

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тристаниум®

Регистрационный номер:**Торговое наименование препарата:** Тристаниум®.**Международное непатентованное наименование:** амлодипин+лозартан+розувастатин.**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.**Состав**

1 таблетка 5 мг+50 мг+10 мг содержит: *верхний слой: действующие вещества:* амлодипин 5,00 мг (в виде амлодипина камзилата 7,84 мг); розувастатин 10,00 мг (в виде розувастатина кальция 10,40 мг); *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, кросповидон, магния стеарат; *нижний слой: действующее вещество:* лозартан калия 50,00 мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, магния стеарат; *пленочная оболочка:* пленочное покрытие Опадрай II белый (Opadry II White) 85F18422 (поливиниловый спирт частично гидролизованый, титана диоксид, макрогол-4000, тальк).

1 таблетка 5 мг+50 мг+20 мг содержит: *верхний слой: действующие вещества:* амлодипин 5,00 мг (в виде амлодипина камзилата 7,84 мг); розувастатин 20,00 мг (в виде розувастатина кальция 20,80 мг); *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, кросповидон, магния стеарат; *нижний слой: действующее вещество:* лозартан калия 50,00 мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, магния стеарат; *пленочная оболочка:* пленочное покрытие Опадрай II желтый (Opadry II Yellow) 85F12347 (поливиниловый спирт частично гидролизованый, титана диоксид, макрогол-4000, тальк, краситель железа оксид желтый (E 172)).

1 таблетка 5 мг+100 мг+10 мг содержит: *верхний слой: действующие вещества:* амлодипин 5,00 мг (в виде амлодипина камзилата 7,84 мг); розувастатин 10,00 мг (в виде розувастатина кальция 10,40 мг); *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, кросповидон, магния стеарат; *нижний слой: действующее вещество:* лозартан калия 100,00 мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, магния стеарат; *пленочная оболочка:* пленочное покрытие Опадрай II розовый (Opadry II Pink) 85F94152 (поливиниловый спирт частично гидролизованый, титана диоксид, макрогол-4000, тальк, краситель железа оксид красный (E 172), краситель железа оксид черный (E 172)).

1 таблетка 5 мг+100 мг+20 мг содержит: *верхний слой: действующие вещества:* : амлодипин 5,00 мг (в виде амлодипина камзилата 7,84 мг); розувастатин 20,00 мг (в виде розувастатина кальция 20,80 мг); *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, кросповидон, магния стеарат; *нижний слой: действующее вещество:* лозартан калия 100,00 мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, магния стеарат; *пленочная оболочка:* пленочное покрытие Опадрай II розовый (Opadry II Pink) 85F64726 (поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол-4000, тальк, краситель железа оксид красный (E 172), краситель солнечный закат желтый (E 110), краситель индигокармин (E 132)).

Описание

Дозировка 5 мг + 50 мг + 10 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от белого до почти белого цвета.

Дозировка 5 мг + 50 мг + 20 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета.

Дозировка 5 мг + 100 мг + 10 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета.

Дозировка 5 мг + 100 мг + 20 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-розового цвета.

Фармакотерапевтическая группа: комбинированное средство (блокатор «медленных» кальциевых каналов+ ангиотензина II рецепторов антагонист + ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы).

Код АТХ: С10ВХ.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

В состав препарата Тристаниум[®] входят три активных действующих вещества. Два компонента с дополняющим друг друга механизмом действия для улучшения контроля артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ): амлодипин - блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК) и лозартан калия – антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II).

Третий компонент предназначен для контроля концентрации липидов в плазме крови – розувастатин – селективный ингибитор ГМГ-КоА редуктазы (статины).

Амлодипин – производное дигидропиридина, относится к классу БМКК, ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки кровеносных сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина связан с вазодилатирующим действием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм, с помощью

которого амлодипин уменьшает частоту и выраженность приступов стенокардии, до конца не установлен, но амлодипин может уменьшать ишемию миокарда за счет указанных ниже двух эффектов:

1. амлодипин расширяет периферические артериолы и за счет этого уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), так называемую постнагрузку. Так как частота сердечных сокращений (ЧСС) при приеме амлодипина практически не увеличивается, это уменьшение нагрузки на сердечную мышцу снижает энергозатраты миокарда и его потребность в кислороде.
2. механизм антиангинального действия амлодипина также, по-видимому, связан с расширением главных коронарных артерий и артериол, как в зонах миокарда с нормальным кровотоком, так и в ишемизированных зонах. Это расширение увеличивает доставку кислорода к миокарду у пациентов со спазмом коронарных артерий (при стенокардии Принцметала или вариантной стенокардии).

У пациентов с АГ прием амлодипина один раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение АД в положениях «лежа» и «стоя» в течение 24 ч. Ортостатическая артериальная гипотензия не характерна во время применения амлодипина вследствие медленного начала действия препарата.

У пациентов с АГ и нормальной функцией почек амлодипин в терапевтических дозах приводит к уменьшению сопротивления сосудов почек, повышению скорости клубочковой фильтрации и эффективного кровотока плазмы в почках без изменения фильтрации или протеринурии.

При приеме амлодипина не наблюдалось каких-либо нежелательных метаболических эффектов или изменения концентрации липидов в плазме крови. Амлодипин можно принимать пациентам с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Применение амлодипина у пациентов с сердечной недостаточностью не сопровождается отрицательным инотропным действием (не снижается толерантность к физической нагрузке, не снижается фракция выброса левого желудочка).

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также основным патофизиологическим звеном развития АГ. Ангиотензин II избирательно связывается с АТ1-рецепторами, находящимися во многих тканях (в гладкомышечных тканях сосудов, в надпочечниках, почках и сердце) и выполняет несколько важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Также ангиотензин II стимулирует разрастание гладкомышечных клеток.

Лозартан – высокоэффективный антагонист рецепторов ангиотензина II (тип AT1). Лозартан и его фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е-3174), как *in vitro* так и *in vivo* блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II, независимо от источника или пути синтеза. Лозартан избирательно связывается с AT1- рецепторами и не связывается и не блокирует рецепторы других гормонов и ионных каналов, играющих важную роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лозартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ, кининаза II), который способствует деградации брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой AT1-рецепторов, в частности, усиление эффектов, связанных с воздействием брадикинина или развитие отеков, не имеют отношения к действию лозартана.

Лозартан подавляет повышение систолического и диастолического АД, наблюдающееся при инфузии ангиотензина II. В момент максимальной концентрации лозартана в плазме крови (C_{max}) после приема лозартана в дозе 100 мг вышеуказанный эффект подавляется приблизительно на 85 %, а через 24 ч после однократного и многократного приемов – на 26-39 %.

В период приема лозартана устранение отрицательной обратной связи, заключающейся в подавлении ангиотензином II секреции ренина, ведет к увеличению активности ренина плазмы крови (АРП). Увеличение АРП сопровождается увеличением концентрации ангиотензина II в плазме крови. При длительном (6-недельном) лечении пациентов с АГ лозартаном в дозе 100 мг/сут наблюдалось 2-3-х кратное увеличение концентрации ангиотензина II в плазме крови. В момент достижения C_{max} лозартана у некоторых пациентов наблюдалось еще большее увеличение концентрации, особенно при небольшой длительности лечения (2 недели). Однако антигипертензивная активность и снижение концентрации альдостерона плазмы крови проявлялись через 2 и 6 недель терапии, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. После отмены лозартана активность ренина плазмы и концентрация ангиотензина II снижались до исходных значений, наблюдавшихся до начала приема препарата, через 3 суток. Поскольку лозартан является специфическим антагонистом AT1-рецепторов ангиотензина II, он не ингибирует АПФ (кининазу II) – фермент, который инактивирует брадикинин. Исследование, в котором сравнивались эффекты 20 мг и 100 мг лозартана с эффектами ингибитора АПФ в отношении реакции на ангиотензин I, ангиотензин II и брадикинин, показало, что лозартан блокирует эффекты ангиотензина I и ангиотензина II, не оказывая влияния на эффекты брадикинина, что обусловлено специфичным механизмом действия лозартана. Напротив, ингибитор АПФ блокировал ответную реакцию на ангиотензин I и повышал выраженность эффектов, обусловленных действием брадикинина, не оказывая влияния на выраженность ответа на

ангиотензин II, что демонстрирует фармакодинамическое различие между лозартаном и ингибиторами АПФ. Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови, а также антигипертензивный эффект лозартана возрастают с увеличением дозы препарата. Так как лозартан и его активный метаболит являются антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРАII), оба они вносят вклад в антигипертензивный эффект.

