. У таких пациентов следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг/сут.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь)

Амлодипин при однократном и повторном применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

Противовирусные средства (ритонавир) увеличивают плазменные концентрации БМКК, в том числе и амлодипина.

Нейролептики и изофлуран усиливают антигипертензивное действие производных дигидропиридина.

Препараты кальция могут уменьшить действие БМКК.

Литий

При одновременном применении БМКК с препаратами лития (для амлодипина данные отсутствуют) возможно усиление проявления нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Циклоспорин

Исследования одновременного применения амлодипина и циклоспорина проводились только на группе пациентов после трансплантации почки. Применение данной

комбинации может либо не влиять, либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40 %. Следует контролировать концентрацию циклоспорина в плазме крови у этой группы пациентов при одновременном применении амлодипина и циклоспорина.

Дигоксин

При одновременном применении амлодипин не оказывает влияния на сывороточную концентрацию и почечный клиренс дигоксина.

Варфарин

Амлодипин не оказывает существенного влияния на действие варфарина.

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

В исследованиях *in vitro* амлодипин не влияет на связывание с белками плазмы крови *дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина.*

Грейпфрутовый сок

Одновременный однократный прием 240 мг грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина. Тем не менее, не рекомендуется применять грейпфрутовый сок и амлодипин одновременно, так как при генетическом полиморфизме изофермента CYP3A4 возможно повышение биодоступности амлодипина и, вследствие этого, усиление антигипертензивного эффекта.

Алюминий-, магнийсодержащие антациды при однократном приеме не оказывают существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Розувастатин

Влияние применения других препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков

Розувастатин является субстратом для некоторых транспортных белков, в частности, OATP1B1 и BCRP. Одновременное применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 1, разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Циклоспорин

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечается у здоровых добровольцев (см. таблицу 1). Одновременное применение с розувастатином не влияет на концентрацию циклоспорина в плазме крови. Применение розувастатина противопоказано пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Одновременное применение ингибиторов протеазы ВИЧ может значительно повышать экспозицию розувастатина (см. таблицу 1). Одновременное применение 20 мг розувастатина и комбинации двух ингибиторов протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) сопровождается повышением равновесных $AUC_{(0\text{-}24\ ч)}$ и C_{max} розувастатина в 2 и 5 раз, соответственно. Поэтому одновременное применение розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. таблицу 1, раздел «Способ применения и дозы»).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства

Одновременное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению C_{max} и AUC розувастатина в плазме крови в 2 раза (см. раздел «Особые указания). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липиднижающие дозы никотиновой кислоты (дозы более 1 г/сут) увеличивали риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию при применении в монотерапии (см. раздел «Особые указания»). У таких пациентов терапия должна начинаться с дозы 5 мг/сут (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Особые указания»). Одновременное применение фибратов и розувастатина в суточной дозе 40 мг противопоказано.

Эзетимиб

Одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 1). Нельзя исключить фармакодинамическое взаимодействие между розувастатином и эзетимибом, проявляющееся увеличением риска развития нежелательных реакций.

Антациды

Одновременное применение розувастатина и антацидов, содержащих алюминия и магния гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50 %. Данный эффект выражен слабее, если антациды применяются через 2 часа после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин

Одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению $AUC_{(0\text{-}t)}$ розувастатина на 20 % и его C_{max} – на 30 %. Подобное взаимодействие может

возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого применением эритромицина.

Изоферменты системы цитохрома Р450

Результаты исследований, проведенных в условиях *in vivo* и *in vitro,* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома Р450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этой системы изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами (ЛС) на уровне метаболизма с участием изоферментов системы цитохрома Р450.

Клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4) не отмечено.

Фузидовая кислота

Исследований по изучению взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводилось. Как и при приеме других статинов, были получены постмаркетинговые сообщения о случаях рабдомиолиза при одновременном применении розувастатина и фузидовой кислоты. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами. При необходимости возможно временное прекращение приема розувастатина.

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 1)

Дозу розувастатина следует корректировать при необходимости его одновременного применения с ЛС, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг 1 раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу розувастатина, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения ЛС, взаимодействующих с розувастатином. Например, максимальная суточная доза розувастатина при одновременном применении с гемфиброзилом составляет 20 мг (увеличение экспозиции в 1,9 раза), с ритонавиром/атазанавиром – 10 мг (увеличение экспозиции в 3,1 раза).

Таблица 1. Влияние сопутствующей терапии на экспозицию розувастатина (AUC, данные приведены в порядке убывания) – результаты опубликованных клинических исследований

Режим сопутствующей терапии	**Режим приема розувастатина**	**Изменение AUC розувастатина**
Циклоспорин 75-200 мг 2 раза в сутки, 6 месяцев	10 мг 1 раз в сутки, 10 дней	Увеличение в 7,1 раза

Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 17 дней	20 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сутки, 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 7 дней	10 мг 1 раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сутки	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза
Фосапренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, 8 дней	10 мг однократно	Без изменений
Алеглитазар 0,3 мг, 7 дней	40 мг, 7 дней	Без изменений
Силимарин 140 мг 3 раза в сутки, 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сутки, 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампицин 450 мг 1 раз в сутки, 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сутки, 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки, 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28 %
Байкалин 50 мг 3 раза в сутки, 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47 %

Влияние применения розувастатина на другие препараты

Антагонисты витамина К

Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение его дозы у пациентов, принимающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Отмена розувастатина или снижение его дозы может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется мониторинг МНО.

