

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 5 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата), 10 мг лизиноприла (в виде лизиноприла дигидрата), 10 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель азорубин (Е 122), краситель солнечный закат желтый (Е 110) (см. раздел 4.4).

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

Каждая капсула содержит 5 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата), 10 мг лизиноприла (в виде лизиноприла дигидрата), 20 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель азорубин (Е 122) (см. раздел 4.4).

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

Каждая капсула содержит 10 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата), 20 мг лизиноприла (в виде лизиноприла дигидрата), 10 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель азорубин (Е 122), индигокармин (Е 132) (см. раздел 4.4).

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

Каждая капсула содержит 10 мг амлодипина (в виде амлодипина безилата), 20 мг лизиноприла (в виде лизиноприла дигидрата), 20 мг розувастатина (в виде розувастатина кальция).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель азорубин (Е 122), краситель солнечный закат желтый (Е 110)

(см. раздел 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 IIa по классификации Фредриксона, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) 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, 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.

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.

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

Безопасность и эффективность препарата Эквамер у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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

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

При пропуске времени приема препарата Эквамер, следующую капсулу следует принять 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.
- Ангioneвротический 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 м²

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).
- Заболевания 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.
- Одновременное применение с комбинацией софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (см. раздел 4.5).
- Одновременный прием циклоспорина.
- Предрасположенность к развитию миотоксических осложнений.
- У женщин: беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 ≤ 100 мм рт. ст. или кардиогенным шоком. У пациентов с систолическим АД ≤ 120 мм рт. ст. необходимо снизить дозу в течение первых 3 дней после инфаркта миокарда. У пациентов с систолическим АД ≤ 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.

Анафилactoидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата развивались угрожающие жизни анафилactoидные 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).

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызывать повышение содержания калия в сыворотке крови, поскольку они блокируют высвобождение альдостерона. У пациентов с нормальной функцией почек эффект обычно незначительный, однако у пациентов с нарушениями функции почек, сахарным диабетом 2 типа или пациентов, принимающих калийсодержащие пищевые добавки (в том числе калийсодержащие заменители соли), калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), а также у пациентов, принимающих другие препараты, которые способны вызывать повышение содержания калия в сыворотке крови (например, гепарин, триметоприм или комбинированный препарат триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол), и особенно, антагонисты альдостерона или блокаторы ангиотензиновых рецепторов), может наблюдаться гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. В случае необходимости одновременного применения вышеуказанных препаратов следует проводить регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови и функции почек (см. раздел 4.5).

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 м² 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

Тяжелые нежелательные реакции со стороны кожи

При применении розувастатина сообщалось о тяжелых нежелательных реакциях со стороны кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и лекарственные реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), которые могут быть опасными или летальными для жизни пациента. При назначении препарата пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах тяжелых кожных нежелательных реакций и находиться под тщательным наблюдением. При появлении признаков и симптомов, указывающих на подобную реакцию, следует немедленно прекратить прием препарата и рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Если у пациента при применении розувастатина развилась тяжелая кожная нежелательная реакция, такая как синдром Стивенса-Джонсона или DRESS-синдром, возобновлять в дальнейшем лечение розувастатином нельзя.

Почечные эффекты

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.

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры

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.

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

другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

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.

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).

Интерстициальная болезнь легких

При применении некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), особенно в течение длительного времени, сообщалось об единичных случаях интерстициальной болезни легких. Проявлениями заболевания могут являться одышка, непродуктивный кашель и ухудшение общего самочувствия (слабость, снижение массы тела и лихорадка). При подозрении на интерстициальную болезнь 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 содержит лактозу.

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Краситель азорубин (E 122)

Препарат Эквамер содержит пищевой краситель азорубин (E 122).

Краситель азорубин (E 122) 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 м² 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 м² 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), калийсодержащие заменители соли и другие препараты, которые могут увеличивать содержание калия в сыворотке крови

Обычно содержание калия в плазме крови при применении лизиноприла остается в пределах нормы, но у некоторых пациентов может развиваться гиперкалиемия. Одновременное применение лизиноприла с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон), препаратами калия или

калийсодержащими заменителями пищевой поваренной соли может приводить к значимому увеличению содержания калия плазме крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек. При одновременном приеме лизиноприла с другими препаратами, увеличивающими содержание калия в плазме крови, такими как котримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол) следует соблюдать осторожность (поскольку известно, что триметоприм действует подобно калийсберегающему диуретику амилориду). Поэтому 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 (см. раздел 4.4).