Розувастатин является гиполипидемическим средством из группы статинов. Селективный конкурентный ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы – фермента, превращающего ГМГ-КоА в мевалонат, предшественника холестерина (ХС).

Розувастатин увеличивает количество рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, что приводит к усилению захвата и катаболизма ЛПНП, ингибированию синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), уменьшая общую концентрацию ЛПНП и ЛПОНП. Снижает концентрации ХС-ЛПНП, ХС-не-ЛПВП, ХС-ЛПОНП, ОХС, ТГ, ТГ-ЛПОНП, АпоВ, снижает соотношения ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, ОХС/ХС-ЛПВП, ХС-не-ЛПВП/ХС-ЛПВП, АпоВ/аполипопротеина AI (АпоAI), повышает концентрации ХС-ЛПВП и АпоAI. Терапевтический эффект появляется в течение 1 недели после начала терапии, через 2 недели достигает 90 % от максимального, к 4 неделе достигает максимума и после этого остается постоянным.

Таблица 1. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по классификации Фредриксона) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением).

<i>Доза</i>	<i>N</i>	<i>ХС-ЛПНП</i>	<i>Общий ХС</i>	<i>ХС-ЛПВП</i>	<i>ТГ</i>	<i>ХС-не-ЛПВП</i>	<i>АпоВ</i>	<i>АпоAI</i>
<i>Плацебо</i>	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
<i>5</i>	17	-42	-33	13	-35	-44	-38	4
<i>10</i>	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
<i>20</i>	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
<i>40</i>	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией (с гипертриглицеридемией или без нее) независимо от расовой принадлежности, пола, возраста, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией. У 80 % пациентов с гиперхолестеринемией IIa и IIb типа по Фредриксону (средняя исходная концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 % ммоль/л) на фоне приема препарата в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, получающих розувастатин в дозе 20-80 мг, отмечается положительная динамика показателей липидного профиля (исследование с участием 435 пациентов). После титрования до суточной дозы 40 мг (12 недель терапии), отмечается снижение концентрации ХС-ЛПНП на 53 %. У 33 % пациентов достигается концентрация ХС-ЛПНП менее 3 ммоль/л.

При форсированной титрации в открытом исследовании у 42 пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимающих розувастатин в дозе 20 мг и 40 мг, среднее снижение концентрации ХС-ЛПНП составляет 22 %.

Фармакокинетика

Амлодипин

Всасывание

После приема амлодипина внутрь в терапевтических дозах максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 6-12 ч. Абсолютная биодоступность препарата составляет 64-80 %. Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность амлодипина.

Распределение

Кажущийся объем распределения (V_d) составляет приблизительно 21 л/кг массы тела, что указывает на то, что большая часть препарата находится в тканях, а меньшая – в крови. Исследования *in vitro* показали, что около 97,5 % амлодипина, циркулирующего в крови, находится в связи с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Амлодипин в значительной степени (приблизительно на 90 %) подвергается медленному, но активному метаболизму в печени с образованием неактивных метаболитов при отсутствии значимого эффекта «первичного прохождения» через печень.

Выведение

$T_{1/2}$ амлодипина из плазмы крови составляет приблизительно 35-50 ч, что подтверждает возможность его применения 1 раз в день. При повторном назначении $T_{1/2}$ амлодипина составляет приблизительно 45 ч. Препарат выводится почками: 10 % введенной дозы препарата выводится в неизменном виде и 60 % в виде метаболитов, 20-25% – через кишечник с желчью. Общий клиренс амлодипина составляет 0,116 мл/с/кг (7 мл/мин/кг; 0,42 л/ч/кг). Выведение амлодипина из плазмы крови происходит двухфазно.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Имеется крайне ограниченный объем клинических данных о применении амлодипина у пациентов с нарушением функции печени. У пациентов с печеночной недостаточностью

наблюдалось снижение клиренса амлодипина, что приводило к удлинению $T_{1/2}$ и повышению AUC приблизительно на 40-60 %.

Пациенты с нарушением функции почек: почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на кинетику амлодипина. Амлодипин при гемодиализе не удаляется.

Пациенты пожилого возраста (старше 75 лет)

Время достижения максимальной концентрации (t_{max}) амлодипина в плазме крови сопоставимо у пациентов пожилого возраста и у пациентов младшей возрастной группы. У пациентов пожилого возраста показатель клиренса амлодипина имеет тенденцию к снижению с соответствующим увеличением AUC и удлинением $T_{1/2}$. У пожилых пациентов выведение амлодипина замедлено ($T_{1/2}$ - 65 ч) по сравнению с молодыми пациентами, однако эта разница не имеет клинического значения.

Лозартан

Всасывание

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается и подвергается метаболизму при «первичном прохождении» через печень, в результате чего образуются активный карбоксилированный метаболит и неактивные метаболиты. Системная биодоступность лозартана в таблетированной форме составляет приблизительно 33 %. Средние максимальные концентрации лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 ч и через 3-4 ч, соответственно. При приеме лозартана в процессе обычного приема пищи клинически значимого влияния на профиль концентрации лозартана в плазме крови выявлено не было.

Распределение

Лозартан и его активный метаболит связываются с белками плазмы крови (в основном с альбумином) более чем на 99 %. Объем распределения лозартана составляет 34 л. Исследования на крысах показали, что лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Приблизительно 14 % дозы лозартана, введенного внутривенно или внутрь, превращается в его активный метаболит. После приема внутрь и внутривенного введения лозартана, меченного радиоактивным углеродом лозартана (^{14}C лозартана), радиоактивность циркулирующей плазмы крови прежде всего связана с наличием в ней лозартана и его активного метаболита. Низкое превращение лозартана в его активный метаболит наблюдалось приблизительно у 1 % пациентов, участвующих в исследовании. Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные метаболиты, в том числе два

основных метаболита, образующиеся в результате гидроксилирования бутиловой боковой цепи и один второстепенный - *N*-2-тетразол-глюкуронид.

Выведение

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 600 мл/мин и 50 мл/мин, соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет приблизительно 74 мл/мин и 26 мл/мин, соответственно. При приеме лозартана внутрь около 4 % дозы выводится почками в неизменном виде и около 6 % дозы выводится почками в виде активного метаболита. Лозартан и его активный метаболит имеют линейную фармакокинетику при приеме внутрь в дозах до 200 мг. После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным $T_{1/2}$ приблизительно 2 и 6-9 ч, соответственно. При однократном приеме препарата в дозе 100 мг ни лозартан, ни его активный метаболит существенно не накапливаются в организме. Выведение лозартана и его метаболитов происходит через кишечник с желчью и почками.

После приема внутрь лозартана, меченного ^{14}C , у мужчин около 35 % радиоактивности обнаруживается в моче и 58 % в кале. После внутривенного введения лозартана, меченного ^{14}C , у мужчин приблизительно 43 % радиоактивности обнаруживается в моче и 50 % в кале.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 75 лет)

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у пожилых пациентов мужского пола с АГ значительно не отличаются от данных показателей у молодых пациентов мужского пола с АГ.

Пол

Концентрации лозартана в плазме крови были в 2 раза выше у женщин с АГ по сравнению с мужчинами с АГ. Концентрации активного метаболита у мужчин и женщин не различались. Это явное фармакокинетическое различие не имеет клинического значения.

