

## Листок-вкладыш – информация для пациента

Эквaмер<sup>®</sup>, 5 мг + 10 мг + 10 мг, капсулы  
Эквaмер<sup>®</sup>, 5 мг + 10 мг + 20 мг, капсулы  
Эквaмер<sup>®</sup>, 10 мг + 20 мг + 10 мг, капсулы  
Эквaмер<sup>®</sup>, 10 мг + 20 мг + 20 мг, капсулы

Действующие вещества: амлодипин + лизиноприл + розувастатин

**Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.**

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

### Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Эквaмер<sup>®</sup>, и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед приемом препарата Эквaмер<sup>®</sup>.
3. Прием препарата Эквaмер<sup>®</sup>.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Эквaмер<sup>®</sup>.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

#### **1. Что из себя представляет препарат Эквaмер<sup>®</sup>, и для чего его применяют**

Препарат Эквaмер<sup>®</sup> является комбинированным средством и содержит три действующих вещества – амлодипин (блокатор «медленных» кальциевых каналов), лизиноприл (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) и розувастатин (ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, статин).

Лизиноприл и амлодипин применяются для лечения повышенного артериального давления (артериальной гипертензии). Розувастатин применяется для коррекции повышенного уровня липидов в крови (гиперлипидемия/дислипидемия), например, холестерина (гиперхолестеринемия), которые вызывают повреждение стенок кровеносных сосудов.

Препарат Эквaмер<sup>®</sup> применяется для лечения артериальной гипертензии у взрослых пациентов с высоким уровнем холестерина в крови и риском развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда или инсульт.

#### **Показания к применению**

Препарат Эквaмер<sup>®</sup> показан в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов, состояние которых уже адекватно контролируется приемом амлодипина, лизиноприла и розувастатина в тех же дозах, что и в препарате Эквaмер<sup>®</sup>, при лечении артериальной гипертензии и сопутствующей дислипидемии:

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона, за исключением семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb по классификации Фредриксона), когда диета и другие немедикаментозные методы (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;

- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия, когда диета или другая липидснижающая терапия (например, ЛПНП-аферез) недостаточно эффективна;
- гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона).

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

## **2. О чем следует знать перед приемом препарата Эквамер®**

### **Противопоказания**

#### **Не принимайте препарат Эквамер®:**

- если у Вас аллергия на амлодипин или другие производные дигидропиридина, лизиноприл или другие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), розувастатин или на любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша);
- если у Вас ранее наблюдалась тяжелая аллергическая реакция с такими симптомами, как зуд, крапивница, свистящее дыхание, отек кистей, горла, рта, век (ангионевротический отек), связанная или не связанная с лечением ингибитором АПФ;
- если у Вас наследственный ангионевротический отек или если у Вас ранее наблюдался ангионевротический отек, причина которого неизвестна (идиопатический ангионевротический отек);
- если у Вас развивается острое нарушение кровообращения с такими симптомами, как учащенное сердцебиение, резкое снижение артериального давления, выраженная слабость, холодный пот (шок);
- если у Вас выраженное обострение ишемической болезни сердца (нестабильная стенокардия);
- если у Вас чрезмерно низкое артериальное давление (менее 90 мм рт. ст.);
- если у Вас выраженное сужение (стеноз) аорты, поражение сердечного клапана (митральный стеноз), утолщение сердечной мышцы (гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия) с нарушением работы сердца;
- если у Вас наблюдается выраженная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- если у Вас сахарный диабет и/или нарушение функции почек, и Вы принимаете для снижения артериального давления препараты, содержащие алискирен;
- если у Вас сахарный диабет, осложненный нарушением функции почек (диабетическая нефропатия) и Вы принимаете антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) II (например, лозартан, кандесартан, валсартан);
- если Вы принимаете препараты, содержащие сакубитрил, это повышает риск развития ангионевротического отека (см. раздел «Другие препараты и препарат Эквамер®»);
- если у Вас острое заболевание печени, включая стойкое повышение уровня ферментов печени в крови, а также любое повышение уровня ферментов печени (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы);
- если у Вас тяжелые нарушения функции печени;
- если у Вас тяжелые нарушения функции почек;
- если у Вас имеются необъяснимые или повторяющиеся боли, или продолжительный дискомфорт в мышцах (миопатия);
- если Вы принимаете циклоспорин (препарат применяется после пересадки органов);
- если Вы склонны к развитию стойких и повторяющихся осложнений со стороны мышц (миотоксических осложнений);
- если Вы беременны, или кормите грудью, или не применяете постоянных методов контрацепции;
- если Вы не достигли возраста 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата не установлены);

- если у Вас непереносимость некоторых сахаров (например, лактозы).

Если что-то из перечисленного относится к Вам, обсудите это с лечащим врачом перед началом приема препарата.

### **Особые указания и меры предосторожности**

Перед приемом препарата Эквамер® проконсультируйтесь с лечащим врачом:

- если у Вас есть проблемы с сердцем, такие как:
  - стеноз аорты или поражение клапанов сердца (аортального или митрального),
  - гипертрофическая кардиомиопатия,
  - недавно перенесенный инфаркт миокарда,
  - сердечная недостаточность;
- если у Вас имеются тяжелые системные заболевания соединительной ткани (например, системная красная волчанка, склеродермия);
- если у Вас низкое артериальное давление;
- если у Вас наблюдается чрезмерное повышение артериального давления (гипертонический криз);
- если Вы принимаете какой-либо из перечисленных ниже препаратов для лечения повышенного артериального давления:
  - АРА II – сартаны (например, валсартан, телмисартан, ирбесартан), особенно, если у Вас нарушение функции почек на фоне сахарного диабета,
  - алискирен;
- если у Вас заболевание почек или стеноз почечных артерий;
- если у Вас есть или было раньше заболевание печени;
- если Вам предстоит хирургическое вмешательство (в том числе стоматологическое вмешательство) или анестезия;
- если Вы собираетесь пройти процедуру диализа;
- если Вы собираетесь пройти процедуру для выведения холестерина, которая называется ЛПНП-аферез;
- если Вы испытываете повторяющиеся или неожиданные боли в мышцах или мышечную слабость; у Вас или у членов вашей семьи были мышечные заболевания или у Вас ранее отмечались мышечные заболевания на фоне приема других препаратов, снижающих уровень холестерина. Немедленно сообщите лечащему врачу, если Вы испытываете неожиданные боли в мышцах или мышечную слабость, особенно на фоне недомогания или повышения температуры;
- если Вы регулярно употребляете алкоголь в больших количествах;
- если у Вас заболевание щитовидной железы;
- если у Вас сахарный диабет;
- если Вы принимаете фибраты (препараты для снижения уровня холестерина в крови);
- если Вы принимаете препараты для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), например, ритонавир или лопинавир, см. раздел «Другие препараты и препарат Эквамер®»;
- если Вам больше 65 лет;
- если Вы соблюдаете диету с пониженным содержанием соли и принимаете калийсодержащие заменители соли или добавки, или у Вас повышено содержание калия в крови (гиперкалиемия);
- если у Вас диарея или рвота;
- если Вы проходите курс десенсибилизации для снижения аллергической реакции на укусы пчел или ос;
- если Вы принадлежите к негроидной расе, поскольку в этих случаях эффективность ингибиторов АПФ может быть сниженной, а риск развития ангионевротического отека – повышенным;

- если Вы имеете азиатское происхождение (являетесь японцем, китайцем, филиппинцем, вьетнамцем, корейцем или индийцем). Лечащий врач подберет подходящую для Вас начальную дозу розувастатина;
- если Вы принимаете какой-либо из перечисленных ниже препаратов, повышающих риск развития ангионевротического отека:
  - ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) (сиролимус, эверолимус, темсиролимус), применяются для профилактики отторжения органов после пересадки,
  - тканевой активатор плазминогена (препарат для разрушения тромбов), как правило, применяется в условиях стационара,
  - глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин), применяются для лечения сахарного диабета,
  - рацекадотрил – препарат для лечения диареи,
  - эстрамустин – препарат для лечения рака предстательной железы;
- если Вы принимаете какие-либо другие лекарственные средства, перечисленные ниже в разделе «Другие препараты и препарат Эквамер®»;
- если Вы принимаете или принимали в последние семь дней препарат под названием фузидовая кислота (для лечения бактериальной инфекции) внутрь или в виде инъекции. Прием фузидовой кислоты и препарата Эквамер® может привести к серьезным проблемам с мышцами (рабдомиолизу).

Врач может регулярно контролировать функцию почек, артериальное давление и содержание электролитов (например, калия) в крови.

У некоторых пациентов прием амлодипина может вызывать болезненность, кровоточивость и гиперплазию десен, поэтому в период терапии препаратом Эквамер® следует тщательно соблюдать гигиену полости рта и наблюдаться у стоматолога.

Если у Вас появился сухой кашель, который сохраняется в течение длительного времени после начала приема препарата Эквамер®, проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Если у Вас имеется выраженная дыхательная недостаточность, перед началом приема препарата Эквамер® проконсультируйтесь с лечащим врачом.

У некоторых пациентов прием статинов может вызывать повышение уровня ферментов печени. Поэтому лечащий врач обычно назначает анализ крови для оценки функции печени перед началом приема препарата Эквамер® и в процессе лечения.

Если у Вас сахарный диабет или Вы находитесь в группе риска развития диабета, Вы будете находиться под особым контролем лечащего врача, пока принимаете препарат. Вы подвержены риску развития диабета, если у Вас отмечается высокое содержание сахара и липидов в крови, избыточная масса тела и повышено артериальное давление.

Если Вам предстоит госпитализация или лечение других заболеваний, сообщите врачу, что Вы принимаете препарат Эквамер®.

См. также информацию в разделе «Противопоказания».

### **Дети и подростки**

Эффективность и безопасность применения препарата Эквамер® у детей и подростков до 18 лет не установлены.

### **Другие препараты и препарат Эквамер®**

Сообщите лечащему врачу, если Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

Избегайте одновременного приема препарата Эквамер® со следующими препаратами (одновременный прием возможен только под строгим наблюдением врача):

- калийсберегающие диуретики (спиронолактон, амилорид, триамтерен, эплеренон) – для лечения задержки жидкости в организме,
- препараты калия и калийсодержащие заменители соли,
- лекарственные средства, способные повышать содержание калия в организме, такие как триметоприм и ко-тримоксазол (комбинация триметоприм/сульфаметоксазол) – для лечения бактериальных инфекций,
- препараты лития (для лечения мании или депрессии).

На лечение препаратом Эквамер® может повлиять прием других препаратов. Лечащий врач может изменить дозу препарата и/или принять другие меры предосторожности. Обязательно сообщите лечащему врачу, если Вы принимаете какой-либо из следующих лекарственных препаратов, так как при их приеме необходимо соблюдать особую осторожность:

- препараты для снижения артериального давления и лечения других сердечно-сосудистых заболеваний, включая:
  - АРА II или алискирен (см. также информацию в разделах «Противопоказания» и «Особые указания и меры предосторожности»);
  - мочегонные препараты или диуретики;
  - вазодилататоры (включая нитроглицерин и другие нитраты) – препараты, расширяющие кровеносные сосуды;
  - бета-блокаторы (атенолол, пропранолол);
  - блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем);
  - прокаинамид, амиодарон и хинидин (применяются при нарушениях ритма сердца);
- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в высоких дозах (применяется для лечения артрита, мышечных болей, головной боли, воспаления и лихорадки);
- препараты для лечения расстройств психики: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (эсциталопрам, пароксетин, флуоксетин, сертралин), нейролептики;
- препараты для лечения эпилепсии – барбитураты (фенобарбитал);
- препараты для лечения сахарного диабета: инсулин и сахароснижающие препараты для приема внутрь;
- симпатомиметики (эфедрин, адреналин, норадреналин) применяются для лечения пониженного артериального давления, шока, астмы;
- иммунодепрессанты (в том числе глюкокортикостероиды, такролимус, циклоспорин, см. также информацию в разделе «Противопоказания») применяются для лечения аутоиммунных нарушений, после пересадки органов, для лечения онкологических заболеваний (фторурацил, винкристин, доцетаксел, тасонермин);
- аллопуринол (применяется для лечения подагры);
- препараты для разжижения крови (варфарин или клопидогрел), при применении с розувастатином кроверазжижающий эффект может усиливаться;
- препараты для растворения тромбов (обычно назначаются в условиях стационара);
- амифостин (препарат для профилактики или уменьшения нежелательных реакций, вызванных другими лекарственными препаратами или лучевой терапией, которые применяются для лечения рака);
- анестетики, применяются в хирургии и стоматологии. Если Вам предстоит пройти процедуру под местной или общей анестезией, предупредите своего лечащего врача или стоматолога о том, что Вы принимаете препарат Эквамер®, поскольку имеется риск кратковременного падения артериального давления;
- альфа<sub>1</sub>-адреноблокаторы (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин), применяются для лечения гипертрофии предстательной железы;
- препараты кальция, возможно снижение действия амлодипина;

- препараты для лечения бактериальных (рифампицин, эритромицин или кларитромицин) и грибковых (например, итраконазол) инфекций;
- растительные препараты, содержащие Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), применяются для лечения депрессии;
- препараты золота (например, натрий ауриотомалат (внутривенное введение)), применяются для лечения ревматоидного артрита;
- миорелаксанты (включая баклофен) – для лечения скованности мышц, возникающей при рассеянном склерозе;
- дантролен (внутривенное введение), применяется для лечения злокачественной гипертермии);
- препараты для снижения уровня холестерина: фибраты (гемфиброзил, фенофибрат), симвастатин, никотиновая кислота в дозе более 1 г/сутки, эзетемиб и колестирамин;
- препараты для лечения нарушения пищеварения (например, антациды, препараты для уменьшения кислотности желудочного сока);
- фузидовая кислота (антибиотик) – если Вы принимаете фузидовую кислоту внутрь для лечения бактериальной инфекции, следует временно прекратить прием препарата Эквамер®. Лечащий врач сообщит Вам, когда возобновить прием препарата. Прием препарата Эквамер® вместе с фузидовой кислотой в редких случаях может привести к рабдомиолизу, см. также информацию в разделе «Особые указания и меры предосторожности»;
- пероральные контрацептивы (противозачаточные таблетки)/заместительная гормональная терапия;
- регорафениб (противоопухолевый препарат);
- любые из перечисленных препаратов, применяемых для лечения вирусных инфекций, включая ВИЧ или гепатит С, самостоятельно или в комбинации (см. раздел «Особые указания и меры предосторожности»): ритонавир, лопинавир, атазанавир, омбитасвир, паритапревир, дасабувир, велпатасвир, гразопревир, элбасвир, глекапревир, пибрентасвир, симепревир;
- следующие препараты могут увеличивать риск развития ангионевротического отека:
  - препараты, содержащие сакубитрил, нельзя принимать с ингибиторами АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ (см. также информацию в разделе «Противопоказания»);
  - препарат для разрушения тромбов (тканевой активатор плазминогена), как правило, применяется в условиях стационара;
  - ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус, темсиролимус);
  - глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) применяются для лечения сахарного диабета;
  - рацекадотрил – препарат для лечения диареи;
  - эстрамустин – препарат для лечения рака предстательной железы.
 Также см. раздел «Особые указания и меры предосторожности».