Контрацептивы для приема внутрь/заместительная гормональная терапия (ЗГТ)

Одновременное применение розувастатина и контрацептивов для приема внутрь увеличивает AUC этинилэстрадиола и норгестрела на 26 % и 34 %, соответственно. Такое увеличение концентрации в плазме крови должно учитываться при подборе дозы гормональных контрацептивов.

Фармакокинетические данные по одновременному применению розувастатина и ЗГТ отсутствуют, следовательно, нельзя исключить аналогичного эффекта и при применении данной комбинации. Однако подобная комбинация широко применялась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

Другие лекарственные средства

Клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином не ожидается.

Особые указания

Перед началом терапии

В зависимости от суточной дозы препарат Роксера® Комби должен назначаться с осторожностью пациентам с имеющимися факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза или применение препарата противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «С осторожностью»).

В период терапии препаратом

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу в случае неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно увеличена (более чем в 5 раз по сравнению с ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже, если активность КФК не более чем в 5 раз превышает ВГН). Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о возобновлении применения препарата Роксера® Комби или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном медицинском наблюдении. Контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови во время терапии или при прекращении применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами.

Признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии не отмечено. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фиброевой кислоты (например, гемфиброзил), циклоспорином, никотиновой кислотой в липиднижающих дозах (более 1 г/сутки), противогрибковыми средствами – производными азола, ингибиторами протеазы ВИЧ и макролидными антибиотиками.

При одновременном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы гемфиброзил увеличивает риск развития миопатии. Таким образом, одновременное применение препарата Роксера® Комби и гемфиброзила не рекомендуется. Преимущества дальнейшего изменения плазменной концентрации липидов при комбинированном применении препарата Роксера® Комби с фибратами или никотиновой кислотой в липиднижающих дозах должны быть тщательно взвешены с учётом возможного риска.

В связи с увеличением риска рабдомиолиза препарат Роксера® Комби не следует применять пациентам с острыми состояниями, которые могут привести к миопатии или состояниям, предрасполагающим к развитию почечной недостаточности (например, сепсис, артериальная гипотензия, обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения или неконтролируемые судороги).

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

Влияние на опорно-двигательный аппарат

При применении розувастатина во всех дозах, но в особенности в дозах, превышающих 20 мг/сут, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз. Отмечены очень редкие случаи рабдомиолиза при одновременном применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и эзетимиба. Такая комбинация должна применяться с осторожностью, так как нельзя исключить фармакодинамического взаимодействия.

Определение активности КФК

Активность КФК нельзя определять после интенсивных физических нагрузок и при наличии других возможных причин повышения ее активности, это может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если исходная активность КФК существенно превышена (в 5 раз выше ВГН), через 5-7 дней следует провести повторный анализ. Нельзя начинать терапию, если результаты повторного анализа

подтверждают исходную высокую активность КФК (более чем 5-кратное превышение ВГН).

ХСН

На фоне применения амлодипина у пациентов с ХСН III-IV функционального класса по классификации NYHA неишемического генеза отмечалось повышение частоты развития отека легких, несмотря на отсутствие признаков ухудшения сердечной недостаточности. Следует соблюдать осторожность при проведении терапии у пациентов с ХСН III-IV функционального класса по классификации NYHA.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы амлодипина не требуется. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не связаны со степенью нарушения функции почек.

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в частности 40 мг/сут), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая выявлялась при помощи тест-полосок и в большинстве случаев была периодической или кратковременной. Такая протеинурия не свидетельствует об остром или прогрессировании сопутствующего заболевания почек.

Нарушение функции печени

Как и в случае с другими препаратами, содержащими ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, следует соблюдать осторожность при применении препарата Роксера® Комби у пациентов с чрезмерным употреблением алкоголя и/или имеющих в анамнезе заболевания печени или его применение противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «С осторожностью»).

Рекомендуется проводить определение функциональных проб печени до начала терапии и через 3 месяца после ее начала. Применение препарата Роксера® Комби следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает ВГН.

У пациентов с гиперхолестеринемией вследствие гипотиреоза или нефротического синдрома до начала лечения препаратом Роксера® Комби должна проводиться терапия основных заболеваний.

Этнические особенности

В ходе фармакокинетических исследований у представителей монголоидной расы по сравнению с представителями европеоидной расы отмечено увеличение плазменной концентрации розувастатина (см. разделы «С осторожностью», «Способ применения и дозы», подраздел «Фармакокинетика»).

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Не рекомендуется одновременное применение препарата Роксера® Комби с ингибиторами протеазы ВИЧ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, особенно в течение длительного времени, сообщалось о единичных случаях интерстициального заболевания легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка).

При подозрении на интерстициальное заболевание легких следует прекратить терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Сахарный диабет 2-го типа

У пациентов с концентрацией глюкозы от 5,6 до 6,9 ммоль/л терапия розувастатином ассоциировалась с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа.

Гипертонический криз

Безопасность и эффективность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлены.

Специальная информация по вспомогательным веществам

Препарат Роксера® Комби содержит лактозу, поэтому не следует применять при следующих состояниях: непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Во время терапии препаратом Роксера® Комби необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, учитывая риск развития выраженного снижения АД, головокружения, сонливости и других побочных реакций, особенно в начале лечения и при увеличении дозы.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 10 мг, 5 мг + 15 мг, 10 мг + 15 мг, 5 мг + 20 мг, 10 мг + 20 мг.

По 7 или 10 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги.

По 4 или 12 блистеров по 7 таблеток или по 3, 6 или 9 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Производитель

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы Т. В. Гамкович