Пациенты с нарушением функции печени

При приеме лозартана внутрь пациентами с легким и умеренным алкогольным циррозом печени концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови оказались, соответственно, в 5 и 1,7 раза больше, чем у молодых здоровых добровольцев мужского пола.

Пациенты с нарушением функции почек

Концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с клиренсом креатинина (КК) выше 10 мл/мин не отличались от таковых у пациентов с неизменной функцией почек. При сравнении площади под кривой «концентрация-время» (AUC) лозартана у пациентов с

нормальной почечной функцией и пациентов, находящихся на гемодиализе, значение AUC лозартана было приблизительно в 2 раза больше у пациентов, находящихся на гемодиализе. Плазменные концентрации активного метаболита не изменяются у пациентов с нарушением функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не могут быть удалены с помощью гемодиализа.

Розувастатин

Всасывание

Максимальная концентрация (C_{max}) розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 ч после приема препарата. Абсолютная биодоступность составляет 20 %.

Распределение

Проникает через плацентарный барьер. Розувастатин метаболизируется преимущественно печенью, которая является основным местом синтеза ХС и метаболизма ХС-ЛПНП. Объем распределения составляет 134 л. Связывание с белками плазмы крови (преимущественно с альбумином) составляет приблизительно 90 %.

Метаболизм

Биотрансформируется в печени в небольшой степени (около 10 %), являясь непрофильным субстратом для изоферментов системы цитохрома P450. Основным изоферментом, участвующим в метаболизме розувастатина, является изофермент CYP2C9. Изоферменты CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6 вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Основными метаболитами розувастатина являются *N*-десметил-розувастатин и лактоновые метаболиты. *N*-десметил-розувастатин приблизительно на 50 % менее активен, чем розувастатин, лактоновые метаболиты фармакологически неактивны. Более 90 % фармакологической активности по ингибированию циркулирующей ГМГ-КоА-редуктазы обеспечивается розувастатином, остальное – его метаболитами.

Выведение

Около 90 % дозы розувастатина выводится в неизменном виде через кишечник, оставшаяся часть – почками. Плазменный $T_{1/2}$ составляет приблизительно 19 ч и не изменяется при увеличении дозы препарата. Среднее значение геометрического плазменного клиренса составляет приблизительно 50 л/ч (коэффициент вариации 21,7 %). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в процесс печеночного захвата препарата вовлечен специфический мембранный переносчик – полипептид, транспортирующий органический анион OATP1B1, выполняющий важную роль в его печеночной элиминации.

Линейность

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

Особые группы пациентов

Пол и возраст пациентов не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику розувастатина.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести плазменные концентрации розувастатина или *N*-десметил-розувастатина существенно не меняются. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови выше в 3 раза, а *N*-десметилрозувастатина – в 9 раз, по сравнению со здоровыми добровольцами. Концентрация розувастатина в плазме крови у пациентов, находящихся на гемодиализе, приблизительно на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с 7 баллами и ниже по шкале Чайлд-Пью не выявлено увеличения $T_{1/2}$ розувастатина; у пациентов с 8 и 9 баллами по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение $T_{1/2}$ в 2 раза. Опыт применения препарата у пациентов с более выраженными нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствует.

Этнические группы

Фармакокинетические параметры розувастатина зависят от расовой принадлежности: площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) у представителей монголоидной расы (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) в 2 раза выше, чем у представителей европеоидной расы. У индийцев среднее значение AUC и C_{max} увеличено в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди представителей европеоидной и негроидной рас.

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) с.521CC и ABCG2 (BCRP) с.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) к розувастатину в 1,6 и 2,4 раза, соответственно, по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 с.521TT и ABCG2 с.421CC.

Показания к применению

Артериальная гипертензия у взрослых пациентов, страдающих такими нарушениями

липидного обмена, как:

- первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемия) или смешанная гиперхолестеринемия (типа IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна;
- гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете.

Препарат Тристаниум® предназначен для применения у пациентов, которым требуется комбинированная терапия амлодипином, лозартаном и розувастатином в соответствующих дозах.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата и к производным дигидропиридина;
- одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²) (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами);
- применение у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) или пациентов, находящихся на гемодиализе;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм.рт.ст.);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу);
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность и период грудного вскармливания;
- пациенты женского пола с детородным потенциалом, не использующие эффективные методы контрацепции;
- нарушение функции печени средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести;
- миопатия;
- одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией;

- шок (в том числе кардиогенный);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после перенесенного острого инфаркта миокарда;
- одновременное применение с циклоспорином;
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, тяжелый аортальный стеноз);
- пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических осложнений;
- первичный гиперальдостеронизм.

С осторожностью

- Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- гиперкалиемия, гипонатриемия;
- состояние после трансплантации почки (отсутствует опыт применения);
- аортальный или митральный стеноз;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- тяжелая сердечная недостаточность (III-IV функционального класса по классификации NYHA); сердечная недостаточность с угрожающими жизни аритмиями, с сопутствующими тяжелыми нарушениями функции почек;
- цереброваскулярные заболевания;
- ангионевротический отек в анамнезе, пациенты с наследственным ангионевротическим отеком или с ангионевротическим отеком в анамнезе во время лечения ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II;
- артериальная гипотензия;
- одновременное применение с ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4;
- нарушения водно-электролитного баланса;
- нарушения функции почек легкой и умеренной степени тяжести;
- ишемическая болезнь сердца и/или клинически значимый атеросклероз сосудов головного мозга (при чрезмерном снижении АД имеется риск усиления ишемических расстройств, вплоть до развития острого инфаркта миокарда и/или инсульта); нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда;
- синдром слабости синусового узла (выраженная брадикардия, тахикардия);
- пациентам со сниженным объемом циркулирующей крови (например, получающим лечение большими дозами диуретиков, ограничением потребления поваренной соли, с диареей, рвотой) – может возникать симптоматическая артериальная гипотензия;
- печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);

- при заболеваниях печени в анамнезе: пациенты с заболеванием печени в активной стадии, включая постоянно повышенные уровни «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови или повышение уровня «печёночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза по сравнению с верхним пределом нормы;
- сепсис;
- обширные хирургические вмешательства;
- травмы;
- неконтролируемые судороги;
- гипотиреоз;
- сахарный диабет;
- мышечная токсичность в анамнезе при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов;
- наследственные мышечные заболевания в анамнезе;
- возрасте старше 65 лет;
- состояниях, при которых отмечено повышение концентрации розувастатина в плазме крови;
- применение у пациентов монголоидной расы;
- при одновременном применении с фибратами;
- при одновременном применении с ингибиторами ВИЧ-протеаз;
- при чрезмерном употреблении алкоголя.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания. В случае подтверждения беременности прием препарата следует незамедлительно прекратить.

Беременность

Амлодипин

Не проводилось адекватных и контролируемых исследований применения амлодипина у беременных, безопасность применения амлодипина не установлена. Применение амлодипина во время беременности противопоказано.

Лозартан

Лекарственные препараты, воздействующие непосредственно на РААС, могут стать причиной серьезных повреждений и гибели развивающегося плода, поэтому при диагностировании беременности препарат должен быть сразу отменен и, если необходимо, назначена альтернативная гипотензивная терапия.

Несмотря на отсутствие опыта применения препарата у беременных, доклинические исследования на животных показали, что прием лозартана приводит к развитию серьезных эмбриональных и неонатальных повреждений и гибели плода или потомства. Считается, что механизм данных явлений обусловлен воздействием на РААС

Почечная перфузия у плода, зависящая от развития РААС, появляется во II триместре, поэтому риск для плода возрастает, если препарат применяется во II или III триместре беременности.

Применение лекарственных препаратов, воздействующих на РААС, во II и III триместре беременности снижает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденного. Развитие олигогидрамниона может быть связано с гипоплазией легких плода и деформациями скелета. Возможные нежелательные явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход.