### **Препарат Эквамер® с пищей, напитками и алкоголем**

Препарат Эквамер® можно принимать независимо от приема пищи, во время лечения следует избегать употребления алкоголя.

При приеме препарата Эквамер® не рекомендуется употреблять грейпфрут или грейпфрутовый сок, поскольку может увеличиваться концентрация действующего вещества – амлодипина, в крови, что может вызвать непредвиденное усиление эффекта препарата на снижение АД.

### **Беременность, грудное вскармливание и фертильность**

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что можете быть беременны, или планируете беременность, перед началом применения препарата Эквамер® проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Применение препарата Эквамер® противопоказано во время беременности и в период грудного вскармливания.

В случае наступления беременности на фоне применения препарата Эквамер®, немедленно прекратите его прием и сообщите об этом врачу. Женщинам следует избегать наступления беременности при применении препарата Эквамер®, используя надежные методы контрацепции.

### **Управление транспортными средствами и работа с механизмами**

Данные о влиянии препарата на способность к управлению транспортными средствами и механизмами отсутствуют. В связи с возможным чрезмерным снижением АД, возникновением головокружения, сонливости и подобных нежелательных реакций следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (управление автомобилем и другими транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора и т.п.).

Не управляйте автомобилем и не работайте с механизмами, если Вы заметили, что препарат Эквамер® негативно влияет на Вашу способность управлять транспортным средством или работать с механизмами.

### **Препарат Эквамер® содержит лактозу, краситель азорубин, краситель солнечный закат желтый**

#### Лактоза

Если у Вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата.

#### Краситель азорубин

Пищевой краситель азорубин может вызывать развитие аллергических реакций.

#### Краситель солнечный закат желтый

Препарат Эквамер® в дозировке 5 мг + 10 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг + 20 мг содержит пищевой краситель солнечный закат желтый.

Пищевой краситель солнечный закат желтый может вызывать развитие аллергических реакций.

### **3. Прием препарата Эквамер®**

Всегда принимайте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

При приеме препарата Эквамер® следует продолжать соблюдать диету для снижения уровня холестерина в крови и выполнять физические упражнения.

### **Рекомендуемая доза**

Рекомендуемая доза препарата Эквамер® – 1 капсула в сутки. Максимальная суточная доза – 1 капсула.

В случае если необходима коррекция дозы препарата (например, впервые диагностированное сопутствующее заболевание, лекарственное взаимодействие и т.д.), лечащий врач переведет Вас на терапию отдельными компонентами: амлодипин, лизиноприл и розувастатин.

### **Особые группы пациентов**

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Во время терапии препаратом Эквамер® будут проводиться регулярные медицинские осмотры: контроль функции почек, содержания калия и натрия в крови. В случае ухудшения функции почек врач отменит прием препарата Эквамер® и заменит на терапию отдельными компонентами препарата в индивидуально подобранных дозах.

Применение препарата Эквамер® у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Заболевания печени могут влиять на концентрацию амлодипина в крови. В этом случае лечащий врач будет чаще назначать Вам соответствующие анализы.

Препарат Эквамер® противопоказан пациентам с острыми заболеваниями печени и пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел «Противопоказания»).

#### **Применение у детей и подростков**

Препарат Эквамер® противопоказан для применения у детей и подростков до 18 лет. Безопасность и эффективность препарата Эквамер® у детей и подростков до 18 лет не установлены.

#### **Путь и (или) способ введения**

Препарат Эквамер® следует принимать внутрь, независимо от времени приема пищи.

#### **Если Вы приняли препарата Эквамер® больше, чем следовало**

Если Вы приняли слишком много капсул препарата Эквамер®, немедленно обратитесь к врачу или в отделение скорой помощи. Возьмите с собой упаковку препарата.

Передозировка препарата может вызывать выраженное снижение артериального давления, что требует тщательного контроля. При появлении таких симптомов, как головокружение и головная боль, следует принять положение «лежа на спине». Дальнейшие меры примет лечащий врач.

#### **Если Вы забыли принять препарат Эквамер®**

Если Вы забыли принять капсулу препарата Эквамер®, дождитесь следующего приема и примите капсулу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу, чтобы восполнить пропущенный прием препарата.

#### **Если Вы прекратили прием препарата Эквамер®**

Не прекращайте принимать препарат без рекомендации врача.

В случае прекращения приема препарата Эквамер® артериальное давление и уровень холестерина могут снова повыситься.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

#### **4. Возможные нежелательные реакции**

Как и все лекарственные препараты, этот препарат может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех пациентов.

**Прием препарата Эквамер® следует прекратить и немедленно обратиться за медицинской помощью, если у Вас возникнут любые из указанных ниже нежелательных реакций:**



- сыпь, отек лица, губ, языка и/или горла, который может сопровождаться затруднением дыхания и глотания (ангионевротический отек) – могут возникать редко, не более чем у 1 человека из 1000;
- тяжелые кожные реакции, такие как выраженная кожная сыпь, крапивница, покраснение кожи по всему телу, сильный зуд, образование пузырей, шелушение и отек кожи, воспаление слизистых оболочек (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит, вульгарная пузырчатка) или другие аллергические реакции – могут возникать очень редко, не более чем у 1 человека из 10000;
- сильная внезапная боль в груди, которая может распространяться на шею, плечо и руку, одышка, холодный пот (возможные симптомы инфаркта миокарда) – могут возникать нечасто, не более чем у 1 человека из 100.
- слабость или онемение с одной стороны тела, спутанность сознания, нарушенная речь, потеря координации (возможные симптомы инсульта) – могут возникать нечасто, не более чем у 1 человека из 100;
- сильная боль в животе, отдающая в спину, с рвотой или тошнотой (это возможные симптомы воспаления поджелудочной железы – панкреатита) – могут возникать редко, не более чем у 1 человека из 1000;
- пожелтение кожи или белков глаз, темная моча, светлый кал, усталость, повышенная температура, тошнота, боли в животе, слабость. Это могут быть симптомы воспаления печени (гепатита), которое может привести к печеночной недостаточности – могут возникать очень редко, не более чем у 1 человека из 10000;
- необычный дискомфорт или боль в мышцах, которые длятся дольше ожидаемого – это может быть признаком миопатии (включая миозит), заболевания сухожилий, разрыва мышц. Как и при приеме других статинов, лишь небольшое количество пациентов испытывали неприятные эффекты со стороны мышц, которые редко перерастали в потенциально опасное для жизни поражение мышц, известное как рабдомиолиз – могут возникать редко, не более чем у 1 человека из 1000.

**Другие нежелательные реакции, о которых сообщалось при лечении амлодипином, лизиноприлом и розувастатином**

**Очень часто** (могут возникать у более чем 1 человека из 10):

- отеки.

**Часто** (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- сахарный диабет (это наиболее вероятно, если у Вас высокое содержание сахара и липидов в крови, избыточная масса тела и высокое артериальное давление);
- головная боль;
- головокружение;
- сонливость (особенно в начале лечения);
- нарушение зрения, двоение в глазах (диплопия);
- ощущение сердцебиения;
- «приливы» крови к коже лица;

- выраженное снижение артериального давления при изменении положения тела на «стоя» или «сидя» (ортостатическая гипотензия);
- кашель;
- одышка;
- боль в животе;
- тошнота;
- рвота;
- нарушение пищеварения (диспепсия);
- диарея;
- изменение ритма опорожнения кишечника (диарея и запор);
- запор;
- отечность лодыжек и стоп;
- судороги мышц;
- боль в мышцах (миалгия);
- нарушение функции почек;
- повышенная утомляемость;
- ощущение слабости (астения).

**Нечасто** (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- перепады настроения;
- нарушения сна (включая бессонницу и «кошмарные» сновидения);
- бессонница;
- тревожность;
- депрессия;
- галлюцинации;
- дрожь в различных частях тела (тремор);
- извращение вкуса (дисгевзия);
- обморок;
- снижение болевой чувствительности (гипестезия);
- онемение или ощущение покалывания (парестезия);
- ощущение вращения (вертиго);
- шум в ушах;
- нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий);
- учащенное сердцебиение (тахикардия);
- чрезмерное снижение артериального давления;
- изменение цвета кожи и/или онемение или покалывание в пальцах рук или ног (синдром Рейно);
- насморк (ринит);
- сухость во рту;
- выпадение волос (алопеция);
- красные пятна на коже (пурпура);
- осветление цвета кожи (депигментация кожи);
- повышенное потоотделение (гипергидроз);
- кожный зуд;
- кожная сыпь;
- крапивница;
- боль в суставах (артралгия);
- боль в спине;
- расстройство мочеиспускания;

- частые позывы к мочеиспусканию ночью (ноктурия);
- учащенное мочеиспускание;
- увеличение молочных желез у мужчин (гинекомастия);
- импотенция;
- боль в грудной клетке, боль;
- недомогание;
- увеличение массы тела, снижение массы тела;
- повышение концентрации мочевины и креатинина в крови;
- повышенное содержание калия в крови (гиперкалиемия);
- повышение активности ферментов печени.

**Редко** (могут возникать не более чем у 1 человека из 1000):

- уменьшение количества тромбоцитов в крови (тромбоцитопения);
- низкое содержание натрия в крови, усталость, слабость, боли и судороги мышц, задержка жидкости, потеря сознания (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона);
- психические расстройства;
- спутанность сознания;
- нарушение обоняния (паросмия);
- псориаз;
- сыпь, поражение суставов и изменение показателей крови (волчаночноподобный синдром);
- острая почечная недостаточность;
- избыточное содержание в крови мочевины, аммиака, креатинина (уремия);
- снижение гемоглобина и гематокрита;
- увеличение концентрации желчного пигмента (билирубина);
- низкое содержание натрия в крови (гипонатриемия).

**Очень редко** (могут возникать не более чем у 1 человека из 10000):

- уменьшение количества лейкоцитов в крови (лейкопения, нейтропения агранулоцитоз);
- увеличение лимфоузлов (лимфаденопатия);
- уменьшение количества эритроцитов (анемия, гемолитическая анемия);
- угнетение костномозгового кроветворения;
- выработка иммунной системой антител против собственных тканей (аутоиммунные нарушения);
- повышенный уровень глюкозы в крови (гипергликемия);
- снижение уровня глюкозы в крови (гипогликемия);
- повышенное мышечное напряжение (гипертонус мышц);
- поражение нервов рук и ног, которое может вызвать мышечную слабость, покалывание или онемение (периферическая нейропатия);
- множественное поражение нервов (полинейропатия);
- потеря или снижение памяти;
- затрудненное, свистящее дыхание (бронхоспазм);
- воспаление легких (аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония);
- воспаление околоносовых пазух (синусит);
- воспаление сосудов (васкулит);
- воспаление желудка (гастрит);
- опухание или болезненность десен (гиперплазия десен);

- отек кишечника, вызывающий боль в животе, которая может усиливаться после еды, кишечные спазмы, тошноту и рвоту (ангионевротический отек кишечника);
- очаги воспаления на коже, похожие на мишень (мультиформная эритема);
- аллергия к солнечному свету, в том числе искусственному (солярий) (фоточувствительность);
- уменьшение объема мочи/отсутствие мочеиспускания (олигурия/анурия);
- наличие следов крови в моче (гематурия).

**Неизвестно** (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно):

- мышечная скованность, тремор, нарушение походки (экстрапирамидные нарушения);
- временное повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в анализе крови;
- наличие белка в моче (протеинурия).