Гепарин

Одновременное применение ингибиторов АПФ и гепарина может привести к гиперкалиемии. Рекомендуется мониторинг содержания калия в плазме крови.

Если лизиноприл применяется одновременно с калийнесберегающим диуретиком, гипокалиемия, обусловленная приемом диуретика, может уменьшиться.

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 (≥ 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).

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 обсервационных 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₍₀₋₂₄₎ и максимальной концентрации (C_{max}) 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.

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).

Тикагрелор

Тикагрелор может оказывать влияние на почечную экскрецию розувастатина, увеличивая риск его кумуляции. Хотя точный механизм неизвестен, в некоторых случаях одновременное применение тикагрелора и розувастатина приводило к снижению функции почек, повышению активности КФК и рабдомиолизу.

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

Увеличение AUC розувастатина в 2 раза и более		
Режим сопутствующей терапии	Режим приема розувастатина	Изменение AUC розувастатина ¹
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 мг–100 мг–100 мг) + воксилапревир 100 мг 1 раз в сут., 15 дней	10 мг однократно	Увеличение в 7,4 раза
Циклоспорин 75–200 мг 2 раза в сут., 6 мес.	10 мг 1 раз в сут., 10 дней	Увеличение в 7,1 раза
Даролутамид 600 мг 2 раза в сутки, 5 дней	5 мг однократно	Увеличение в 5,2 раза
Регорафениб 160 мг 1 раз в сут., 14 дней	5 мг однократно	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
Роксадустат 200 мг 4 раза в сут.	10 мг однократно	Увеличение в 2,9 раза
Велпатасвир 100 мг 1 раз в сут.	10 мг однократно	Увеличение в 2,7 раза
Омбитасвир 25 мг/паритапревир 150 мг/ритонавир 100 мг 1 раз в сут./дасабувир 400 мг 2 раза в сут., 14 дней	5 мг однократно	Увеличение в 2,6 раза
Терифлуномид	Нет данных	Увеличение в 2,5 раза
Энаксидениб 100 мг 1 раз в сут., 28 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,4 раза
Гразопревир 200 мг/элбасвир 50 мг 1 раз в сут., 11 дней	10 мг однократно	Увеличение в 2,3 раза
Глекапревир 400 мг/пибрентасвир 120 мг 1 раз в сут., 7 дней	5 мг 1 раз в сут., 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
Кампатиниб 400 мг 2 раза в сут.	10 мг однократно	Увеличение в 2,1 раза

Клопидогрел 300 мг (нагрузочная доза), затем 75 мг через 24 ч	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Фостаматиниб 100 мг 2 раза в сутки	20 мг однократно	Увеличение в 2 раза
Тафамидис 61 мг 2 раза в сут. в течение первых двух дней, затем 1 раз в сут с третьего по девятый дни	10 мг однократно	Увеличение в 1,97 раза
Фебуксостат 120 мг 1 раз в сут.	10 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Увеличение в 1,9 раза
Увеличение AUC розувастатина менее чем в 2 раза		
Элтромбопаг 75 мг 1 раз в сут., 5 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 однократно	Увеличение в 1,4 раза ²
Эзетимиб 10 мг 1 раз в сут., 14 дней	10 мг 1 раз в сутки, 14 дней	Увеличение в 1,2 раза ²
Снижение AUC розувастатина		
Эритромицин 500 мг 4 раза в сут., 7 дней	80 мг однократно	Снижение на 20%
Байкалин 50 мг 3 раза в сут., 14 дней	20 мг однократно	Снижение на 47%
Отсутствие клинически значимого влияния на AUC розувастатина		
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
Рифампицин 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

¹ Данные, представленные в виде кратного изменения AUC, являются отношением значения этого показателя на фоне сопутствующей терапии к значению показателя при монотерапии розувастатином. Данные, представленные в виде %, являются разницей в % между показателем AUC на фоне сопутствующей терапии и значением показателя при монотерапии розувастатином.

² Было проведено несколько исследований лекарственного взаимодействия с розувастатином в разных дозах, а в таблице показаны наиболее значимые соотношения.

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 контрацептив/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

Дигоксин

Не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином.