Большинство эпидемиологических исследований по изучению развития аномалий плода после применения гипотензивных лекарственных средств в I триместре беременности не выявили различий между лекарственными препаратами, воздействующими на РААС, и другими гипотензивными средствами. При назначении гипотензивной терапии беременным важно оптимизировать возможные исходы для матери и плода.

В случае если невозможно подобрать альтернативную терапию взамен лекарственных средств, воздействующих на РААС, необходимо проинформировать пациентку о возможном риске терапии для плода. Необходимо проведение периодических ультразвуковых исследований с целью оценки интраамниотического пространства. При выявлении олигогидрамниона необходимо прекратить прием препарата, если только он не является жизненно необходимым для матери. В зависимости от недели беременности необходимо проведение соответствующих тестов плода. Пациентки и врачи должны знать, что олигогидрамнион может не выявляться до появления необратимых повреждений плода. Необходимо тщательное наблюдение за новорожденными, чьи матери принимали препарат во время беременности, с целью контроля артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Розувастатин

Поскольку холестерин и вещества, синтезируемые из холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА редуктазы превышает пользу от применения препарата во время беременности. Розувастатин противопоказан при беременности. В случае диагностирования беременности в процессе терапии препаратом прием розувастатина должен быть немедленно прекращен, а пациентка предупреждена о

потенциальном риске для плода.

Период грудного вскармливания

Амлодипин проникает в грудное молоко в количестве 3-7 % от материнской дозы (максимально до 15 %). Влияние амлодипина на новорожденных неизвестно. Неизвестно, выделяется ли лозартан с грудным молоком.

В случае лечения кормящих женщин следует отдавать предпочтение альтернативным препаратам с более изученным профилем безопасности во время грудного вскармливания, особенно при вскармливании новорожденного или недоношенного ребенка. Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или отмене препарата с учетом необходимости его применения для матери.

Фертильность

Лозартан: нет клинических данных о влиянии лозартана на фертильность.

Амлодипин: обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов наблюдались у некоторых пациентов, принимавших БМКК. Недостаточно клинических данных для оценки возможного влияния амлодипина на фертильность.

Способ применения и дозы

Внутрь, один раз в сутки, вне зависимости от приема пищи, запивая небольшим количеством жидкости. Рекомендуется принимать в одно и то же время, предпочтительно утром. Не разжевывать и не измельчать, проглатывать целиком.

Рекомендуемая доза – 1 таблетка 1 раз в сутки.

Пациенты, получающие терапию амлодипином, лозартаном и розувастатином в виде отдельных таблеток, могут быть переведены на терапию препаратом Тристаниум[®], содержащим те же дозы действующих веществ.

До начала терапии пациент должен начать соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее во время лечения.

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

Максимальная рекомендуемая доза составляет 5 мг+100 мг+20 мг 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 75 лет)

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Опыт применения препарата у пациентов, находящихся на гемодиализе, ограничен. У пациентов данной категории лечение препаратом Тристаниум® должно проводиться с осторожностью, так как амлодипин и лозартан не выводятся из организма посредством гемодиализа (см. раздел «С осторожностью»). Необходимо учитывать возможное незначительное увеличение $T_{1/2}$ амлодипина. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (КК менее 30 мл/мин) применение препарата противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени

Подбор дозы препарата Тристаниум® у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести требует соблюдения осторожности (см. раздел «С осторожностью»). Препарат противопоказан у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел «Противопоказания»), а также пациентам с заболеваниями печени в активной фазе

Дети и подростки

Применение препарата у пациентов младше 18 лет противопоказано по причине отсутствия достаточного количества данных о безопасности и эффективности применения препарата в данной возрастной группе (см. раздел «Противопоказания»).

Этнические группы

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина отмечено увеличение его системной концентрации у представителей монголоидной расы (см. раздел «Фармакокинетика»). Следует учитывать данный факт при назначении препарата пациентам монголоидной расы. При назначении доз 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза препарата для данной группы пациентов составляет 5 мг в сутки.

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 SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов-носителей генотипов c.521CC или c.421AA рекомендуемая максимальная доза препарата составляет 5 мг+100 мг+20 мг в сутки (см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты с предрасположенностью к миопатии

Терапию следует начинать с дозировки розувастатина 5 мг.

Сопутствующая терапия

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 и BCRP). При одновременном применении с лекарственными препаратами, повышающими концентрацию розувастатина в плазме крови за счет взаимодействия с транспортными белками (циклоспорин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ, включая комбинацию ритонавира с атазанавиром, лопинавиром и/или типранавиром), может повышаться риск развития миопатии (включая рабдомиолиз) (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема препарата. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует ознакомиться с инструкцией по применению препаратов перед их назначением одновременно с препаратами, содержащими розувастатин, оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии и рассмотреть возможность снижения дозы/отмены розувастатина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Побочное действие

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Потенциальные нежелательные реакции на фоне лечения препаратом Тристаниум[®] включают все нежелательные реакции, которые ранее были зарегистрированы на фоне применения отдельных компонентов препарата.

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Амлодипин	Лозартан	Розувастатин
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения	Очень редко	-	-
	Тромбоцитопения	Очень редко	Частота неизвестна	Редко
	Анемия, болезнь Шенлейн-Геноха, экхимоз, гемолиз	-	Нечасто	-
Нарушения со стороны иммунной	Аллергические реакции	Очень редко	-	-
	Реакции гиперчувствительности	-	Редко	Редко

системы	(анафилактические реакции, ангионевротический отек, в том числе отек гортани и голосовых складок с развитием обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки, и/или языка) ¹			
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Снижение массы тела, увеличение массы тела	Нечасто	-	-
	Гипергликемия	Очень редко	-	-
	Анорексия, подагра	-	Нечасто	-
Нарушения психики	Изменения настроения (включая тревожность)	Нечасто	-	-
	Бессонница	Нечасто	-	-
	Депрессия	Нечасто	Нечасто	Частота неизвестна
	Спутанность сознания	Редко	Нечасто	-
	Тревога, тревожное расстройство, паническое расстройство	-	Нечасто	-
	Нарушение памяти	-	Нечасто	Очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	Сонливость	Часто	Нечасто	-
	Головокружение, головная боль	Часто ⁷	Часто	Часто
	Необычные сновидения, нарушения сна	-	Нечасто	Частота неизвестна
	Тремор	Нечасто	Нечасто	-
	Дисгевзия	Нечасто	Частота неизвестна	-

	Синкопе, гипестезия	Нечасто	-	-
	Парестезия	Нечасто	Нечасто	-
	Гипертонус	Очень редко	-	-
	Периферическая нейропатия	Очень редко	Нечасто	Очень редко
	Экстрапирамидные нарушения	Частота неизвестна	-	-
	Повышенная возбудимость	-	Нечасто	-
	Мигрень	-	Нечасто	-
	Обморок	-	Нечасто	-
Нарушения со стороны органа зрения	Зрительные расстройства (включая диплопию)	Часто	-	-
	Нечеткость зрения, чувство жжения в глазах, конъюнктивит, снижение остроты зрения	-	Нечасто	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Шум в ушах	Нечасто	-	-
	Вертиго, звон в ушах	-	Нечасто	-
Нарушения со стороны сердца и сосудов	Ощущение сердцебиения	Часто	Нечасто	-
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	Нечасто	-	-
	Инфаркт миокарда	Очень редко	Нечасто	-
	Ощущение «прилива» крови к коже	Часто	-	-
	Снижение АД	Нечасто	Нечасто	-
	Васкулит	Очень редко	Нечасто	-