### **Сообщение о нежелательных реакциях**

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через систему сообщений государств – членов Евразийского экономического союза. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

*Российская Федерация:* «Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения»  
109012 г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1  
+7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20  
pharm@roszdravnadzor.gov.ru  
<https://roszdravnadzor.gov.ru>

*Республика Беларусь:* Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»  
220037 г. Минск, пер. Товарищеский 2а  
Отдел фармаконадзора  
+375-17-242-00-29  
rcpl@rceth.by  
<https://rceth.by>

*Республика Казахстан:* РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
010000 г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (4 этаж)  
Департамент фармаконадзора и мониторинга безопасности, эффективности и качества медицинских изделий  
+7 (7172) 78-98-28  
pdlc@dari.kz  
<https://www.ndda.kz>

*Кыргызская Республика:* «Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения и социального развития Кыргызской Республики»  
720044 г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25  
+ 996-312-21-92-88  
vigilance@pharm.kg  
<http://www.pharm.kg>

## 5. Хранение препарата Эквамер®

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

Не принимайте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на блистере и картонной пачке («Годен до:»).

Датой истечения срока годности является последний день месяца.

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (блистер в пачке) для того, чтобы защитить от влаги.

Не выбрасывайте препарат в канализацию. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

## 6. Содержимое упаковки и прочие сведения

### Препарат Эквамер® содержит

Действующими веществами являются амлодипин, лизиноприл и розувастатин.

#### Эквамер® капсулы 5 мг + 10 мг + 10 мг

Каждая капсула содержит амлодипина безилат 6,94 мг (эквивалентно амлодипину 5 мг), лизиноприла дигидрат 10,88 мг (эквивалентно лизиноприлу 10 мг), розувастатин кальция 10,4 мг (эквивалентно розувастатину 10 мг).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются:

целлюлоза микрокристаллическая, тип 12;

целлюлоза микрокристаллическая, тип 101;

лактозы моногидрат;

карбоксиметилкрахмал натрия;

магния гидроксид;

магния стеарат;

Опадрай II желтый (код 85F32410) (содержит: поливиниловый спирт, титана диоксид (E 171), макрогол-3350, тальк, краситель железа оксид желтый (E 172)).

Твердая желатиновая капсула (содержит: краситель синий патентованный (E 131), краситель азорубин (E 122), краситель солнечный закат желтый (E 110), титана диоксид (E 171), желатин).

#### Эквамер® капсулы 5 мг + 10 мг + 20 мг

Каждая капсула содержит амлодипина безилат 6,94 мг (эквивалентно амлодипину 5 мг), лизиноприла дигидрат 10,88 мг (эквивалентно лизиноприлу 10 мг) и розувастатин кальция 20,8 мг (эквивалентно розувастатину 20 мг).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются:

целлюлоза микрокристаллическая, тип 12;

целлюлоза микрокристаллическая, тип 101;

лактозы моногидрат;

карбоксиметилкрахмал натрия;

магния гидроксид;

магния стеарат;

Опадрай II желтый (код 85F32410) (содержит: поливиниловый спирт, титана диоксид (E 171), макрогол-3350, тальк, краситель железа оксид желтый (E 172)).

Твердая желатиновая капсула (содержит: краситель азорубин (E 122), титана диоксид (E 171), желатин).

#### Эквамер® капсулы 10 мг + 20 мг + 10 мг

Каждая капсула содержит амлодипина безилат 13,88 мг (эквивалентно амлодипину 10 мг), лизиноприла дигидрат 21,76 мг (эквивалентно лизиноприлу 20 мг) и розувастатин кальция

10,4 мг (эквивалентно розувастатину 10 мг).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются:

целлюлоза микрокристаллическая, тип 12;

целлюлоза микрокристаллическая, тип 101;

лактозы моногидрат;

карбоксиметилкрахмал натрия;

магния гидроксид;

магния стеарат;

Опадрай II желтый (код 85F32410) (содержит: поливиниловый спирт, титана диоксид (E 171), макрогол-3350, тальк, краситель железа оксид желтый (E 172)).

Твердая желатиновая капсула (содержит: краситель азорубин (E 122), индигокармин (E 132), титана диоксид (E 171), желатин).

Эквимер® капсулы 10 мг + 20 мг + 20 мг

Каждая капсула содержит амлодипина безилат 13,88 мг (эквивалентно амлодипину 10 мг), лизиноприла дигидрат 21,76 мг (эквивалентно лизиноприлу 20 мг) и розувастатин кальция 20,8 мг (эквивалентно розувастатину 20 мг).

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются:

целлюлоза микрокристаллическая, тип 12;

целлюлоза микрокристаллическая, тип 101;

лактозы моногидрат;

карбоксиметилкрахмал натрия;

магния гидроксид;

магния стеарат;

Опадрай II желтый (код 85F32410) (содержит: поливиниловый спирт, титана диоксид (E 171), макрогол-3350, тальк, краситель железа оксид желтый (E 172)).

Твердая желатиновая капсула (содержит: краситель синий патентованный (E 131), краситель азорубин (E 122), краситель солнечный закат желтый (E 110), титана диоксид (E 171), желатин).

### **Внешний вид препарата Эквимер® и содержимое его упаковки**

Эквимер® капсулы 5 мг + 10 мг + 10 мг

Твердые желатиновые капсулы светло-розового цвета, размер № 1. Содержимое капсул – 1 круглая, двояковыпуклая таблетка белого цвета (содержит лизиноприл и амлодипин) и 1 круглая, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, желтого цвета (содержит розувастатин).

Эквимер® капсулы 5 мг + 10 мг + 20 мг

Твердые желатиновые капсулы розового цвета, размер № 1. Содержимое капсул – 1 круглая, двояковыпуклая таблетка белого цвета (содержит лизиноприл и амлодипин) и 2 круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета (содержат розувастатин).

Эквимер® капсулы 10 мг + 20 мг + 10 мг

Твердые желатиновые капсулы фиолетового цвета, размер № 1. Содержимое капсул – 2 круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета (содержат лизиноприл и амлодипин) и 1 круглая, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, желтого цвета (содержит розувастатин).

Эквимер® капсулы 10 мг + 20 мг + 20 мг

Твердые желатиновые капсулы темно-фиолетового цвета, размер № 0. Содержимое капсул – 2 круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета (содержат лизиноприл и амлодипин) и 2 круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета (содержат розувастатин).

По 5 капсул в блистере из ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги. По 6 блистеров вместе с

листом-вкладышем помещают в картонную пачку.

По 7 капсул в блистере из ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги. По 4 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

По 10 капсул в блистере из ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги. По 3 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

**Держатель регистрационного удостоверения и производитель**

ОАО «Гедеон Рихтер»

Gedeon Richter Plc.

1103 Gyomroi st. 19-21, Budapest, Hungary

Телефон: +36-1-431-4000

Электронный адрес: [drugsafety@richter.hu](mailto:drugsafety@richter.hu)

*В случае расфасовки и/или упаковки препарата на АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»:*

**Расфасовано:**

АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40

или

Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, стр. 43/5

или

**Упаковано:**

АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40

или

Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, стр. 43/5

**Выпускающий контроль качества:**

Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40

За любой информацией о препарате, а также в случае возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения:

*Российская Федерация*

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 (495) 363-39-50

Электронный адрес: [drugsafety@g-richter.ru](mailto:drugsafety@g-richter.ru)

*Республика Беларусь*

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

220004 г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505

Телефон, факс: +375-17-272-64-87

Телефон, факс: +375-17-215-25-21

Электронный адрес: [drugsafety.by@gedeonrichter.eu](mailto:drugsafety.by@gedeonrichter.eu)

*Республика Казахстан*

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК

050008 г. Алматы, ул. Толе Би 187

Телефон: +7-(7272)-58-26-23(претензии по качеству)

+7-(7272)-58-26-22 (фармаконадзор), +7-701-787-47-01 (фармаконадзор)

Электронный адрес: [info@richter.kz](mailto:info@richter.kz); [pv@richtergedeon.kz](mailto:pv@richtergedeon.kz)

*Кыргызская Республика*

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике

720005 г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1 "А",

бизнес центр «Аврора», офис 703

Телефон: +996-312-98-81-16

Электронный адрес: [drugsafety.ky@gedeonrichter.eu](mailto:drugsafety.ky@gedeonrichter.eu)

**Листок-вкладыш пересмотрен**

Представленные данные о лекарственном препарате будут проверяться и дополняться новыми сведениями, и по мере необходимости листок-вкладыш будет обновляться.

**Прочие источники информации**

Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте Союза <https://eec.eaeunion.org>.



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эквимер, 5 мг + 10 мг + 10 мг, капсулы

Эквимер, 5 мг + 10 мг + 20 мг, капсулы

Эквимер, 10 мг + 20 мг + 10 мг, капсулы

Эквимер, 10 мг + 20 мг + 20 мг, капсулы

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амлодипин + лизиноприл + розувастатин

Эквимер, 5 мг + 10 мг + 10 мг, капсулы

Каждая капсула содержит: амлодипин – 5 мг (в виде амлодипина безилата), лизиноприл – 10 мг (в виде лизиноприла дигидрата), розувастатин – 10 мг (в виде розувастатина кальция).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 48,10 мг, краситель азорубин (Е 122), краситель солнечный закат желтый (Е 110) (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эквимер, 5 мг + 10 мг + 20 мг, капсулы

Каждая капсула содержит: амлодипин – 5 мг (в виде амлодипина безилата), лизиноприл – 10 мг (в виде лизиноприла дигидрата), розувастатин – 20 мг (в виде розувастатина кальция).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 96,20 мг, краситель азорубин (Е 122) (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эквимер, 10 мг + 20 мг + 10 мг, капсулы

Каждая капсула содержит: амлодипин – 10 мг (в виде амлодипина безилата), лизиноприл – 20 мг (в виде лизиноприла дигидрата), розувастатин – 10 мг (в виде розувастатина кальция).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 48,10 мг, краситель азорубин (Е 122), индигокармин (Е 132) (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эквимер, 10 мг + 20 мг + 20 мг, капсулы

Каждая капсула содержит: амлодипин – 10 мг (в виде амлодипина безилата), лизиноприл – 20 мг (в виде лизиноприла дигидрата), розувастатин – 20 мг (в виде розувастатина кальция).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 96,20 мг, краситель азорубин (Е 122), краситель солнечный закат желтый (Е 110) (см. разделы 4.3 и 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Капсулы.

#### Эквимер, 5 мг + 10 мг + 10 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы светло-розового цвета, размер № 1. Содержимое капсул – 1 круглая, двояковыпуклая таблетка белого цвета (содержит лизиноприл и амлодипин) и 1 круглая, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, желтого цвета (содержит розувастатин).

#### Эквимер, 5 мг + 10 мг + 20 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы розового цвета, размер № 1. Содержимое капсул – 1 круглая, двояковыпуклая таблетка белого цвета (содержит лизиноприл и амлодипин) и 2 круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета (содержат розувастатин).

#### Эквимер, 10 мг + 20 мг + 10 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы фиолетового цвета, размер № 1. Содержимое капсул – 2 круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета (содержат лизиноприл и амлодипин) и 1 круглая, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, желтого цвета (содержит розувастатин).

#### Эквимер, 10 мг + 20 мг + 20 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы темно-фиолетового цвета, размер № 0. Содержимое капсул – 2 круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета (содержат лизиноприл и амлодипин) и 2 круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета (содержат розувастатин).

### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

#### **4.1. Показания к применению**

Препарат Эквимер показан в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов, состояние которых уже адекватно контролируется приемом амлодипина, лизиноприла и розувастатина в тех же дозах, что и в препарате Эквимер, при лечении артериальной гипертензии и сопутствующей дислипидемии:

- первичная гиперхолестеринемия (тип Па по классификации Фредриксона, за исключением семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии) или смешанная гиперхолестеринемия (тип Пв по классификации Фредриксона), когда диета и другие немедикаментозные методы (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными;

- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия, когда диета или другая липидснижающая терапия (например, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)-аферез) недостаточно эффективна;
- гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона).

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

Как правило, комбинированный препарат с фиксированными дозами не подходит для начальной терапии.

Препарат Эквамер применяют в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов, которые уже получают амлодипин, лизиноприл и розувастатин в тех же дозах, что и в данном препарате, и у которых титрованные оптимальные поддерживающие дозы составляют:

<i>Титрованные оптимальные поддерживающие дозы</i>	<i>Препарат Эквамер</i>
амлодипин – 5 мг, лизиноприл – 10 мг и розувастатин – 10 мг	капсулы в дозировке 5 мг + 10 мг + 10 мг
амлодипин – 5 мг, лизиноприл – 10 мг и розувастатин – 20 мг	капсулы в дозировке 5 мг + 10 мг + 20 мг
амлодипин – 10 мг, лизиноприл – 20 мг и розувастатин – 10 мг	капсулы в дозировке 10 мг + 20 мг + 10 мг
амлодипин – 10 мг, лизиноприл – 20 мг и розувастатин – 20 мг	капсулы в дозировке 10 мг + 20 мг + 20 мг

Рекомендуемая доза препарата Эквамер – 1 капсула в сутки. Максимальная суточная доза – 1 капсула.