Фузидовая кислота

Исследований по изучению взаимодействия розувастатина и фузидовой кислоты не проводилось. При одновременном применении препаратов фузидовой кислоты для системного применения и статинов может повышаться риск развития миопатии, включая рабдомиолиз. Механизм данного взаимодействия (фармакодинамический и/или фармакокинетический) пока не изучен. Сообщалось о развитии рабдомиолиза (включая несколько летальных случаев) у пациентов, применявших данную комбинацию.

При необходимости системной терапии фузидиовой кислотой терапию розувастатином следует прекратить на период приема фузидовой кислоты.

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.

Амлодипин

Сообщалось об обратимых биохимических изменениях в головках сперматозоидов у некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов. Клинических данных о возможном влиянии амлодипина на фертильность недостаточно. В одном исследовании на крысах было выявлено нежелательное влияние на репродуктивную функцию у самцов (см. раздел 5.3).

Розувастатин

В исследованиях на животных были получены ограниченные доказательства репродуктивной токсичности розувастатина (см. раздел 5.3).

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

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

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Амлодипин	Лизиноприл	Розувастатин
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>	-

	Гемолитическая анемия	-	<i>Очень редко</i>	-
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергические реакции	<i>Очень редко</i>	-	-
	Аутоиммунные нарушения	-	<i>Очень редко</i>	-
	Реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек	-	-	<i>Редко</i>
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 ² , 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	-	<i>Редко</i>	-

	расстройства			
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>
	Миастения гравис	-	-	<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>	-	-
	Глазная миастения	-	-	<i>Частота неизвестна</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	<i>Нечасто</i>	-	-

	фибрилляцию предсердий)			
	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</i>

				<i>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 пищеварения	-	<i>Нечасто</i>	-
	Интестинальный ангионевротический отек	-	<i>Очень редко</i>	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит	<i>Очень редко</i>	-	<i>Очень редко</i>
	Гепатит печечно-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 холеста-зом	<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	-	<i>Редко</i>	-

	отек лица, рук и ног, губ, языка, голосовой щели и/или гортани			
	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>
	Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)	-	-	<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	-		<i>Частота</i>

	сухожилий, в ряде случаев осложненные разрывом			<i>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>Очень 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

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037 г. Минск, пер. Товарищеский 2а

Отдел фармаконадзора

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000 г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: pdic@dari.kz

Интернет-сайт: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044 г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800-26-26

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Интернет-сайт: <http://www.dlsmi.kg>

4.9. Передозировка

Данные о передозировке препарата Эквамер отсутствуют.

Амлодипин

Данные о преднамеренной передозировке у человека ограничены.

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). Редко сообщалось о развитии некардиогенного отека легких как следствие передозировки амлодипина, который может проявляться с отсроченным началом (через 24–48 часов после приема) и требовать искусственной вентиляции легких. Факторами, способствующими

развитию некардиогенного отека легких, могут быть ранние реанимационные мероприятия (включая перегрузку жидкостью) для поддержания перфузии и сердечного выброса.

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: гиполипидемические средства; гиполипидемические средства, комбинации; гиполипидемические средства в комбинации с другими средствами.

Код АТХ: C10BX07

Эквимер – комбинированный гипотензивный и гиполипидемический препарат. В состав препарата Эквимер входят три действующих вещества – амлодипин, лизиноприл и розувастатин. Механизм действия препарата Эквимер 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

Абсорбция

Амлодипин

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.

Лизиноприл

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%.

Розувастатин

$C_{\max}$ розувастатина в плазме крови достигается приблизительно через 5 часов после приема

внутри. Абсолютная биодоступность составляет примерно 20%.

Распределение

Амлодипин

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.

Лизиноприл

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.

Розувастатин

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

Биотрансформация

Амлодипин

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

Лизиноприл

Лизиноприл не подвергается биотрансформации в организме.

Розувастатин

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

Амлодипин

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 неизмененном 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.

Лизиноприл

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

Розувастатин

Около 90% дозы выводится в неизмененном 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 (нелинейность)

Розувастатин

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

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

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 м² 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.

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 (СК_в 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

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).

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.

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.

ХСН

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

Лица пожилого возраста

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.

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

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.

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.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинических исследований комбинации лизиноприл, амлодипин и розувастатин не проводилось.