	Ортостатическая гипотензия	-	Нечасто	-
	Аритмии (фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков)	-	Нечасто	-
	Боль в области грудины, стенокардия, атриовентрикулярная блокада II степени	-	Нечасто	-
	Нарушение мозгового кровообращения	-	Нечасто	-
	Дозозависимый ортостатический эффект	-	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка (диспноэ)	Часто	-	Частота неизвестна
	Кашель	Нечасто	Часто	Частота неизвестна
	Ринит	Нечасто	Нечасто	-
	Инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, синусит	-	Часто	-
	Ощущение дискомфорта в глотке, фарингит, ларингит, диспноэ, бронхит, носовые кровотечения, заложенность дыхательных путей	-	Нечасто	-
Нарушения со стороны	Боль в животе, тошнота	Часто	Часто	Часто
	Нарушения ритма	Часто	-	-

пищеварительной системы	опорожнения кишечника (включая диарею и запор)			
	Рвота	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Сухость во рту	Нечасто	Нечасто	-
	Панкреатит	Очень редко	Частота неизвестна	Редко
	Гастрит	Очень редко	Нечасто	-
	Гиперплазия десен	Очень редко	-	-
	Диарея	-	Часто	Частота неизвестна
	Диспепсия	-	Часто	-
	Запор	-	Нечасто	Часто
	Зубная боль	-	Нечасто	-
	Метеоризм	-	Нечасто	-
	Кишечная непроходимость	-	Нечасто	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит, желтуха	Очень редко	-	Очень редко
	Повышение активности «печеночных» ферментов (в большинстве случаев в сочетании с холестаазом)	Очень редко	-	-
	Нарушения функции печени	-	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Отечность лодыжек и стоп	Часто	-	-
	Алопеция	Нечасто	Нечасто	-
	Пурпура, изменение пигментации кожи (появление обесцвеченных участков кожи)	Нечасто	-	-
	Повышенное потоотделение	Нечасто	Нечасто	-
	Кожный зуд, кожная	Нечасто	Нечасто	Нечасто

		сыпь, экзантема, крапивница			
		Ангионевротический отек	Очень редко	-	-
		Эритема	Очень редко ³	Нечасто	-
		Дерматит	Очень редко ²	Нечасто	-
		Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	-	Частота неизвестна
		Фоточувствительность	Очень редко	Нечасто	-
		Токсический эпидермальный некролиз	Частота неизвестна	-	-
		Сухость кожи	-	Нечасто	-
		Гиперемия	-	Нечасто	-
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Мышечные спазмы	Часто	Часто	-
		Артралгия	Нечасто	Нечасто	Очень редко
		Миалгия	Нечасто	Часто	Часто
		Боль в спине	Нечасто	Часто	-
		Боль в нижних конечностях	-	Часто	-
		Боль в верхних конечностях	-	Нечасто	-
		Отечность суставов, боль в области коленных суставов, боль в мышцах и костях, боль в области плечевых суставов, ригидность суставов, артрит, фибромиалгия, коксалгия, мышечная слабость	-	Нечасто	
		Миопатия (включая миозит)	-	-	Редко
		Иммуноопосредованная	-	-	Частота

	некротизирующая миопатия			неизвестна
	Рабдомиолиз	-	Частота неизвестна	Редко ⁴
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Учащенное мочеиспускание	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Дизурия	Нечасто	-	-
	Никтурия	Нечасто	Нечасто	-
	Протеинурия	-	-	Часто ⁵
	Нарушение функции почек, почечная недостаточность	-	Часто	-
	Инфекции мочевыводящих путей	-	Нечасто	-
	Гематурия	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто	-
	Гинекомастия	Нечасто	-	Очень редко
	Снижение либидо	-	Нечасто	-
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Отеки	Очень часто ⁹	-	-
	Повышенная утомляемость, астенический синдром	Часто	Часто	Часто
	Боль в грудной клетке	Нечасто	Часто	-
	Боль, общее недомогание, слабость	Нечасто	-	-
	Чувство тяжести в голове	Нечасто	-	-
	Нарушение толерантности к глюкозе	Нечасто	-	-
	Лихорадка	-	Нечасто	-
	Периферические отеки	-	Нечасто ⁸	Частота неизвестна
	Отечность лица	-	Нечасто	-
	Слабость	Нечасто	Частота	-

			неизвестна	
	Гриппоподобные симптомы	-	Частота неизвестна	-
Лабораторные и инструментальные данные	Гиперкалиемия, незначительное снижение гематокрита и гемоглобина	-	Часто	-
	Незначительное повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови	-	Нечасто	-
	Повышение активности «печеночных» трансаминаз	-	Очень редко	-
	Повышение концентрации билирубина в плазме крови	-	Очень редко	Часто
	Гипонатриемия	-	Частота неизвестна	-
	Потеря аппетита	-	Частота неизвестна	-
	Дозозависимое повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК)	-	-	Нечасто ⁶
	Повышение концентрации гликозилированного гемоглобина в плазме крови	-	-	Нечасто
	Повышение концентрации глюкозы	-	-	Часто
	Повышение активности щелочной фосфатазы,	-	-	Часто

	гамма- глутамилтрансферазы (ГГТ)			
--	--	--	--	--

¹ У некоторых из этих пациентов имело место развитие ангионевротического отека в анамнезе на фоне применения других препаратов, включая ингибиторы АПФ.

² Эксфолиативный дерматит.

³ Мультиформная эритема.

⁴ Рабдомиолиз с острой почечной недостаточностью и без нее (у пациентов, получавших лечение в дозах > 20 мг в сутки).

⁵ Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или больше) наблюдаются у менее 1 % пациентов, получающих дозу препарата 10-20 мг в сутки, и у приблизительно 3 % пациентов, получающих 40 мг в сутки. Протеинурия уменьшается в процессе терапии и не связана с возникновением заболевания почек или инфекцией мочевыводящих путей.

⁶ В большинстве случаев оно было незначительным, бессимптомным и временным. При повышении активности более чем в 5 раз по сравнению с ВГН терапия розувастатином должна быть временно приостановлена. Повышение концентрации гликозилированного гемоглобина в плазме крови.

⁷ Особенно в начале лечения

⁸ Назначение препарата пациентам с повышенной чувствительностью к аспирину и пенициллину может привести к развитию локальных отеков, таких как отек губ и отеки в области вокруг глаз, сыпь на лице. В этом случае прием препарата следует прекратить. Симптомы, как правило, проходят сами в течение 5 дней без рецидивов.

⁹ Отеки лодыжек и другой локализации

Нежелательные реакции, ожидающиеся на основании опыта применения комбинации амлодипина и лозартана

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; нечасто – сонливость, ишемический инсульт.

Нарушения со стороны сердца и -сосудов: нечасто – тахикардия, покраснение, ортостатическая гипотензия, приливы крови к лицу.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – затрудненное дыхание, кашель.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: нечасто – дискомфорт в области живота, тошнота, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – системный зуд, крапивница.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – частое мочеиспускание.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – ощущение слабости, дискомфорт в области грудной клетки, ощущение преждевременного насыщения, ангионевротический отек с образованием ямок в области надавливания.

Прочее: нечасто – вертиго, гиперемия глаз.

О развитии следующих нежелательных явлений сообщалось во время применения некоторых статинов:

- эректильная дисфункция;
- единичные случаи интерстициального заболевания легких (особенно при длительном применении);
- сахарный диабет 2 типа: частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л, индекс массы тела > 30 кг/м², гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия в анамнезе).

Передозировка

Данных о передозировке препаратом Тристанיום® нет. Описаны передозировки амлодипином, лозартаном и розувастатином по отдельности.

Амлодипин

Симптомы: передозировка может приводить к избыточной периферической вазодилатации с выраженным снижением АД и возможным развитием рефлекторной тахикардии. Сообщалось о выраженной и длительной артериальной гипотензии вплоть до шока с летальным исходом.

