

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля»
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

От «___» _____ 20__ г.

№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Экватор®

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, 10 мг/5 мг

Фармакотерапевтическая группа

Сердечно-сосудистая система. Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы в комбинации с другими препаратами. Ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы и блокаторы кальциевых каналов. Лизиноприл и амлодипин.

Код АТХ С09ВВ03

Показания к применению

Лечение эссенциальной артериальной гипертензии у взрослых.

На препарат Экватор могут быть переведены взрослые пациенты с адекватным контролем артериального давления на фоне комбинированной терапии лизиноприлом и амлодипином в аналогичных дозах

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

Связанные с лизиноприлом:

- Гиперчувствительность к лизиноприлу или к любому другому ингибитору АКФ.
- Ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим

- лечением ингибиторами АКФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
 - 2-й и 3-й триместры беременности (см. раздел «*Специальные предупреждения*»).
 - Одновременный прием препарата Экватор с препаратами алискирена противопоказан у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²) (см. раздел «*Взаимодействия с другими лекарственными препаратами*»).
 - Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека (см. также разделы «*Специальные предупреждения*» и «*Взаимодействия с другими лекарственными препаратами*»).

Связанные с амлодипином:

- Гиперчувствительность к амлодипину или к любому другому производному дигидропиридина.
- Выраженная артериальная гипотензия.
- Шок (в том числе кардиогенный шок).
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (тяжелая степень аортального стеноза).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

Связанные с препаратом Экватор:

Все указанные выше противопоказания, связанные с применением отдельных компонентов, также относятся к комбинированному препарату Экватор.

- Гиперчувствительность к действующим веществам или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «*Состав лекарственного препарата*».
- Возраст до 18 лет.
- Период грудного вскармливания.

Необходимые меры предосторожности при применении

Если у Вас имеется какое-либо из состояний/заболеваний, указанных ниже, необходимо проконсультироваться с лечащим врачом до начала приема препарата:

Аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, артериальная гипотензия, цереброваскулярные заболевания (в том числе недостаточность мозгового кровообращения), ишемическая болезнь сердца, коронарная недостаточность, ХСН неишемического генеза ФК III–IV, острый инфаркт миокарда (а также в

течение 1 месяца после острого инфаркта миокарда), стенокардия Принцметала, синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия или брадикардия), тяжелые аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка, склеродермия), прием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия и заменителей соли на основе калия, миелосупрессия, сахарный диабет, гиперкалиемия, гипонатриемия, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз почечной артерии у пациентов с единственной почкой, состояние после трансплантации почек, почечная недостаточность, азотемия, гемодиализ с использованием мембран с высокой проницаемостью, первичный альдостеронизм, диета с ограничением соли, состояния, связанные со снижением объема циркулирующей крови (в том числе рвота и диарея), пожилой возраст, печеночная недостаточность, одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента СYP3A4, одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, или антагонистами рецепторов к ангиотензину II (повышенный риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и почечной недостаточности при двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)), применение у пациентов негроидной расы.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Лизиноприл

Гипотензивные препараты

При применении лизиноприла совместно с другими гипотензивными препаратами (например, нитроглицерином и другими нитратами или другими сосудорасширяющими средствами) возможно резкое снижение артериального давления (аддитивный эффект).

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада РААС при совместном применении с ингибиторами АКФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II или алискиреном связана с повышенным риском таких нежелательных явлений, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), в сравнении с использованием только одного препарата, блокирующего РААС (см. разделы «Противопоказания» и «Специальные предупреждения»).

Препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АКФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы) (см. раздел «Специальные предупреждения»).

При одновременном применении ингибиторов АКФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано.

Ингибиторы АКФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил.

Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АКФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АКФ (см. разделы «Противопоказания» и «Специальные предупреждения»).

Тканевые активаторы плазминогена

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

Одновременный прием ингибиторов АКФ с ингибиторами мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) (например, темсиролимуc, сиролимус, эверолимус) или вилдаглиптином может привести к увеличению риска развития ангионевротического отека (см. раздел «Специальные предупреждения»).

Диуретики

Одновременный прием диуретических средств с лизиноприлом, как правило, оказывает дополнительное гипотензивное действие.

При назначении лизиноприла пациентам, которые уже принимают диуретики и особенно которым недавно назначены диуретики, возможно чрезмерное снижение артериального давления. Риск развития симптоматической гипотензии может быть снижен при прекращении приема диуретиков до начала лечения лизиноприлом (см. разделы «Специальные предупреждения» и «Рекомендации по применению»).