Амлодипин

Репродуктивная токсикология

Исследования по изучению влияния амлодипина на репродуктивную функцию на крысах и мышах продемонстрировали задержку наступления даты родов, увеличение продолжительности родов и снижение выживаемости потомства при использовании препарата в дозах, приблизительно в 50 раз превышающих максимальную рекомендуемую дозу для человека из расчета в мг/кг.

Снижение фертильности

Влияния на репродуктивную функцию у крыс, получавших амлодипин (самцы — в течение 64 дней, самки — в течение 14 дней перед спариванием) в дозах до 10 мг/кг/сут (в 8 раз* выше максимальной рекомендованной дозы для человека, которая составляет 10 мг из расчета в мг/м²), выявлено не было. В другом исследовании на крысах, в котором самцы получали амлодипина безилат в течение 30 дней в дозе, сопоставимой с клинической дозой из расчета в мг/кг, было обнаружено снижение уровней фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме крови, а также снижение плотности спермы, количества зрелых сперматид и клеток Сертоли.

Канцерогенез и мутагенез

У крыс и мышей, получавших амлодипин с пищей в течение 2 лет в концентрациях, обеспечивавших уровни дозирования по 0,5, 1,25, и 2,5 мг/кг/сут, признаков канцерогенности препарата выявлено не было. Наивысшая доза (у мышей — соответствовавшая максимальной дозе, рекомендованной для применения в клинической практике у человека 10 мг из расчета в мг/м², а у крыс — в 2 раза* превышавшая такую дозу, рекомендованную для применения в клинической практике) была близка к максимально переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

В исследованиях мутагенеза лекарственный препарат не оказывал мутагенного действия ни на генном, ни на хромосомном уровнях.

* Согласно расчетам для пациента с массой тела 50 кг.

Лизиноприл

На основании доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, генотоксичности и канцерогенного потенциала, особый вред для человека не выявлен.

Ингибиторы АПФ оказывают негативное влияние на позднее внутриутробное развитие, может привести как к гибели плода, так и к врожденным порокам развития, в частности, костей черепа. Также сообщалось о фетотоксическом действии, задержке внутриутробного развития и незаращении артериального протока. Считается, что данные пороки развития частично связаны с прямым действием ингибиторов АПФ на ренин-ангиотензиновую систему плода и частично с ишемией, вызванной артериальной гипотензией у матери и снижением фетоплацентарного кровотока, и, соответственно уменьшением поступления количества кислорода/питательных веществ к плоду.

Розувастатин

На основании данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, генотоксичности и канцерогенного потенциала, особый вред для человека не выявлен. Специфические тесты с целью оценки влияния на рецепторы hERG (ген специфических калиевых каналов сердца) не проводились. Наблюдались следующие нежелательные реакции, не отмеченные в клинических исследованиях, но наблюдавшиеся у животных при уровнях воздействия, аналогичных уровням воздействия в клинических условиях: в исследованиях токсичности при многократном введении гистопатологические изменения в печени, вероятно, обусловленные фармакологическим действием розувастатина, наблюдались у мышей, крыс и, в меньшей степени, с влиянием на желчный пузырь, у собак, но не у обезьян. Кроме того, при более высоких дозах у обезьян и собак наблюдалась тестикулярная токсичность. Репродуктивная токсичность была очевидна у крыс: уменьшение размера помета, веса помета и выживаемости детенышей наблюдалось при дозах, токсичных для самок, когда системная экспозиция в несколько раз превышала уровень терапевтической экспозиции.

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).

Эквaмер, 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).

Эквaмер, 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).

Эквaмер, 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 °C 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. Особые требования отсутствуют.

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

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

Телефон: +7 495 987-15-55

Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Беларусь

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

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

Телефон, факс: +375 17 272-64-87

Телефон, факс: +375 17 215-25-21

Электронная почта: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Республика Казахстан

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Казахстан

Адрес: 050008 г. Алматы, ул. Толе Би 187

Телефон: +7 7272 58-26-22

Электронная почта: info@richter.kz; 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

Электронная почта: drugsafety.ky@gedeonrichter.eu

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация – ЛП-№(001991)-(РГ-RU)

Республика Беларусь – ЛП-№001991-ГП-BY

Кыргызская Республика – ЛП-№(001991)-ГП-KG

Республика Казахстан – ЛП-№001991-ГП-KZ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации:

Российская Федерация – 17.03.2023

Республика Беларусь – 24.08.2023

Кыргызская Республика – 29.01.2024

Республика Казахстан – 31.05.2024

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>.