Лечение: при необходимости показано промывание желудка. Прием активированного угля здоровыми добровольцами непосредственно или через 2 ч после приема внутрь 10 мг амлодипина приводил к снижению всасывания последнего. В случае значительной передозировки амлодипином необходимо активно следить за показателями гемодинамики и дыхания. Необходимо частое измерение АД. При возникновении артериальной гипотензии необходимо обеспечить поддержку гемодинамики, включая возвышенное положение нижних конечностей и адекватное введение жидкостей. Если артериальная гипотензия остается резистентной к данным консервативным мерам, следует рассмотреть вопрос о введении сосудосуживающих лекарственных средств (например, фенилэфрина) с учетом ОЦК и диуреза. Для устранения блокады кальциевых каналов эффективно внутривенное введение кальция глюконата. Поскольку амлодипин хорошо связывается с белками плазмы крови, проведение процедуры гемодиализа неэффективно.

Лозартан

Сведения о передозировке ограничены. Наиболее вероятное проявление передозировки – выраженное снижение АД и тахикардия; брадикардия может возникнуть вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции. В случае развития симптоматической артериальной гипотензии показана поддерживающая терапия.

Лечение: симптоматическая терапия. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

Розувастатин

При одновременном приеме нескольких суточных доз фармакокинетические параметры розувастатина не меняются.

Лечение: специфического лечения нет, проводится симптоматическая терапия для поддержания функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль показателей функции печени и активности КФК. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействия между двумя действующими веществами, входящими в состав данного препарата в фиксированных дозах, в клинических исследованиях выявлено не было.

Взаимодействие с амлодипином

Влияние других лекарственных препаратов на фармакологические свойства амлодипина

Ингибиторы изофермента СYP3A4

Одновременное применение амлодипина с мощными или умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 (ингибиторами ВИЧ-протеазы, противогрибковыми препаратами из группы азолов, макролидами, например, эритромицином или кларитромицином, а также с верапамилом или дилтиаземом) может сопровождаться значительным возрастанием показателей системной экспозиции амлодипина, в результате чего повышается риск резкого снижения АД. Клинические проявления данных вариантов одновременного применения могут быть более выражены у пациентов пожилого возраста, необходимо врачебное наблюдение с целью возможной коррекции доз препаратов.

Индукторы изофермента СYP3A4

При одновременном применении индукторов изофермента СYP3A4 концентрация амлодипина может варьировать. Необходимо контролировать АД, следует рассмотреть возможность коррекции дозы амлодипина во время и после одновременного приема, в особенности одновременно с сильными индукторами изофермента СYP3A4 (например, рифампицин и препараты Зверобоя продырявленного).

Грейпфруты и грейпфрутовый сок

Применение амлодипина на фоне употребления в пищу грейпфрутов или грейпфрутового сока не рекомендуется, так как у некоторых пациентов (с генетическим полиморфизмом изофермента СYP3A4) это может приводить к повышению биодоступности препарата и, соответственно, к усилению антигипертензивного эффекта.

Дантролен (в виде инфузий)

У животных, получавших верапамил в сочетании с внутривенным введением дантролена, наблюдалось развитие летальной фибрилляции желудочков и сердечно-сосудистого коллапса, связанных с гиперкалиемией. В связи с риском развития гиперкалиемии

рекомендуется избегать применения БМКК, таких как амлодипин, одновременно с дантроленом у пациентов, подверженных развитию злокачественной гипертермии, а также для лечения данного состояния.

Влияние амлодипина на фармакологические свойства других лекарственных препаратов

Аторвастатин, дигоксин и варфарин

В ходе клинических исследований лекарственного взаимодействия амлодипин не оказывал влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина и варфарина.

Циклоспорин

Исследования взаимодействия циклоспорина и амлодипина не проводились ни у здоровых добровольцев, ни в любых других популяциях, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки. У этих пациентов было выявлено повышение остаточных концентраций циклоспорина в плазме крови (до 40 %). У пациентов, получающих амлодипин в сочетании с циклоспорином после перенесенной трансплантации почки, рекомендуется осуществлять мониторинг концентраций циклоспорина и при необходимости уменьшить его дозу.

Симвастатин

При одновременном применении многократных доз амлодипина по 10 мг и симвастатина по 80 мг 1 раз в день показатель системной экспозиции симвастатина был на 77 % выше, чем на фоне монотерапии симвастатином. У пациентов, принимающих амлодипин, доза симвастатина не должна превышать 20 мг в день.

Такролимус

Совместное применение такролимуса с амлодипином характеризуется риском повышения концентрации такролимуса в плазме крови. Пациентам, принимающим амлодипин, следует проводить мониторинг концентрации такролимуса в плазме крови, а также при необходимости коррекцию дозы во избежание токсического воздействия такролимуса.

Другие препараты

Установлена безопасность совместного применения амлодипина с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами длительного действия, нитроглицерином (применяемым сублингвально), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), антибиотиками и пероральными гипогликемическими средствами. При одновременном применении амлодипина и силденафила показано, что каждый из препаратов оказывал независимое гипотензивное действие. Возможно усиление антиангинального и гипотензивного действия БМКК при совместном применении с тиазидными и «петлевыми» диуретиками, иАПФ, бета-блокаторами, нитратами, а также усиление их гипотензивного действия при

взаимодействии с α -1-адреноблокаторами и нейролептиками.

Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.

Алюминий- и магнийсодержащие антациды: их однократный прием не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Взаимодействие с лозартаном

Имеются доказательства того, что одновременное применение иАПФ, АРАII или алискирена увеличивает риск возникновения артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) при сравнении с применением одного препарата, влияющего на РААС.

Применение лозартана совместно с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Применение лозартана в сочетании с иАПФ противопоказано пациентам с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Может назначаться с другими гипотензивными препаратами, усиливает эффект бета-адреноблокаторов и симпатолитиков. Совместное применение лозартана с диуретиками оказывает аддитивный эффект.

Одновременное применение с другими препаратами, способными вызывать развитие артериальной гипотензии как нежелательной реакции (например, трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты, баклофен и амифостин), может повышать риск развития артериальной гипотензии.

Не отмечено клинически значимых взаимодействий лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, фенобарбиталом, кетоконазолом, эритромицином.

Лозартан преимущественно метаболизируется под действием изофермента CYP2C9 системы цитохрома P450 с образованием активного метаболита карбоксильной кислоты. В клиническом исследовании было показано, что флуконазол (ингибитор изофермента CYP2C9) уменьшает образование активного метаболита примерно на 50 %. Установлено, что одновременное применение лозартана с рифампицином (индуктор метаболических ферментов) приводит к уменьшению концентрации активного метаболита на 40 % в плазме крови. Клиническое значение данного эффекта остается неясным. При одновременном применении препарата с флувастатином (слабый ингибитор изофермента CYP2C9) изменения концентрации метаболита не отмечалось.

Опыт применения других лекарственных средств, действующих на РААС, показывает, что сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками (спиронолактоном и его

производным эплереноном, триамтереном, амилоридом), препаратами калия, заменителями пищевой соли, содержащих калий, и другими средствами, которые могут повышать содержание калия в плазме крови (например, гепарин), может приводить к развитию гиперкалиемии.

Антигипертензивный эффект препарата может быть ослаблен при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

Как и в случае с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, совместный прием лозартана и НПВП может привести к повышению риска нарушения функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность и гиперкалиемию, особенно у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек. Эту комбинацию следует принимать с осторожностью, особенно пожилым пациентам. Пациенты, получающие совместное лечение лозартаном и НПВП, должны получать адекватное количество жидкости и находиться под наблюдением врача с одновременным контролем показателей функции почек.

Сообщалось об обратимом повышении концентраций лития в плазме крови и его токсическом действии во время сопутствующего применения препаратов лития с иАПФ. В очень редких случаях были зарегистрированы подобные сообщения при совместном применении препаратов лития с АРАII. Если доказана необходимость применения этой комбинации, то во время лечения пациентам рекомендуется проводить регулярный мониторинг содержания лития в плазме крови.