В случае если необходима коррекция дозы препарата, титрование доз следует проводить, применяя отдельно амлодипин, лизиноприл и розувастатин.

##### Особые группы пациентов

###### *Пациенты с нарушением функции почек*

Во время терапии препаратом Эквамер следует контролировать функцию почек, содержание калия и натрия в плазме крови. В случае ухудшения функции почек препарат Эквамер следует отменить. Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. Применение препарата Эквамер у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью противопоказано во всех дозах (см. раздел 4.3).

###### *Пациенты с нарушением функции печени*

Препарат Эквамер противопоказан пациентам с заболеваниями печени в активной фазе и пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел 4.3).

#### *Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*

У пациентов пожилого возраста препарат Эквамер следует применять с осторожностью.

В клинических исследованиях не получено данных об изменении профиля эффективности или безопасности амлодипина, лизиноприла или розувастатина в зависимости от возраста.

#### *Расовая принадлежность*

При изучении фармакокинетических параметров розувастатина у пациентов, принадлежащих к разным расам, отмечено увеличение системной концентрации розувастатина в плазме крови среди пациентов монголоидной расы (см. раздел 4.4). Следует учитывать данный факт при назначении препарата Эквамер данной группе пациентов. При назначении розувастатина в дозе 10 мг и 20 мг рекомендуемая начальная доза розувастатина для пациентов монголоидной расы должна составлять 5 мг.

#### *Генетический полиморфизм*

У носителей генотипов SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA отмечалось увеличение экспозиции (AUC) розувастатина по сравнению с носителями генотипов SLCO1B1 c.521TT и ABCG2 c.421CC. Для пациентов – носителей генотипов c.521CC и c.421AA рекомендуемая максимальная доза розувастатина составляет 20 мг в сутки (см. раздел 5.2).

#### *Сопутствующая терапия*

Розувастатин связывается с различными транспортными белками (в частности, с OATP1B1 – полипептид транспорта органических анионов, участвующий в захвате статинов гепатоцитами и BCRP – эффлюксный транспортер). При совместном применении розувастатина 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 миопатии (включая рабдомиолиз) (см. разделы 4.4 и 4.5). В таких случаях следует оценить возможность назначения альтернативной терапии или временного прекращения приема розувастатина. Если же применение указанных выше препаратов необходимо, следует оценить соотношение пользы и риска сопутствующей терапии розувастатином и рассмотреть возможность снижения его дозы (см. раздел 4.5).

#### Дети и подростки до 18 лет

Безопасность и эффективность препарата Эквамер у детей и подростков не установлены.

### Способ применения

Препарат Эквамер следует принимать внутрь по 1 капсуле 1 раз в сутки, независимо от времени приема пищи.

Начальная доза – 1 капсула, содержащая 5 мг амлодипина, 10 мг лизиноприла и 10 мг розувастатина 1 раз в сутки.

Максимальная суточная доза – 1 капсула, содержащая 10 мг амлодипина, 20 мг лизиноприла и 20 мг розувастатина 1 раз в сутки.

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

Если Вы забыли принять капсулу препарата Эквамер, дождитесь следующего приема и примите капсулу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу, чтобы восполнить пропущенный прием препарата.

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к амлодипину или другим производным дигидропиридина; лизиноприлу или другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); розувастатину или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.
- Ангионевротический отек в анамнезе, в том числе в связи с применением ингибиторов АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Шок (включая кардиогенный).
- Нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала).
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 90 мм рт. ст.).
- Гемодинамически значимая обструкция выходного тракта левого желудочка (например, при тяжелом аортальном стенозе, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии), гемодинамически значимый митральный стеноз.
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.

- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека (см. раздел 4.5).
- Заболевание печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови, а также любое повышение активности трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы).
- Тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел 5.2, подраздел «Розувастатин»).
- Тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин).
- Миопатия.
- Одновременный прием циклоспорина.
- Предрасположенность к развитию миотоксических осложнений.
- У женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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

##### С осторожностью

Аортальный стеноз; митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; артериальная гипотензия; цереброваскулярные заболевания (в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения); ишемическая болезнь сердца; коронарная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) неишемической этиологии III–IV функционального класса по классификации NYHA; острый инфаркт миокарда (и в течение 1 месяца после острого инфаркта миокарда); стенокардия Принцметала; синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия или брадикардия); тяжелые аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия); миелосупрессия; сахарный диабет; прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия и заменителей соли на основе калия; гиперкалиемия; гипонатриемия; двусторонний стеноз почечных артерий; стеноз артерии единственной почки; состояние после трансплантации почки; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 30–80 мл/мин); азотемия; первичный гиперальдостеронизм; диета с ограничением поваренной соли; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в т.ч. рвота, диарея); пожилой возраст; печеночная недостаточность легкой степени тяжести (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) и средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью);

гипотиреоз; личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; злоупотребление алкоголем; состояния, при которых отмечено повышение плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (пациенты негроидной и монголоидной расы); одновременный прием фибратов; заболевания печени в анамнезе; сепсис; обширные хирургические вмешательства; травмы; тяжелые метаболические, эндокринные или водно-электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки; гемодиализ с использованием мембран с высокой проницаемостью; одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4; одновременное применение с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, или АРА II (повышенный риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и почечной недостаточности при двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)).

При применении препарата Эквамер следует учитывать рекомендации по применению отдельных компонентов препарата, подробно описанные ниже.

#### Амлодипин

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

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

Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлены.

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

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

#### *Влияние на фертильность*

У некоторых пациентов, получавших БМКК, были обнаружены обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов, что может быть клинически значимым при проведении экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Однако в настоящее время нет достаточных клинических данных относительно потенциального влияния амлодипина на

фертильность. В доклиническом исследовании были выявлены нежелательные влияния на фертильность у самцов.

### Лизиноприл

#### *Симптоматическая артериальная гипотензия*

Наиболее часто значительное снижение АД происходит при уменьшении ОЦК, вызванном применением диуретиков, снижением количества соли в пище, диализом, диареей или рвотой (см. разделы 4.5 и 4.8). У пациентов с ХСН, в сочетании с почечной недостаточностью или без нее, возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии. Она чаще развивается у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, что связано с применением высоких доз диуретиков, гипонатриемией или нарушением функции почек. Такие пациенты нуждаются в тщательном медицинском наблюдении (с осторожным подбором доз лизиноприла и диуретиков). Такие же рекомендации применимы к пациентам с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярной недостаточностью, когда быстрое снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Пациентам с выраженным снижением АД следует придать горизонтальное положение; при необходимости выполняется инфузия 0,9% раствора хлорида натрия. Транзиторная гипотензия не является противопоказанием к приему следующей дозы лизиноприла.

У пациентов с ХСН с нормальным или пониженным АД применение лизиноприла может приводить к снижению АД; как правило, это не требует прекращения лечения. Если артериальная гипотензия сопровождается клиническими проявлениями, следует оценить показания к снижению дозы лизиноприла или его отмену.

У пациентов с риском развития симптоматической артериальной гипотензии (пациенты на бессолевой диете или диете с низким содержанием соли) с гипонатриемией или без нее, а также у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков, до начала лечения необходимо компенсировать данные отклонения (потерю воды и солей).

Необходимо контролировать влияние стартовой дозы лизиноприла на АД.

#### *Острый инфаркт миокарда*

Рекомендуется проведение стандартного лечения (тромболитики, ацетилсалициловая кислота, бета-адреноблокаторы).

Возможно одновременное применение лизиноприла с внутривенным введением нитроглицерина или применением трансдермальной формы нитроглицерина.

У пациентов с острым инфарктом миокарда и риском дальнейших нарушений гемодинамики, ухудшением состояния после введения вазодилататоров, терапию лизиноприлом начинать не следует. К таким пациентам относятся лица с систолическим АД  $\leq 100$  мм рт. ст. или кардиогенным шоком. У пациентов с систолическим



АД  $\leq 120$  мм рт. ст. необходимо снизить дозу в течение первых 3 дней после инфаркта миокарда. У пациентов с систолическим АД  $\leq 100$  мм рт. ст. следует уменьшать поддерживающую дозу вплоть до 5 мг (или временно до 2,5 мг). У пациентов со стойкой артериальной гипотензией (систолическое АД  $< 90$  мм рт. ст. в течение 1 часа и дольше) лизиноприл следует отменить.

#### *Нарушение функции почек*

У пациентов с ХСН значительное снижение АД, наступающее после начала терапии ингибиторами АПФ, может привести к усугублению нарушения функции почек. Были зарегистрированы случаи острой почечной недостаточности.

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки были зарегистрированы случаи увеличения концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, связанные с применением ингибиторов АПФ; как правило, эти нарушения были транзиторными, прекращались после отмены лизиноприла и чаще возникали у пациентов с почечной недостаточностью.

Пациентам с острым инфарктом миокарда и значительным нарушением функции почек (с концентрацией креатинина в сыворотке  $> 177$  мкмоль/л и/или протеинурией  $> 500$  мг/сут) лизиноприл назначать не следует. При развитии нарушения функции почек на фоне лечения лизиноприлом (концентрация креатинина в сыворотке крови  $> 265$  мкмоль/л или его увеличение вдвое по сравнению с исходным показателем) следует рассмотреть возможность отмены лизиноприла.

#### *Гиперчувствительность, ангионевротический отек*

У пациентов, получавших ингибиторы АПФ, в том числе лизиноприл, регистрировались редкие случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани, которые могли возникать в любой период лечения. В таких случаях необходимо немедленно отменить лизиноприл; наблюдение за пациентами должно осуществляться до полного исчезновения симптомов. Обычно случаи ангионевротического отека лица и губ имеют временный характер и не требуют никакого лечения; возможно назначение антигистаминных препаратов.

Ангионевротический отек гортани может приводить к смерти. Ангионевротический отек языка, надгортанника или гортани может привести к вторичной обструкции дыхательных путей, поэтому необходимо незамедлительно начать соответствующую терапию (0,3–0,5 мл раствора эпинефрина (адреналин) в концентрации 1:1000 подкожно) и/или предпринять меры по обеспечению проходимости дыхательных путей.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивался ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечалась боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой или рвотой, в некоторых случаях без

предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, применение ингибиторов АПФ может быть связано с более высоким риском развития ангионевротического отека (см. раздел 4.3).

#### *Анафилактические реакции, связанные с десенсибилизацией ядом перепончатокрылых насекомых*

Существуют сообщения об очень редких случаях угрожающих жизни анафилактических реакций, которые развивались у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время десенсибилизации ядом перепончатокрылых насекомых. Для предотвращения таких случаев следует временно отменить ингибиторы АПФ перед проведением десенсибилизации.

#### *Гемодиализ*

Анафилактические реакции также были зарегистрированы у пациентов, которым проводился гемодиализ с использованием мембран с высокой проницаемостью (например, AN69), которым одновременно назначали ингибиторы АПФ. У такой группы пациентов следует рассмотреть возможность использования других мембран для диализа или других гипотензивных препаратов.

#### *Анафлактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП*

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата развивались угрожающие жизни анафлактоидные реакции. Для предотвращения таких реакций следует временно прекращать прием ингибиторов АПФ перед каждой процедурой афереза.

#### *Кашель*

Применение ингибиторов АПФ может ассоциироваться с кашлем. Продолжающийся в течение длительного времени сухой кашель, как правило, исчезает после отмены ингибитора АПФ. При проведении дифференциальной диагностики следует принимать во внимание возможность появления кашля, связанного с применением ингибиторов АПФ.

#### *Хирургическое вмешательство/общая анестезия*

Применение лекарственных препаратов, понижающих АД, во время обширных хирургических вмешательств или общей анестезии может приводить к подавлению

образования ангиотензина II в ответ на компенсаторную секрецию ренина. Значительное снижение АД, которое рассматривается как результат данного эффекта, можно контролировать путем увеличения ОЦК.

Пациенты, принимающие ингибиторы АПФ, должны информировать об этом своего хирурга/анестезиолога перед проведением хирургического вмешательства (включая стоматологические вмешательства).

#### *Содержание калия в сыворотке крови*

Были зарегистрированы случаи развития гиперкалиемии.

Факторы риска развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, сахарный диабет и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, триамтерен, а также амилорид), а также препаратов калия и заменителей соли на основе калия, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

При необходимости одновременного применения лизиноприла и вышеуказанных препаратов следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке.

#### *Двойная блокада РААС*

Доказано, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, не рекомендуется применять ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II или алискирен для двойной блокады РААС.

Если есть абсолютные показания к двойной блокаде РААС, то она должна проводиться под тщательным наблюдением специалиста с частым контролем АД, функции почек и содержания электролитов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

#### *Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия*

На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз, как правило, обратимы после отмены ингибиторов АПФ. С особой

осторожностью следует назначать препарат Эквамер пациентам с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида или при комбинации этих факторов риска, особенно пациентам с нарушенной функцией почек. У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении препарата Эквамер таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в плазме крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

#### *Митральный стеноз / аортальный стеноз / гипертрофическая кардиомиопатия*

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с митральным стенозом, а также пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия).

#### *Печеночная недостаточность*

В очень редких случаях прием ингибиторов АПФ сопровождался синдромом, который начинался с холестатической желтухи или гепатита, прогрессировал до фульминантного некроза печени и (иногда) приводил к летальному исходу. Механизм развития данного синдрома неясен. Пациентам, получающим лизиноприл, у которых развивается желтуха или значительно повышается активность «печеночных» ферментов, следует отменить препарат Эквамер и наблюдать за состоянием пациента.

#### *Этнические различия*

У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне приема ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек. Ингибиторы АПФ, возможно, оказывают менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина.

#### Розувастатин

У пациентов, получающих розувастатин, может выявляться протеинурия. Изменения количества белка в моче (от отсутствия или следовых количеств до ++ или более) наблюдаются менее чем у 1% пациентов, получающих 10–20 мг розувастатина, и примерно у 3% пациентов, получающих 40 мг розувастатина. Незначительное изменение количества белка в моче отмечалось при приеме дозы 20 мг. В большинстве случаев протеинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек.

#### *Со стороны опорно-двигательного аппарата*

При применении розувастатина во всех дозировках, и в особенности при приеме доз,

превышающих 20 мг, сообщалось о следующих нежелательных реакциях: миалгия, миопатия, в редких случаях рабдомиолиз.

#### *Определение активности креатинфосфокиназы*

Определение активности креатинфосфокиназы (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 исходно активность КФК существенно повышена (в 5 раз выше, чем верхняя граница нормы), через 5–7 дней следует провести повторное измерение. Не следует начинать терапию, если повторный тест подтверждает исходную активность КФК (более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы).

#### *До начала терапии*

При назначении розувастатина так же, как и при назначении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, следует проявлять осторожность пациентам с имеющимися факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза (см. подраздел «С осторожностью»).

Необходимо рассмотреть соотношение риска/пользы терапии и проводить клиническое наблюдение.

#### *Во время терапии*

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

Рутинный контроль активности КФК при отсутствии симптомов нецелесообразен.

Отмечались очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНК) во время или после лечения статинами, в том числе розувастатином. ИОНК характеризуется слабостью проксимальных мышц и увеличением активности КФК в плазме крови, которые сохраняются, несмотря на прекращение лечения статинами.

Не отмечено признаков усиления 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 (статины) в сочетании с производными фиброевой кислоты (включая гемфиброзил), а также

циклоспорином, никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки), азольными противогрибковыми средствами, ингибиторами протеаз и макролидными антибиотиками. Гемфиброзил увеличивает риск возникновения миопатии при сочетанном применении с некоторыми ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Таким образом, не рекомендуется одновременное применение розувастатина и гемфиброзила. Должно быть тщательно взвешено соотношение риска/пользы при совместном применении розувастатина и фибратов или никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки). Противопоказан прием розувастатина в дозе 40 мг совместно с фибратами (см. раздел 4.5).

Через 2–4 недели после начала лечения и/или повышения дозы розувастатина необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости корректируют дозу розувастатина).

Розувастатин не должен применяться совместно с системными препаратами фузидовой кислоты и в течение 7 дней после прекращения лечения такими препаратами. У тех пациентов, которым необходимо лечение системными препаратами фузидовой кислоты, статины должны быть отменены на протяжении всего лечения фузидовой кислотой. Пациентам должно быть рекомендовано немедленно обратиться к врачу в случае возникновения симптомов мышечной слабости, боли в мышцах или болезненности при их пальпации. Лечение статинами может быть возобновлено через 7 дней после последней дозы фузидовой кислоты.

В исключительных случаях, когда необходимо длительное системное применение фузидовой кислоты, например, при тяжелых инфекциях, необходимость ее совместного применения с розувастатином должна быть рассмотрена врачом в каждом конкретном случае и осуществляться под тщательным медицинским наблюдением.

Розувастатин не должен применяться у пациентов с острым, тяжелым состоянием, предполагающим наличие миопатии или возможность развития почечной недостаточности, вторичной по отношению к рабдомиолизу (например, сепсис, гипотония, обширное оперативное вмешательство, травма, тяжелые метаболические, эндокринные и электролитные нарушения или неконтролируемые судороги).

#### *Контроль функции печени*

Рекомендуется проводить определение показателей функции печени до начала терапии и через 3 месяца после начала терапии. Прием розувастатина следует прекратить или уменьшить его дозу, если активность «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы.

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

розувастатином.

#### *Расовая принадлежность*

В ходе изучения фармакокинетических параметров у пациентов, принадлежащих к монголоидной расе, было отмечено увеличение системной концентрации розувастатина по сравнению с показателями пациентов европеоидной расы (см. разделы 4.2 и 5.2).

#### *Ингибиторы протеаз ВИЧ*

Не рекомендуется совместное применение розувастатина с ингибиторами протеаз ВИЧ (см. раздел 4.5).

#### *Интерстициальное заболевание легких*

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), особенно в течение длительного времени, сообщалось об 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 статинами.

#### *Сахарный диабет 2 типа*

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

#### Вспомогательные вещества

##### *Лактоза*

Препарат Эквамер в дозировке 5 мг + 10 мг + 10 мг и в дозировке 10 мг + 20 мг + 10 мг содержит 48,10 мг лактозы моногидрата в каждой капсуле. Препарат Эквамер в дозировке 5 мг + 10 мг + 20 мг и в дозировке 10 мг + 20 мг + 20 мг содержит 96,20 мг лактозы моногидрата в каждой капсуле.

Пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, не следует принимать препарат Эквамер.

##### *Краситель азорубин (E 122)*

Препарат Эквамер содержит пищевой краситель азорубин (E 122).

Краситель азорубин (E 110) может вызвать развитие аллергических реакций.

##### *Краситель солнечный закат желтый (E 110)*

Препарат Эквамер в дозировке 5 мг + 10 мг + 10 мг и 10 мг + 20 мг + 20 мг содержит пищевой краситель солнечный закат желтый (E 110).

Краситель солнечный закат желтый (E 110) может вызвать развитие аллергических

реакций.

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

##### Амлодипин

##### Противопоказанные сочетания лекарственных средств

##### *Дантролен (внутривенное введение)*

У лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапсом на фоне применения верапамила и внутривенного введения дантролена, сопровождавшиеся гиперкалиемией. Вследствие риска развития гиперкалиемии следует исключить одновременный прием БМКК, в том числе амлодипина, у пациентов, получающих дантролен внутривенно, и подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

##### Нерекомендуемые комбинации лекарственных средств

##### *Грейпфрутовый сок*

Прием амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов может увеличиваться биодоступность амлодипина, что приводит к усилению эффектов снижения АД.

##### Комбинации лекарственных средств, требующие особой осторожности при применении

##### *Индукторы изофермента CYP3A4*

Данные о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику амлодипина отсутствуют. Одновременный прием индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, препаратов Зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)) и амлодипина может привести к снижению плазменной концентрации амлодипина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Эквамер и индукторов изофермента CYP3A4.

##### *Ингибиторы изофермента CYP3A4*

Одновременный прием амлодипина и сильных либо умеренных ингибиторов CYP3A4 (ингибиторы протеазы, например, ритонавир; противогрибковые препараты группы азолов; макролиды, например, эритромицин или кларитромицин; верапамил или дилтиазем) может привести к существенному увеличению концентрации амлодипина. Клинические проявления указанных фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В связи с этим может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы препарата Эквамер.

##### Комбинации лекарственных средств, требующие осторожности при применении

##### *Симвастатин*



Множественный прием амлодипина в дозе 10 мг в комбинации с симвастатином в дозе 80 мг приводил к увеличению экспозиции симвастатина на 77% по сравнению с монотерапией симвастатином. Таким образом, пациентам, получающим амлодипин, следует принимать симвастатин в суточной дозе не выше 20 мг.

#### *Препараты кальция*

Могут уменьшать эффект БМКК.

#### *Препараты лития*

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

#### *Баклофен*

Усиление антигипертензивного эффекта. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости – корректировать дозу амлодипина.

#### *Амифостин*

Возможно усиление антигипертензивного действия амлодипина.

#### *Глюкокортикостероиды*

Снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

#### *Трициклические антидепрессанты, нейролептики*

Существует повышенный риск ортостатической гипотензии и усиления антигипертензивного эффекта (аддитивный эффект).

#### *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 пациентов и корректировать дозу такролимуса при необходимости.

#### *Тасонермин*

При одновременном применении амлодипин может повышать системную экспозицию тасонермина в плазме крови. В таких случаях необходим регулярный контроль тасонермина в крови и коррекция дозы при необходимости.

#### *Другие взаимодействия с амлодипином*

Для лечения артериальной гипертензии амлодипин можно безопасно применять с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ. У пациентов со стабильной стенокардией возможно одновременное

применение амлодипина с другими антиангинальными препаратами, такими как *нитраты* длительного и короткого действия, *бета-адреноблокаторы*.

Вероятно, усиление антиангинального и антигипертензивного действия БМКК при одновременном применении с тиазидными и «петлевыми» диуретиками, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами, а также усиление их антигипертензивного действия при назначении с альфа-1-адреноблокаторами и нейролептиками.

Амлодипин не вызывает отрицательного инотропного эффекта. Тем не менее, некоторые БМКК могут увеличивать выраженность отрицательного инотропного эффекта антиаритмических препаратов, которые вызывают удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).

В отличие от других БМКК, не выявлено значимого взаимодействия амлодипина (3-е поколение БМКК) и НПВП, включая индометацин.

Безопасно назначать амлодипин с *пероральными гипогликемическими препаратами*.

Однократный прием *силденафила* в дозе 100 мг пациентами с эссенциальной артериальной гипертензией не оказывал влияния на фармакокинетику амлодипина.

Совместный многократный прием амлодипина в дозе 10 мг и *аторвастатина* в дозе 80 мг приводил к незначимому изменению фармакокинетических параметров аторвастатина в состоянии равновесной концентрации.

*Этанол (напитки, содержащие алкоголь)*: амлодипин при однократном и многократном применении в дозе 10 мг не оказывает значимого влияния на фармакокинетику этанола.

Исследования взаимодействия *циклоспорина* и амлодипина у здоровых добровольцев и в особых группах пациентов не проводились, за исключением пациентов после трансплантации почки. Различные исследования взаимодействия амлодипина с циклоспорином у пациентов после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может не приводить к какому-либо эффекту, либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40%. Следует проводить контроль концентрации циклоспорина у пациентов после трансплантации почки.

При одновременном применении амлодипина и *дигоксина* почечный клиренс и концентрация дигоксина в сыворотке крови не меняются.

При одновременном применении *варфарина* с амлодипином протромбиновое время не изменяется.

При одновременном применении с *циметидином* фармакокинетика амлодипина не изменяется.

Амлодипин не влияет на степень связывания *дигоксина*, *фенитоина*, *варфарина* и

*индометацина с белками плазмы крови in vitro.*

*Алюминий и магнийсодержащие антациды:* однократный прием таких антацидов совместно с амлодипином не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

### Лизиноприл

#### Противопоказанные комбинации лекарственных средств

##### *Алискирен*

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

#### Нерекомендуемые комбинации лекарственных средств

##### *Алискирен*

Не рекомендуется применение ингибиторов АПФ с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами: возрастает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (за исключением пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела), которым эта комбинация противопоказана (см. выше подраздел «Противопоказанные комбинации лекарственных средств» и раздел 4.4).

##### *Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II)*

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, ХСН или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия в плазме крови и АД.

*Препараты калия, калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон) или калийсодержащие заменители соли*

Возможно развитие гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно при

нарушении функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Ингибиторы АПФ не должны применяться одновременно с веществами, повышающими содержание калия в плазме крови, за исключением случаев гипокалиемии. Сочетание лизиноприла и указанных выше средств не рекомендуется. Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови.

#### *Препараты лития*

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение лизиноприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить регулярный контроль концентрации лития в сыворотке крови.

#### *Комбинации лекарственных средств, требующие особой осторожности при применении*

##### *Инсулин и пероральные гипогликемические средства*

Эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь) может усиливать их гипогликемическое действие вплоть до развития гипогликемии. Данный эффект, вероятнее всего, можно наблюдать в течение первых недель одновременной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек.

##### *Баклофен*

Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать АД и, в случае необходимости, корректировать дозу гипотензивных препаратов.

##### *Диуретики*

У пациентов, принимающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии ингибитором АПФ может наблюдаться значительное снижение АД. Риск развития антигипертензивных эффектов можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии ингибиторами АПФ. При артериальной гипертензии у пациентов с предшествующей терапией диуретиками, которая могла привести к избыточному выведению жидкости и/или солей, диуретики должны быть отменены до начала применения препарата Эквамер.

Функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения препарата Эквамер.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты ( $\geq 3$  г/сутки)*

Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП) может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пожилых пациентов. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и тщательно контролировать функцию почек, как в начале лечения, так и в процессе лечения.

*Ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR), например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус*

Одновременное применение ингибиторов АПФ с ингибиторами mTOR увеличивает риск развития ангионевротического отека.

*Эстрамустин*

Одновременное применение ингибиторов АПФ с эстрамустином увеличивает риск развития ангионевротического отека.

*Ингибиторы нейтральной эндопептидазы*

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

*Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптины)*

Линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин: при их совместном применении с ингибиторами АПФ возрастает риск возникновения ангионевротического отека вследствие подавления активности ДПП-IV.