Взаимодействия с розувастатином

Влияние применения других препаратов на розувастатин

Ингибиторы транспортных белков: розувастатин связывается с некоторыми транспортными белками, в частности, с OATP1B1 и BCRP. Сопутствующее применение препаратов, которые являются ингибиторами этих транспортных белков, может сопровождаться увеличением концентрации розувастатина в плазме крови и повышенным риском развития миопатии (см. таблицу 2 и разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Циклоспорин: при одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев (см. таблицу 2). Не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Розувастатин противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ): несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеазы ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина (см. таблицу 2). Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 20 мг розувастатина с комбинированным препаратом, содержащим два ингибитора протеазы ВИЧ (400 мг лопинавира/100 мг ритонавира) у здоровых добровольцев приводило к приблизительно двукратному и пятикратному увеличению $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} розувастатина, соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеазы ВИЧ не рекомендуется (см. разделы «Способ применения и дозы», «Особые указания», таблицу 2).

Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства: совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза C_{max} и AUC розувастатина (см. раздел «Особые указания»). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, фармакодинамическое взаимодействие возможно. Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (более 1 г в сутки) 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»). При одновременном приеме препарата с гемфиброзилом, фибратами, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах пациентам рекомендуется начальная доза розувастатина 5 мг, прием в дозе 40 мг противопоказан при совместном назначении с фибратами (см. разделы «Противопоказания», «Способ применения и дозы», «Особые указания»).

Фузидовая кислота: конкретных исследований по изучению лекарственного взаимодействия фузидовой кислоты и розувастатина не проводилось. Как и при приеме других статинов, были получены постмаркетинговые сообщения о случаях рабдомиолиза. Необходимо пристально наблюдать за пациентами. При необходимости возможно временное прекращение розувастатина.

Эзетимиб: одновременное применение розувастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг сопровождалось увеличением AUC розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (см. таблицу 2). Нельзя исключить увеличение риска возникновения побочных эффектов из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом.

Антациды: одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих магния и алюминия гидроксид, приводит к снижению плазменной концентрации розувастатина приблизительно на 50 %. Данный эффект выражен слабее, если антациды

применяются через 2 ч после приема розувастатина. Клиническое значение подобного взаимодействия не изучалось.

Эритромицин: одновременное применение розувастатина и эритромицина приводит к уменьшению AUC розувастатина на 20 % и C_{max} розувастатина на 30 %. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

Изоферменты системы цитохрома P450: результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором изоферментов системы цитохрома P450. Кроме того, розувастатин является слабым субстратом для этих изоферментов. Поэтому не ожидается взаимодействия розувастатина с другими лекарственными средствами на уровне метаболизма с участием изоферментов системы цитохрома P450. Не отмечено клинически значимого взаимодействия розувастатина с флуконазолом (ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP3A4) и кетоконазолом (ингибитором изоферментов CYP2A6 и CYP3A4).

Взаимодействие с лекарственными средствами, которое требует коррекции дозы розувастатина (см. таблицу 2)

Дозу препарата следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию розувастатина. Если ожидается увеличение экспозиции в 2 раза и более, начальная доза розувастатина должна составлять 5 мг один раз в сутки. Также следует корректировать максимальную суточную дозу препарата так, чтобы ожидаемая экспозиция розувастатина не превышала таковую для дозы 40 мг, принимаемой без одновременного назначения лекарственных средств, 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 2. 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 мес.	10 мг 1 раз в сут., 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Регорафениб 160 мг, 1 раз в сутки, 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 3,8 раз
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг, 1 раз в сутки, 8 дней	10 мг, однократно	Увеличение в 3,1 раза

Симепревир 150 мг, 1 раз в сутки, 7 дней	10 мг, однократно	Увеличение в 2,8 раза
Велпатасвир 100 мг, 1 раз в сутки	10 мг, однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/ Паритапревир 150 мг/ Ритонавир 100 мг, 1 раз в сутки/ Дасабувир 400 мг, 2 раза в сутки, 14 дней	5 мг, однократно	Увеличение в 2,6 раза
Гразопревир 200 мг/ Элбасвир 50 мг, 1 раз в сутки	10 мг, однократно	Увеличение в 2,26 раза
Глекапревир 400 мг/ Пибрентасвир 120 мг, 1 раз в сутки, 7 дней	5 мг один раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,2 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
Клопидогрел 300 мг, затем 75 мг, в течение 24 ч	20 мг, однократно	Увеличение в 2 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
Гразопревир 200 мг, 1 раз в сутки	10 мг, однократно	Увеличение в 1,59 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**
Фосампренавир 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
Рифампин 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 %
---	-------------------	------------------

*Данные приведены в виде кратного изменения и отражают простое соотношение между одновременным применением и применением только розувастатина. Данные, приведенные в виде выраженного в % изменения, отражают выраженную в % разницу в сравнении с применением только розувастатина.

**было выполнено несколько исследований взаимодействия с использованием различных доз розувастатина, таблица демонстрирует наиболее значимое отношение.

Влияние применения розувастатина на другие препараты.

Антагонисты витамина К: начало терапии или увеличение дозы розувастатина у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин), может приводить к увеличению Международного Нормализованного Отношения (МНО). Отмена или снижение дозы розувастатина может приводить к уменьшению МНО. В таких случаях рекомендуется контроль МНО.

Пероральные контрацептивы/гормонозаместительная терапия: одновременное применение розувастатина и пероральных контрацептивов увеличивает АУС этинилэстрадиола и АУС норгестрела на 26 % и 34 %, соответственно. Такое увеличение плазменной концентрации должно учитываться при подборе дозы пероральных контрацептивов.

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

Другие лекарственные средства: не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Особые указания

Амлодипин

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью

В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-2) у пациентов с ХСН III-IV функционального класса (по классификации NYHA) не ишемической этиологии применение амлодипина было связано с увеличением сообщений о развитии отека легких, несмотря на отсутствие достоверного различия в частоте прогрессирования сердечной недостаточности по сравнению с плацебо. Следует с осторожностью применять БМКК, в т.ч. амлодипин, у пациентов с ХСН ввиду возможного риска развития других сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Пациенты с нарушением функции печени

Как и при приеме других БМКК, $T_{1/2}$ амлодипина увеличивается у пациентов с нарушениями функции печени. Поэтому препарат должен применяться с осторожностью у таких пациентов (см. раздел «С осторожностью»). Пациентам с тяжелым нарушением функции печени препарат противопоказан (см. разделы «Противопоказания»).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек амлодипин может применяться в обычных дозах. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелировали со степенью тяжести нарушения функции почек. Амлодипин не выводится из организма во время гемодиализа.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется. Повышение дозы следует проводить с осторожностью (см. раздел «С осторожностью»), т.к. у пациентов пожилого возраста может увеличиваться $T_{1/2}$ и снижаться клиренс амлодипина

Прочее

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

Несмотря на отсутствие у БМКК синдрома отмены, прекращение лечения амлодипином желательно проводить, постепенно уменьшая дозу.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей на настоящий момент не установлены.

Лозартан

Реакции гиперчувствительности

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, глотки/гортани и/или языка) должны находиться под строгим наблюдением врача.

Артериальная гипотензия и нарушения водно-электролитного баланса или снижение объема циркулирующей крови

Артериальная гипотензия с клиническими проявлениями, особенно после приема первой дозы или после повышения дозы, может возникать у пациентов с гиповолемией и/или гипонатриемией в результате приема диуретиков в высоких дозах, диеты с ограничением поваренной соли, диареи или рвоты. Необходимо либо проводить коррекцию этих состояний до назначения препарата, либо применять или назначать меньшие дозы препарата.

Водно-электролитные нарушения характерны для пациентов с нарушением функции почек в сочетании с сахарным диабетом или без него и требуют коррекции. В клиническом исследовании, проведенном с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нефропатией, частота гиперкалиемии в группе, получавшей лозартан, была выше, чем в группе плацебо. Это указывает на необходимость регулярного контроля содержания калия в плазме крови и показателей КК – особенно строгого наблюдения требуют пациенты с сердечной недостаточностью и КК от 30 до 50 мл/мин.