*Комбинации лекарственных средств, требующие осторожности при применении*

*Другие гипотензивные средства (например, бета-адреноблокаторы, БМКК, диуретики) и вазодилататоры*

Возможно усиление антигипертензивного эффекта препарата. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами, поскольку при этом возможно дополнительное снижение АД.

#### *Антациды и колестирамин*

Одновременное применение с антацидами и колестирамином приводит к подавлению желудочно-кишечной абсорбции.

*Трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии, барбитураты, фенотиазин, этанол*

При совместном приеме возможно усиление действия лизиноприла.

#### *Симпатомиметики*

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

#### *Миорелаксанты*

Одновременное применение миорелаксантов с ингибиторами АПФ может приводить к выраженному снижению АД.

#### *Препараты золота*

Наиболее часто при применении ингибиторов АПФ сообщалось о случаях нитритоидных реакций (симптомокомплекс, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, головокружение и тяжелую артериальную гипотензию) у пациентов, получающих внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат).

#### *Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол и триметоприм)*

При одновременном применении с препаратами, содержащими ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол), повышается риск развития гиперкалиемии.

*Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (эсциталопрам, пароксетин, флуоксетин, сертралин)*

При одновременном применении с СИОЗС возможно развитие выраженной гипонатриемии.

*Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики (5-фторурацил, винкристин, доцетаксел)*

Возможно развитие лейкопении.

#### *Тканевые активаторы плазминогена*

В наблюдательных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

#### Розувастатин

#### Влияние 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 1 и разделы 4.2 и 4.4).

### *Циклоспорин*

При одновременном применении розувастатина и циклоспорина AUC розувастатина была в среднем в 7 раз выше значения, которое отмечалось у здоровых добровольцев. Одновременное применение с розувастатином не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина. Розувастатин противопоказан пациентам, принимающим циклоспорин (см. раздел 4.3).

### *Ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека*

Несмотря на то, что точный механизм взаимодействия неизвестен, совместный прием ингибиторов протеаз ВИЧ может приводить к значительному увеличению экспозиции розувастатина. Фармакокинетическое исследование по одновременному применению 20 мг розувастатина и комбинированного препарата, содержащего два ингибитора протеаз ВИЧ (400 мг лопинавира / 100 мг ритонавира), у здоровых добровольцев приводило к приблизительно двукратному и пятикратному увеличению AUC<sub>(0-24)</sub> и максимальной концентрации (C<sub>max</sub>) розувастатина соответственно. Поэтому одновременный прием розувастатина и ингибиторов протеаз ВИЧ при лечении пациентов с вирусом иммунодефицита человека не рекомендуется (см. раздел 4.4 и таблицу 1).

### *Гемфиброзил и другие гиполипидемические средства*

Совместное применение розувастатина и гемфиброзила приводит к увеличению в 2 раза максимальной концентрации розувастатина в плазме крови, а также увеличению AUC розувастатина (см. раздел 4.4). Основываясь на данных по специфическому взаимодействию, не ожидается фармакокинетически значимого взаимодействия с фенофибратом, возможно фармакодинамическое взаимодействие.

Гемфиброзил, фенофибрат, другие фибраты и никотиновая кислота в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) увеличивают риск возникновения миопатии при одновременном применении с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно в связи с тем, что они могут вызывать миопатию и при применении их в монотерапии (см. раздел 4.4).

### *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 увеличение риска возникновения нежелательных реакций из-за фармакодинамического взаимодействия между розувастатином и эзетимибом.

#### *Антациды*

Одновременное применение розувастатина и суспензий антацидов, содержащих алюминия или 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  $AUC_{(0-t)}$  розувастатина на 20% и  $C_{max}$  розувастатина на 30%. Подобное взаимодействие может возникать в результате усиления моторики кишечника, вызываемого приемом эритромицина.

#### *Фузидовая кислота*

Исследований по изучению взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводилось. Как и при приеме других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, были получены постмаркетинговые сообщения о случаях рабдомиолиза при совместном применении розувастатина и фузидовой кислоты. Необходимо пристально наблюдать за пациентами. При необходимости возможно временное прекращение приема розувастатина.

#### *Изоферменты цитохрома P450*

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

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

Дозу розувастатина следует корректировать при необходимости его совместного применения с лекарственными средствами, увеличивающими экспозицию к розувастатину. 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 розувастатина так, чтобы ожидаемая экспозиция к



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

<b>Режим сопутствующей терапии</b>	<b>Режим приема розувастатина</b>	<b>Изменение AUC розувастатина</b>
Циклоспорин 75 – 200 мг 2 раза в сут., 6 мес.	10 мг 1 раз в сут., 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Регорафениб 160 мг 1 раз в сут., 14 дней	5 мг, однократная доза	Увеличение в 3,8 раза
Атазанавир 300 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сут., 8 дней	10 мг однократно	Увеличение в 3,1 раза
Симепревивр 152 мг 1 раз в сут., 7 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,8 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сут.	10 мг, однократная доза	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревивр 150 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сут./дасабувир 400 мг 2 раза в сут., 14 дней	5 мг, однократная доза	Увеличение в 2,6 раза
Гразопревивр 400 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сут., 11 дней	10 мг, однократная доза	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревивр 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сут., 7 дней	5 мг один раз в сутки, 7 дней	Увеличение в 2,2 раза
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 17 дней	20 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 2,1 раза
Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 ч	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сут., 10 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,6 раза
Дарунавир 600 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 7 дней	10 мг 1 раз в сут., 7 дней	Увеличение в 1,5 раза
Типранавир 500 мг/ритонавир 200 мг 2 раза в сут., 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Дронедарон 400 мг 2 раза в сут.	Нет данных	Увеличение в 1,4 раза
Итраконазол 200 мг 1 раз в сут., 5 дней	10 мг или 80 мг однократно	Увеличение в 1,4 раза
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сут., 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза

Фосампренавир 700 мг/ритонавир 100 мг 2 раза в сут., 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 сут., 5 дней	10 мг однократно	Без изменений
Фенофибрат 67 мг 3 раза в сут., 7 дней	10 мг, 7 дней	Без изменений
Рифампин 450 мг 1 раз в сут., 7 дней	20 мг однократно	Без изменений
Кетоконазол 200 мг 2 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Без изменений
Флуконазол 200 мг 1 раз в сут., 11 дней	80 мг однократно	Без изменений
Эритромицин 500 мг 4 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 28%
Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47%

#### Влияние применения розувастатина на другие препараты

##### *Антагонисты витамина К*

Как и в случае с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, начало терапии розувастатином или увеличение дозы розувастатина у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (например, варфарин или другие кумариновые антикоагулянты), может привести к увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Отмена или снижение дозы розувастатина может вызвать уменьшение МНО. В таких случаях следует проводить мониторинг 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. Нельзя исключить аналогичный эффект при одновременном применении розувастатина и гормонозаместительной терапии. Однако подобная комбинация широко использовалась во время проведения клинических исследований и хорошо переносилась пациентами.

##### *Другие лекарственные препараты*

Не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

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

### Беременность

Применение препарата Эквамер противопоказано во время беременности.

Адекватных строго контролируемых клинических исследований по изучению действия препарата Эквамер в период беременности не проводилось.

Женщины детородного возраста должны применять адекватные методы контрацепции. В случае наступления беременности в процессе терапии прием препарата должен быть немедленно прекращен и, в случае необходимости, должно быть назначено альтернативное лечение.

Не следует начинать терапию препаратом Эквамер во время беременности. При планировании беременности необходимо перейти на альтернативную терапию с доказанным профилем безопасности применения во время беременности.

#### *Амлодипин*

Безопасность применения амлодипина во время беременности не установлена, поэтому применение его при беременности возможно, только если польза для матери превышает риск для плода и новорожденного.

#### *Лизиноприл*

Применение ингибиторов АПФ во II–III триместрах беременности может привести к смерти плода и новорожденного. Рекомендуется проводить тщательное наблюдение за новорожденными и грудными детьми, подвергшимися внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, с целью своевременного выявления значительного снижения АД, олигурии и гиперкалиемии. Возможно возникновение маловодия, гипоплазии лицевых костей, деформации костей лица и черепа, гипоплазии легких и аномалий развития почек у ребенка. Лизиноприл может проникать через гематоплацентарный барьер.

#### *Розувастатин*

Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения розувастатина во время беременности.

#### Лактация

Применение препарата Эквамер противопоказано в период грудного вскармливания.

#### *Амлодипин*

Амлодипин проникает в грудное молоко (был обнаружен у детей, находящихся на грудном вскармливании, матери которых принимали амлодипин).

#### *Лизиноприл*

Данные о проникновении лизиноприла в грудное молоко отсутствуют.

#### *Розувастатин*

Неизвестно, проникает ли розувастатин в грудное молоко.

Применение розувастатина противопоказано в период грудного вскармливания.

#### Фертильность

Адекватных строго контролируемых клинических исследований по изучению действия препарата Эквамер на фертильность не проводилось.

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

Данные о влиянии препарата на способность к управлению транспортными средствами и

механизмами отсутствуют. В связи с возможным чрезмерным снижением АД, возникновением головокружения, сонливости и подобных нежелательных реакций следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (управление автомобилем и другими транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора и т.п.).

#### 4.8. Нежелательные реакции

##### Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции (НР) представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и с частотой возникновения:

Очень часто:  $\geq 1/10$

Часто: от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$

Нечасто: от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$

Редко: от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$

Очень редко:  $< 1/10000$

Частота неизвестна: недостаточно данных для оценки частоты развития.

При отдельном лечении амлодипином, лизиноприлом и розувастатином сообщалось о следующих НР (см. таблицу 2).

**Таблица 2. Нежелательные реакции при отдельном лечении амлодипином, лизиноприлом и розувастатином**

<i>Системно-органный класс</i>	<i>Нежелательная реакция</i>	<i>Амлодипин</i>	<i>Лизиноприл</i>	<i>Розувастатин</i>
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения	<i>Очень редко</i>	<i>Очень редко</i>	-
	Тромбоцитопения	<i>Очень редко</i>	<i>Очень редко</i>	<i>Редко</i>
	Лимфаденопатии	-	<i>Очень редко</i>	-
	Агранулоцитоз	-	<i>Очень редко</i>	-
	Нейтропения	-	<i>Очень редко</i>	-
	Анемия	-	<i>Очень редко</i>	-
	Угнетение костномозгового кроветворения	-	<i>Очень редко</i>	-
Нарушения со стороны иммунной системы	Гемолитическая анемия	-	<i>Очень редко</i>	-
	Аллергические реакции	<i>Очень редко</i>	-	-
	Аутоиммунные нарушения	-	<i>Очень редко</i>	-
	Реакции повышенной	-	-	<i>Редко</i>

	чувствительности, включая ангионевротический отек			
Нарушения метаболизма и питания	Гипергликемия	<i>Очень редко</i>	-	-
	Гипогликемия	-	<i>Очень редко</i>	-
Эндокринные нарушения	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	-	<i>Редко</i>	-
	Сахарный диабет 2 типа	-	-	<i>Часто</i> (частота будет зависеть от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, ИМТ $> 30$ кг/м <sup>2</sup> , повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе))
Психические нарушения	Спутанность сознания	<i>Редко</i>	-	-
	Лабильность настроения	<i>Нечасто</i>	<i>Нечасто</i>	-
	Нарушения сна	-	<i>Нечасто</i>	-
	Бессонница	<i>Нечасто</i>	-	-
	Тревожность	<i>Нечасто</i>	-	-
	Депрессия	<i>Нечасто</i>	<i>Частота неизвестна</i>	<i>Частота неизвестна</i>
	Галлюцинации	-	<i>Нечасто</i>	-
	Психические расстройства	-	<i>Редко</i>	-
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	<i>Часто</i>	<i>Часто</i>	<i>Часто</i>
	Головокружение	<i>Часто</i>	<i>Часто</i>	<i>Часто</i>
	Сонливость	<i>Часто</i> (особенно в начале лечения)	-	-

	Тремор	<i>Нечасто</i>	-	-
	Дисгевзия	<i>Нечасто</i>	<i>Нечасто</i>	-
	Обморок	<i>Нечасто</i>	<i>Частота неизвестна</i>	-
	Гипестезия	<i>Нечасто</i>	-	-
	Парестезия	<i>Нечасто</i>	<i>Нечасто</i>	-
	Гипертонус мышц	<i>Очень редко</i>	-	-
	Периферическая нейропатия	<i>Очень редко</i>	-	<i>Частота неизвестна</i>
	Экстрапирамидные нарушения	<i>Частота неизвестна</i>	-	-
	Вертиго	-	<i>Нечасто</i>	-
	Паросмия (нарушение обоняния)	-	<i>Редко</i>	-
	Полинейропатия	-	-	<i>Очень редко</i>
	Потеря или снижение памяти	-	-	<i>Очень редко</i>
	Нарушения сна (включая бессонницу и «кошмарные» сновидения)	-	-	<i>Частота неизвестна</i>
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения (включая диплопию)	<i>Часто</i>	-	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Шум в ушах	<i>Нечасто</i>	-	-
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	-
	Нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)	<i>Нечасто</i>	-	-
	Инфаркт миокарда	<i>Очень редко</i>	<i>Нечасто</i> (вследствие выраженного снижения АД у групп пациентов повышенного риска)	-
	Тахикардия	-	<i>Нечасто</i>	-

Нарушения со стороны сосудов	«Приливы» крови к коже лица	<i>Часто</i>	-	-
	Чрезмерное снижение АД	<i>Нечасто</i>	-	-
	Васкулит	<i>Очень редко</i>	-	-
	Ортостатическая гипотензия и связанные с ней симптомы	-	<i>Часто</i>	-
	Острое нарушение мозгового кровообращения	-	<i>Нечасто</i> (вследствие выраженного снижения АД у групп пациентов повышенного риска)	-
	Синдром Рейно	-	<i>Нечасто</i>	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	<i>Часто</i>	-	<i>Частота неизвестна</i>
	Ринит	<i>Нечасто</i>	<i>Нечасто</i>	-
	Кашель	<i>Нечасто</i>	<i>Часто</i>	<i>Частота неизвестна</i>
	Бронхоспазм	-	<i>Очень редко</i>	-
	Аллергический альвеолит / эозинофильная пневмония	-	<i>Очень редко</i>	-
	Синусит	-	<i>Очень редко</i>	-
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>Часто</i>
	Тошнота	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>Часто</i>
	Диспепсия	<i>Часто</i>	-	-
	Диарея	-	<i>Часто</i>	<i>Частота неизвестна</i>
	Запор	-	-	<i>Часто</i>
	Изменение ритма дефекации (включая диарею и запор)	<i>Часто</i>	-	-
	Рвота	<i>Нечасто</i>	<i>Часто</i>	-
	Сухость во рту	<i>Нечасто</i>	<i>Редко</i>	-
	Панкреатит	<i>Очень редко</i>	<i>Очень редко</i>	<i>Редко</i>
	Гастрит	<i>Очень редко</i>	-	-
	Гиперплазия десен	<i>Очень редко</i>	-	-
Нарушение	-	<i>Нечасто</i>	-	

	пищеварения			
	Интестинальный ангионевротический отек	-	<i>Очень редко</i>	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит	<i>Очень редко</i>	-	<i>Очень редко</i>
	Гепатит печеночно-клеточный или холестатический	-	<i>Очень редко</i>	-
	Желтуха	<i>Очень редко</i>	<i>Очень редко</i>	<i>Очень редко</i>
	Печеночная недостаточность	-	<i>Очень редко</i>	-
	Повышение активности «печеночных» ферментов	-	-	<i>Редко</i>
	Повышение активности «печеночных» ферментов, связанное с холестазом	<i>Очень редко</i>	-	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция	<i>Нечасто</i>	<i>Редко</i>	-
	Пурпура	<i>Нечасто</i>	-	-
	Депигментация кожи	<i>Нечасто</i>	-	-
	Гипергидроз	<i>Нечасто</i>	<i>Очень редко</i>	-
	Кожный зуд	<i>Нечасто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>Нечасто</i>
	Кожная сыпь	<i>Нечасто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>Нечасто</i>
	Экзантема	<i>Нечасто</i>	-	-
	Крапивница	<i>Нечасто</i>	<i>Редко</i>	<i>Нечасто</i>
	Ангионевротический отек	<i>Очень редко</i>	-	-
	Повышенная чувствительность/ ангионевротический отек лица, рук и ног, губ, языка, голосовой щели и/или гортани	-	<i>Редко</i>	-
	Мультиформная эритема	<i>Очень редко</i>	<i>Очень редко</i>	-
	Эксфолиативный дерматит	<i>Очень редко</i>	-	-
	Синдром Стивенса-Джонсона	<i>Очень редко</i>	<i>Очень редко</i>	<i>Частота неизвестна</i>
	Отек Квинке	<i>Очень редко</i>	-	-
Фоточувствительность	<i>Очень редко</i>	-	-	



	Токсический эпидермальный некролиз	<i>Частота неизвестна</i>	<i>Очень редко</i>	-
	Псориаз	-	<i>Редко</i>	-
	Вульгарная пузырчатка	-	<i>Очень редко</i>	-
	Доброкачественный лимфаденоз кожи*	-	<i>Очень редко</i>	-
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Отечность лодыжек и стоп	<i>Часто</i>	-	-
	Судороги мышц	<i>Часто</i>	-	-
	Артралгия	<i>Нечасто</i>	-	<i>Очень редко</i>
	Миалгия	<i>Нечасто</i>	-	<i>Часто</i>
	Боль в спине	<i>Нечасто</i>	-	-
	Миопатия (включая миозит)	-	-	<i>Редко</i>
	Рабдомиолиз с развитием острой почечной недостаточности или без нее	-	-	<i>Редко</i>
	Волчаночноподобный синдром	-	-	<i>Редко</i>
	Разрыв мышцы	-	-	<i>Редко</i>
	Иммуноопосредованная некротизирующая миопатия	-	-	<i>Частота неизвестна</i>
	Заболевания сухожилий, в ряде случаев осложненные разрывом	-	-	<i>Частота неизвестна</i>
Временное повышение активности креатинфосфокиназы (КФК)**	-	-	<i>Частота неизвестна</i>	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Расстройство мочеиспускания	<i>Нечасто</i>	-	-
	Ноктурия	<i>Нечасто</i>	-	-
	Учащенное мочеиспускание	<i>Нечасто</i>	-	-
	Нарушение функции почек	-	<i>Часто</i>	-
	Острая почечная недостаточность	-	<i>Редко</i>	-

	Уремия	-	<i>Редко</i>	-
	Олигурия/анурия	-	<i>Очень редко</i>	-
	Гематурия	-	-	<i>Очень редко</i>
	Протеинурия	-	-	<i>Частота неизвестна</i>
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Гинекомастия	<i>Нечасто</i>	<i>Редко</i>	<i>Редко</i>
	Импотенция	<i>Нечасто</i>	<i>Нечасто</i>	-
Общие нарушения и реакции в месте введения	Отеки	<i>Очень часто</i>	-	-
	Периферические отеки	-	-	<i>Частота неизвестна</i>
	Повышенная утомляемость	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	-
	Астения	<i>Часто</i>	<i>Нечасто</i>	<i>Часто</i>
	Боль в грудной клетке	<i>Нечасто</i>	-	-
	Боль	<i>Нечасто</i>	-	-
	Недомогание	<i>Нечасто</i>	-	-
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение/снижение массы тела	<i>Нечасто</i>	-	-
	Повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови	-	<i>Нечасто</i>	-
	Гиперкалиемия	-	<i>Нечасто</i>	-
	Повышение активности «печеночных» ферментов	-	<i>Нечасто</i>	-
	Снижение гемоглобина и гематокрита	-	<i>Редко</i>	-
	Гипербилирубинемия	-	<i>Редко</i>	-
	Гипонатриемия	-	<i>Редко</i>	-

\* Сообщалось о симптомокомплексе, который может включать один или несколько из следующих симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительная реакция на антинуклеарные антитела (АНА), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, кожная сыпь, фотосенсибилизация или другие изменения со стороны кожи.

\*\* В случае повышения активности КФК (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) терапия должна быть приостановлена (см. раздел 4.4).

Нежелательные реакции, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения нежелательных реакций носит, в основном, дозозависимый характер.

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

- сексуальная дисфункция;
- в исключительно редких случаях интерстициальное заболевание легких, особенно при длительной терапии (см. раздел 4.4).

#### Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

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

*Российская Федерация:* «Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения»

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

+7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

*Республика Беларусь:* Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037 г. Минск, пер. Товарищеский 2а

Отдел фармаконадзора

+375-17-242-00-29

rcpl@rceth.by

<https://rceth.by>

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

010000 г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (4 этаж)

Департамент фармаконадзора и мониторинга безопасности, эффективности и качества медицинских изделий

+7 (7172) 78-98-28

pdlc@dari.kz

<https://www.ndda.kz>

*Кыргызская Республика:* «Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения и социального развития Кыргызской Республики»

720044 г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

+ 996-312-21-92-88

[vigilance@pharm.kg](mailto:vigilance@pharm.kg)

<http://www.pharm.kg>

#### **4.9. Передозировка**

Данные о передозировке препарата Эквамер отсутствуют.

##### Амлодипин

*Симптомы:* выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в том числе с развитием шока и летального исхода).

*Лечение:* промывание желудка, назначение активированного угля (особенно в первые 2 ч после передозировки), поддержание функции сердечно-сосудистой системы, возвышенное положение нижних конечностей, контроль функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, контроль ОЦК и диуреза. Для восстановления тонуса сосудов – применение сосудосуживающих средств (при отсутствии противопоказаний к их применению); для устранения последствий блокады кальциевых каналов – внутривенное введение кальция глюконата. Гемодиализ неэффективен.

##### Лизиноприл

*Симптомы:* данные о передозировке у человека ограничены. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АПФ, могут включать в себя артериальную гипотензию, циркуляторный шок, нарушения электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, учащенное сердцебиение, брадикардию, головокружение, тревогу и кашель.

*Лечение:* промывание желудка, прием активированного угля, придание пациенту горизонтального положения с приподнятыми ногами, восполнение ОЦК – внутривенное введение плазмозамещающих растворов, симптоматическая терапия, контроль функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, ОЦК, контроль показателей мочевины, креатинина и электролитов в сыворотке крови, а также диуреза. При развитии брадикардии, устойчивой к медикаментозной терапии, показана постановка искусственного водителя ритма. Возможно проведение гемодиализа (см. раздел 4.4, подраздел «Гемодиализ»).

##### Розувастатин

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

Специфического лечения при передозировке розувастатина нет. При передозировке рекомендуется проводить симптоматическое лечение и мероприятия, направленные на поддержание функций жизненно важных органов и систем. Необходим контроль функции печени и активности КФК. Маловероятно, что гемодиализ будет эффективен.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: комбинированное средство (блокатор «медленных» кальциевых каналов + ингибитор ангиотензинпревращающего фермента + ингибитор ГМГ-Ко-А-редуктазы)

Код АТХ: С10ВХ07

Эквамер – комбинированный гипотензивный и гиполипидемический препарат. В состав препарата Эквамер входят три действующих вещества – амлодипин, лизиноприл и розувастатин. Механизм действия препарата Эквамер основан на фармакологических свойствах действующих веществ.

#### Амлодипин

Производное дигидропиридина – блокатор «медленных» кальциевых каналов, оказывает антигипертензивное и антиангинальное действие. Блокирует «медленные» кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

Антиангинальное действие обусловлено расширением коронарных и периферических артерий и артериол:

- при стенокардии уменьшает выраженность ишемии миокарда; расширяя периферические артериолы, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), уменьшает постнагрузку на сердце, снижает потребность миокарда в кислороде;
- расширяя коронарные артерии и артериолы в неизмененных и в ишемизированных зонах миокарда, увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии); предотвращает спазм коронарных артерий (в т.ч. вызванный курением).

У пациентов со стабильной стенокардией однократная суточная доза увеличивает толерантность к физической нагрузке, замедляет развитие приступов стенокардии и «ишемической» депрессии сегмента ST, снижает частоту приступов стенокардии и

потребления нитроглицерина и других нитратов.

Оказывает длительный дозозависимый антигипертензивный эффект. Антигипертензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов. При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч (в положении пациента «лежа» и «стоя»).

Ортостатическая гипотензия при применении амлодипина встречается достаточно редко. Амлодипин не вызывает снижения толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка. Уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка. Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), тормозит агрегацию тромбоцитов, увеличивает скорость клубочковой фильтрации, обладает слабым натрийуретическим действием. При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии. Не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови и может применяться при терапии пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Значимое снижение АД наблюдается через 6–10 ч, длительность эффекта – 24 ч.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) (включая коронарный атеросклероз с поражением от одного сосуда и до стеноза 3-х и более артерий, атеросклероз сонных артерий), перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (ЧТКА) или у пациентов со стенокардией, применение амлодипина предупреждает развитие утолщения интимы-медии сонных артерий, снижает летальность от инфаркта миокарда, инсульта, ЧТКА, аортокоронарного шунтирования; приводит к снижению числа госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и прогрессирования ХСН; снижает частоту вмешательств, направленных на восстановление коронарного кровотока.

Не повышает риск смерти или развития осложнений и летальных исходов у пациентов с ХСН (III–IV функциональный класс по классификации NYHA) на фоне терапии дигоксином, диуретиками и ингибиторами АПФ. У пациентов с ХСН (III–IV функциональный класс по классификации NYHA) неишемической этиологии при применении амлодипина существует вероятность возникновения отека легких.

### Лизиноприл

Лизиноприл представляет собой ингибитор АПФ, который предотвращает превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Снижение концентрации ангиотензина II ведет к прямому уменьшению секреции альдостерона. Уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез простагландинов. Снижает ОПСС, АД, преднагрузку, давление в легочных

капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышение толерантности миокарда к физическим нагрузкам у пациентов с ХСН. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты объясняются воздействием на тканевую ренин-ангиотензиновую систему. При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Ингибиторы АПФ удлиняют продолжительность жизни у пациентов с ХСН, замедляют прогрессирование дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших инфаркт миокарда без клинических проявлений сердечной недостаточности.

Начало действия – через 1 ч после приема внутрь. Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 6–7 ч и сохраняется в течение 24 ч. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1–2 мес. При резкой отмене лизиноприла не отмечено выраженного повышения АД. Помимо снижения АД лизиноприл уменьшает альбуминурию. У пациентов с гипергликемией способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия. Лизиноприл не влияет на концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом и не приводит к увеличению случаев гипогликемии.