Назначение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия и калийсодержащих солезаменителей одновременно с препаратом не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Опыт применения препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствует. С учетом этого препарат противопоказан пациентам с нарушением функции печени средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Имеются доказательства того, что одновременное применение иАПФ, АРАII или алискирена увеличивает риск возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность).

Применение препарата одновременно с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/ 1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Применение препарата в сочетании с иАПФ противопоказано пациентам с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания

Как при применении любых гипотензивных препаратов, слишком резкое снижение артериального давления у пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями может привести к развитию инфаркта миокарда или ишемического инсульта.

Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью с нарушением функции почек или без нее, как при применении других лекарственных препаратов, действующих на РААС, существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии и острой почечной недостаточности.

Опыта применения лозартана при лечении пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью, у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функционального класса по классификации NYHA), а

также у пациентов с сердечной недостаточностью и угрожающими жизни аритмиями, практически нет. С учетом этого, при назначении препарата данным категориям пациентов следует соблюдать осторожность.

Совместное применение с ингибиторами АПФ при хронической сердечной недостаточности (ХСН). При применении препарата в комбинации с ингибиторами АПФ может увеличиваться риск развития побочных эффектов, особенно нарушения функции почек и гиперкалиемия (см. раздел «Побочное действие»). В этих случаях необходимо тщательное наблюдение и контроль лабораторных показателей.

Гемодиализ

При проведении гемодиализа возрастает чувствительность артериального давления к действию антагонистов АТ1-рецепторов в результате снижения ОЦК и активации РААС. Необходимо корректировать дозу препарата под тщательным контролем артериального давления у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Трансплантация почки

Данные о применении препарата у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствуют.

Общая анестезия

У пациентов, получающих антагонисты ангиотензина II, во время проведения общей анестезии и при хирургических вмешательствах может развиваться артериальная гипотензия в результате блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Очень редко могут отмечаться случаи тяжелой артериальной гипотензии, требующей внутривенного введения жидкости и/или вазопрессорных препаратов.

Стеноз аортального и митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

При применении препарата, как и других вазодилататоров, у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией или гемодинамически значимым стенозом аортального или митрального клапана следует соблюдать осторожность.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно резистентны к терапии гипотензивными препаратами, влияющими на РААС. В связи с этим препарат не рекомендуется назначать таким пациентам.

Пациенты старше 75 лет

Как правило, пациентам старше ≥ 75 лет лечение препаратом рекомендуется начинать с минимальной дозы.

Особые группы пациентов

Раса

Как показывает клинический опыт применения ингибиторов АПФ, лозартана и других антагонистов АТ1-рецепторов, данные препараты менее эффективно снижают артериальное давление у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас, возможно, вследствие низкой активности ренина у пациентов этой расы.

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения лозартана у детей и подростков до 18 лет не установлены. Применение препарата в возрасте до 18 лет противопоказано.

Пациенты пожилого возраста

Клинические исследования не выявили каких-либо особенностей в отношении безопасности и эффективности лозартана у пациентов пожилого возраста (старше 75 лет).

Розувастатин

Почечные эффекты

У пациентов, получавших высокие дозы розувастатина (в основном 40 мг), наблюдалась канальцевая протеинурия, которая в большинстве случаев была транзиторной. Такая протеинурия не свидетельствовала об остром заболевании почек или прогрессировании заболевания почек. У пациентов, принимающих препарат в дозе 40 мг, рекомендуется контролировать показатели функции почек во время лечения.

Влияние на опорно-двигательный аппарат

При применении розувастатина во всех дозах и, в особенности при приеме доз препарата, превышающих 20 мг, сообщалось о следующих воздействиях на опорно-двигательный аппарат: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.

Определение активности креатинфосфокиназы (КФК)

Определение активности КФК не следует проводить после интенсивных физических нагрузок или при наличии других возможных причин увеличения активности КФК, что может привести к неверной интерпретации полученных результатов. В случае если исходная активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше ВГН), через 5-7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (более чем в 5 раз выше ВГН).

До начала терапии

При применении розувастатина, также, как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у пациентов с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза следует проявлять осторожность (см. раздел «С осторожностью»). Следует оценить

соотношение риска и пользы и в случае необходимости терапии проводить клиническое наблюдение за пациентом во время лечения.

Во время терапии

Следует проинформировать пациента о необходимости немедленного сообщения врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием и лихорадкой. У таких пациентов следует определять активность КФК. Терапия должна быть прекращена, если активность КФК значительно повышена (более чем в 5 раз выше ВГН) или если симптомы со стороны мышц резко выражены и вызывают ежедневный дискомфорт (даже если активность КФК увеличена менее чем в 5 раз по сравнению с ВГН). Если симптомы исчезают, и активность КФК возвращается к норме, следует рассмотреть вопрос о повторном назначении препарата или других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в меньших дозах при тщательном наблюдении за пациентом.

Рутинный 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 лечения или при прекращении приема статинов, в том числе розувастатина. Может потребоваться проведение дополнительных исследований мышечной и нервной системы, серологических исследований, а также терапия иммунодепрессивными средствами. Не отмечено признаков увеличения воздействия на скелетную мускулатуру при приеме розувастатина и сопутствующей терапии. Однако сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии у пациентов, принимавших другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, циклоспорин, никотиновую кислоту в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки), азольные противогрибковые средства, ингибиторы протеазы ВИЧ и макролидные антибиотики. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при совместном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение препарата и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска и возможной пользы при совместном применении препарата и фибратов или липидснижающих доз никотиновой кислоты. Противопоказан прием препарата в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Противопоказания»). Через 2-4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

Печень

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием препарата следует прекратить или уменьшить дозу препарата, если активность «печеночных» трансаминаз в плазме крови в 3 раза превышает ВГН.

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

Особые группы пациентов

Этнические группы

В ходе фармакокинетических исследований среди китайских и японских пациентов отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями, полученными среди пациентов европеоидной расы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Ингибиторы протеазы ВИЧ

Не рекомендуется совместное применение препарата с ингибиторами протеазы ВИЧ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Интерстициальное заболевание легких

При применении некоторых статинов, 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 необходимо прекратить терапию препаратом.

Сахарный диабет 2 типа

Препараты класса статинов способны вызывать повышение концентрации глюкозы в крови. У некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета такие изменения могут приводить к его манифестации, что является показанием для назначения гипогликемической терапии. Однако снижение риска сосудистых заболеваний на фоне приема статинов превышает риск развития сахарного диабета, поэтому данный фактор не должен служить основанием для отмены лечения статинами. За пациентами группы риска (концентрация глюкозы в крови натощак 5,6-6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия в анамнезе) следует установить врачебное наблюдение и регулярно проводить контроль биохимических параметров.

Лактоза

Препарат не следует применять у пациентов с лактазной недостаточностью, непереносимостью галактозы и глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Из-за возможного выраженного снижения АД и развития головокружения, при приеме препарата следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, особенно в начале лечения и при увеличении дозировки. При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

По 10 таблеток в блистер из полиамида/алюминия/поливинилхлорида и фольги алюминиевой или по 30 или 100 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, герметично укупоренный завинчивающейся крышкой из полипропилена, содержащей силикагель под мембраной из полиэтилена и снабженной кольцом контроля первого вскрытия.

По 3 или 10 блистеров по 10 таблеток или по 1 флакону по 30 или 100 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не принимать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

АО «Санофи Россия», 125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Производитель

Ханми Фарм. Ко., Лтд.

214 Муха-ро, Палтан-мён, Хвасонь-си, Кёнгидо, Республика Корея.

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «Санофи Россия»

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22;

тел.: (495) 721-14-00; факс: (495) 721-14-11.

Старший менеджер по регистрации



Айриян И.К.