#### Розувастатин

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина (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), уменьшая тем самым общее количество ЛПНП и ЛПОНП.

Розувастатин снижает повышенную концентрацию холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ТГ) и повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижает концентрацию аполипопротеина В (АпоВ), ХС-нелПВП, ХС-ЛПОНП, ТГ-ЛПОНП и увеличивает концентрацию аполипопротеина А-I (АпоА-I) (см. таблицы 3 и 4), снижает соотношение ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, общий ХС/ХС-ЛПВП, ХС-нелПВП/ХС-ЛПВП и соотношение АпоВ/АпоА-I.

Терапевтический эффект появляется в течение первой недели после начала терапии

розувастатином и через 2 недели лечения достигает 90% от максимально возможного. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе и поддерживается при регулярном приеме.

**Таблица 3. Дозозависимый эффект у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa и IIb по классификации Фредриксона) (среднее скорректированное процентное изменение по сравнению с исходным значением).**

Доза	Количество пациентов	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ТГ	ХС-неЛПВП	Апо В	Апо А-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
10 мг	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 мг	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 мг	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

**Таблица 4. Дозозависимый эффект у пациентов с гипертриглицеридемией (тип IIb и IV по классификации Фредриксона) (среднее процентное изменение по сравнению с исходным значением).**

Доза	Количество пациентов	ТГ	ХС-ЛПНП	Общий ХС	ХС-ЛПВП	ХС-неЛПВП	ХС-ЛПОНП	ТГ-ЛПОНП
Плацебо	26	1	5	1	-3	2	2	6
10 мг	23	-37	-45	-40	8	-49	-48	-39
20 мг	27	-37	-31	-34	22	-43	-49	-40
40 мг	25	-43	-43	-40	17	-51	-56	-48

#### *Клиническая эффективность*

Розувастатин эффективен у взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без гипертриглицеридемии, вне зависимости от расовой принадлежности, пола или возраста, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и семейной гиперхолестеринемией.

У 80% пациентов с гиперхолестеринемией типа IIa и IIb по классификации Фредриксона (средняя исходная концентрация ХС-ЛПНП около 4,8 ммоль/л) на фоне приема розувастатина в дозе 10 мг концентрация ХС-ЛПНП достигает значений менее 3 ммоль/л.

У пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией, принимавших розувастатин в дозе 20 мг и 40 мг, среднее снижение концентрации ХС-ЛПНП составляло 22%.

У пациентов с гипертриглицеридемией с начальной концентрацией ТГ от 273 мг/дл до 817 мг/дл, получавших розувастатин в дозах от 5 мг до 40 мг один раз в сутки в течение 6-ти недель, значительно снижалась концентрация ТГ в плазме крови (см. таблицу 2).

Аддитивный эффект отмечается в комбинации с фенофибратом в отношении концентрации ТГ и с никотиновой кислотой в отношении концентрации ХС-ЛПВП (см. раздел 4.4).



## 5.2. Фармакокинетические свойства

### Амлодипин

#### *Абсорбция*

После приема внутрь амлодипин медленно и почти полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.  $C_{\max}$  в плазме крови достигается через 6–12 ч после приема. Средняя абсолютная биодоступность составляет 64–80%. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина.

#### *Распределение*

Средний объем распределения составляет 21 л/кг массы тела, что указывает на то, что большая часть амлодипина находится в тканях, а меньшая – в крови. Большая часть амлодипина, находящегося в крови (97,5%), связывается с белками плазмы крови. Равновесные концентрации ( $C_{ss}$ ) в плазме крови достигаются через 7–8 дней постоянного приема амлодипина. Амлодипин проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер.

#### *Биотрансформация*

Амлодипин подвергается медленному, но активному метаболизму в печени при отсутствии значимого эффекта «первичного прохождения» через печень. Метаболиты не обладают существенной фармакологической активностью.

#### *Элиминация*

После однократного приема амлодипина  $T_{1/2}$  варьирует от 35 до 50 ч, при повторном применении составляет приблизительно 45 ч. Около 60% принятой внутрь дозы выводится почками преимущественно в виде метаболитов, 10% – в неизменном виде, а 20–25% – через кишечник с желчью. Общий клиренс амлодипина составляет 0,116 мл/с/кг (7 мл/мин/кг, 0,42 л/ч/кг). Амлодипин не удаляется при гемодиализе.

### Фармакокинетика у особых групп пациентов

#### *Печеночная недостаточность*

Удлинение  $T_{1/2}$  у пациентов с печеночной недостаточностью предполагает, что при длительном применении кумуляция амлодипина в организме будет выше ( $T_{1/2}$  увеличивается до 60 ч).

#### *Почечная недостаточность*

Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

#### *Лица пожилого возраста (старше 65 лет)*

У пациентов пожилого возраста выведение амлодипина замедлено ( $T_{1/2}$  – 65 ч) по сравнению с пациентами молодого возраста, однако эта разница не имеет клинического

значения.

### Лизиноприл

#### *Абсорбция*

После приема внутрь около 25% лизиноприла всасывается из желудочно-кишечного тракта. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию лизиноприла. Абсорбция составляет в среднем 30%, биодоступность – 29%.

#### *Распределение*

После приема внутрь  $C_{\max}$  лизиноприла в плазме крови достигается через 6–8 часов. Слабо связывается с белками плазмы крови.

Лизиноприл слабо проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры.

#### *Биотрансформация*

Лизиноприл не подвергается биотрансформации в организме.

#### *Элиминация*

Лизиноприл выводится почками в неизменном виде.  $T_{1/2}$  составляет 12 часов.

### Фармакокинетика у особых групп пациентов

#### *ХСН*

У пациентов с ХСН абсорбция и клиренс лизиноприла снижены. У данной категории пациентов абсолютная биодоступность лизиноприла снижается примерно на 16%.

#### *Почечная недостаточность*

Нарушение функции почек приводит к увеличению AUC (площадь под кривой «концентрация–время») и  $T_{1/2}$  лизиноприла, но эти изменения становятся клинически значимыми только тогда, когда СКФ снижается ниже 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела. При легкой и умеренной почечной недостаточности (КК от 30 до 80 мл/мин) среднее значение AUC увеличивается на 13%, в то время как при тяжелой почечной недостаточности (КК от 5 до 30 мл/мин) наблюдается увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза.

#### *Печеночная недостаточность*

У пациентов с циррозом печени всасывание лизиноприла снижается (приблизительно на 30%), однако воздействие препарата увеличивается (приблизительно на 50%) по сравнению со здоровыми добровольцами из-за снижения клиренса.

#### *Лица пожилого возраста (старше 65 лет)*

У пациентов пожилого возраста концентрация лизиноприла в плазме крови и AUC в 2 раза выше, чем у пациентов молодого возраста.

### Розувастатин

#### *Абсорбция*

$C_{\max}$  розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

#### *Распределение*

Объем распределения розувастатина составляет примерно 134 л. Приблизительно 90% розувастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином.

#### *Биотрансформация*

Метаболизм розувастатина происходит преимущественно в печени, которая является основным местом синтеза холестерина и метаболизма ХС-ЛПНП. Подвергается ограниченному метаболизму (около 10%). Розувастатин является непрофильным субстратом для метаболизма изоферментами системы цитохрома P450. 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.

#### *Элиминация*

Около 90% дозы выводится в неизменном виде через кишечник (включая абсорбированный и неабсорбированный розувастатин). Оставшаяся часть выводится почками. Плазменный  $T_{1/2}$  составляет примерно 19 часов.  $T_{1/2}$  не изменяется при увеличении дозы препарата. Средний геометрический плазменный клиренс составляет приблизительно 50 л/час (коэффициент вариации 21,7%). Как и в случае других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в процесс «печеночного» захвата розувастатина вовлечен мембранный переносчик холестерина, выполняющий важную роль в печеночной элиминации розувастатина.

#### *Линейность*

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

#### Фармакокинетика у особых групп пациентов

##### *Пол и возраст*

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

##### *Расовая принадлежность*

Фармакокинетические исследования показали приблизительно двукратное увеличение

медианы AUC (площади под кривой «концентрация-время») и  $C_{\max}$  розувастатина у пациентов монголоидной расы (японцев, китайцев, филиппинцев, вьетнамцев и корейцев) по сравнению с пациентами европеоидной расы; у пациентов индийской национальности исследования показали увеличение медианы AUC и  $C_{\max}$  в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике среди представителей европеоидной и негроидной рас.

#### *Почечная недостаточность*

У пациентов с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью величина плазменной концентрации розувастатина или N-десметила существенно не меняется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) концентрация розувастатина в плазме крови в 3 раза выше, а концентрация N-десметила 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.

#### *Печеночная недостаточность*

У пациентов с различными стадиями печеночной недостаточности не выявлено увеличения  $T_{1/2}$  розувастатина у пациентов с баллом 7 и ниже по шкале Чайлд-Пью. У двух пациентов с баллами 8 и 9 по шкале Чайлд-Пью отмечено увеличение  $T_{1/2}$ , по крайней мере, в 2 раза. Опыт применения розувастатина у пациентов с баллом выше 9 по шкале Чайлд-Пью отсутствует.

#### *Генетический полиморфизм*

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе розувастатин, связываются с транспортными белками OATP1B1 и BCRP.

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.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

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

#### Эквимер, 5 мг + 10 мг + 10 мг, капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 12;

целлюлоза микрокристаллическая, тип 101;

лактозы моногидрат;

карбоксиметилкрахмал натрия;

магния гидроксид;

магния стеарат;

Опадрай II желтый\* (содержит: поливиниловый спирт, титана диоксид (E 171), макрогол-3350, тальк, краситель железа оксид желтый (E 172)).

Твердая желатиновая капсула (содержит: краситель синий патентованный (E 131), краситель азорубин (E 122), краситель солнечный закат желтый (E 110), титана диоксид (E 171), желатин).

Эквимер, 5 мг + 10 мг + 20 мг, капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 12;

целлюлоза микрокристаллическая, тип 101;

лактозы моногидрат;

карбоксиметилкрахмал натрия;

магния гидроксид;

магния стеарат;

Опадрай II желтый\* (содержит: поливиниловый спирт, титана диоксид (E 171), макрогол-3350, тальк, краситель железа оксид желтый (E 172)).

Твердая желатиновая капсула (содержит: краситель азорубин (E 122), титана диоксид (E 171), желатин).

Эквимер, 10 мг + 20 мг + 10 мг, капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 12;

целлюлоза микрокристаллическая, тип 101;

лактозы моногидрат;

карбоксиметилкрахмал натрия;

магния гидроксид;

магния стеарат;

Опадрай II желтый\* (содержит: поливиниловый спирт, титана диоксид (E 171), макрогол-3350, тальк, краситель железа оксид желтый (E 172)).

Твердая желатиновая капсула (содержит: краситель азорубин (E 122), индигокармин (E 132), титана диоксид (E 171), желатин).

Эквимер, 10 мг + 20 мг + 20 мг, капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 12;

целлюлоза микрокристаллическая, тип 101;

лактозы моногидрат;

карбоксиметилкрахмал натрия;

магния гидроксид;

магния стеарат;

Опадрай II желтый\* (содержит: поливиниловый спирт, титана диоксид (E 171), макрогол-

3350, тальк, краситель железа оксид желтый (E 172)).

Твердая желатиновая капсула (содержит: краситель синий патентованный (E 131), краситель азорубин (E 122), краситель солнечный закат желтый (E 110), титана диоксид (E 171), желатин).

\* Код Опадрая – 85F32410.

## **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

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

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (блистер в пачке) для того, чтобы защитить от влаги.

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

По 5 капсул в блистере из ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги. По 6 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

По 7 капсул в блистере из ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги. По 4 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

По 10 капсул в блистере из ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги. По 3 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

Нет особых требований к утилизации.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ОАО «Гедеон Рихтер»

Gedeon Richter Plc.

1103 Gyomroi st. 19-21, Budapest, Hungary

Телефон: +36-1-431-4000

Электронный адрес: [drugsafety@richter.hu](mailto:drugsafety@richter.hu)

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

*Российская Федерация*

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 (495) 363-39-50

Электронный адрес: [drugsafety@g-richter.ru](mailto:drugsafety@g-richter.ru)

*Республика Беларусь*

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

220004 г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505

Телефон, факс: +375-17-272-64-87

Телефон, факс: +375-17-215-25-21

Электронный адрес: [drugsafety.by@gedeonrichter.eu](mailto:drugsafety.by@gedeonrichter.eu)

*Республика Казахстан*

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК

050008 г. Алматы, ул. Толе Би 187

Телефон: +7-(7272)-58-26-23(претензии по качеству)

+7-(7272)-58-26-22 (фармаконадзор), +7-701-787-47-01 (фармаконадзор)

Электронный адрес: [info@richter.kz](mailto:info@richter.kz); [pv@richtergedeon.kz](mailto:pv@richtergedeon.kz)

*Кыргызская Республика*

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Кыргызской Республике

720005 г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1 "А",

бизнес центр «Аврора», офис 703

Телефон: +996-312-98-81-16

Электронный адрес: [drugsafety.ky@gedeonrichter.eu](mailto:drugsafety.ky@gedeonrichter.eu)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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