Калийсодержащие пищевые добавки, калийсберегающие диуретики, калийсодержащие заменители соли и другие препараты, которые могут увеличивать содержание калия в сыворотке крови

Несмотря на то, что содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормальных значений, у некоторых пациентов, получающих лизиноприл, может наблюдаться гиперкалиемия. Одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, триамтерен или амилорид), калийсодержащих пищевых добавок или калийсодержащих заменителей соли может приводить к значимому увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с почечной недостаточностью. При одновременном приеме лизиноприла с другими препаратами, увеличивающими содержание калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) следует соблюдать осторожность (поскольку известно, что триметоприм действует подобно калийсберегающему диуретику амилориду). Таким образом, одновременный прием лизиноприла с перечисленными выше препаратами не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения препараты следует применять с осторожностью и с периодическим

мониторингом содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Специальные предупреждения»).

Циклоспорин

Одновременное применение ингибиторов АКФ и циклоспорина может привести к гиперкалиемии. Рекомендуется мониторинг содержания калия в сыворотке крови.

Гепарин

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

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

Препараты лития

При одновременном применении ингибиторов АКФ и препаратов лития сообщалось об обратимом повышении концентраций лития в сыворотке крови и появлении токсических эффектов. Одновременный прием тиазидных диуретиков может увеличивать риск развития токсических эффектов лития и усиливать уже повышенный риск токсичности лития на фоне применения ингибиторов АКФ. Одновременное применение лизиноприла и препаратов лития не рекомендуется, но в случае доказанной необходимости применения данной комбинации, следует тщательно контролировать содержание лития в сыворотке крови (см. раздел «Специальные предупреждения»).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥ 3 г/сут

При одновременном применении ингибиторов АКФ и нестероидных противовоспалительных препаратов (например, ацетилсалициловая кислота в качестве противовоспалительного препарата, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП) возможно ослабление антигипертензивного эффекта. Одновременный прием ингибиторов АКФ и НПВП может повышать риск нарушения функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность, и повышать содержание калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с исходно сниженной функцией почек. Данные эффекты обычно обратимы. Эта комбинация должна назначаться с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать достаточный объем жидкости. Кроме того, следует рассмотреть необходимость контроля функции почек после назначения комбинированной терапии и проводить его периодически в дальнейшем.

Препараты золота

Нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации, включая гиперемию, тошноту, головокружение и артериальную гипотензию, которая может быть очень выраженной) после введения инъекционного препарата,

содержащего золото (например, натрия ауротиомалата), регистрировались чаще у пациентов, получающих лечение ингибиторами АКФ.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/средства для общей анестезии

Одновременное применение некоторых средств для общей анестезии, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АКФ может приводить к дальнейшему снижению артериального давления (см. раздел «*Специальные предупреждения*»).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут уменьшать антигипертензивный эффект ингибиторов АКФ.

Гипогликемические препараты

Эпидемиологические исследования показали, что одновременный прием ингибиторов АКФ и гипогликемических препаратов (инсулины, гипогликемические препараты для приема внутрь) может усиливать гипогликемический эффект с риском развития гипогликемии. Развитие данного явления наиболее вероятно в течение первых недель лечения комбинацией препаратов, а также у пациентов с почечной недостаточностью.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики, бета-адреноблокаторы, нитраты

Лизиноприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками, бета-адреноблокаторами и/или нитратами.

Амлодипин

Влияние других лекарственных препаратов на амлодипин

Ингибиторы изофермента СYP3A4

Одновременное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты азольной группы, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к существенному увеличению концентрации амлодипина и соответственно риска развития артериальной гипотензии. Клинические проявления указанных фармакокинетических изменений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В связи с этим может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы препарата.

Кларитромицин – ингибитор изофермента СYP3A4. Применение кларитромицина у пациентов, получающих амлодипин, увеличивает риск развития артериальной гипотензии. Пациенты, принимающие кларитромицин одновременно с амлодипином, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Индукторы изофермента СYP3A4

При одновременном применении известных индукторов изофермента CYP3A4 концентрация амлодипина в крови может изменяться. По этой причине следует как контролировать артериальное давление, так и корректировать дозу препарата во время и после одновременного применения, особенно с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, препаратами Зверобоя продырявленного).

Прием амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов может повышаться биодоступность и, вследствие этого, усиливаться гипотензивный эффект.

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 блокаторов «медленных» кальциевых каналов, в том числе амлодипина, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

Влияние амлодипина на другие лекарственные препараты

Антигипертензивный эффект амлодипина усиливает соответствующие эффекты других лекарственных препаратов, обладающих антигипертензивными свойствами.

Такролимус

При одновременном применении такролимуса и амлодипина концентрация такролимуса в плазме крови увеличивается, однако механизм данного фармакокинетического взаимодействия полностью неизвестен. 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.

Ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR)

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, эверолимус, темсиролимус, являются субстратами изофермента CYP3A4. Амлодипин — слабый ингибитор изофермента CYP3A4. Амлодипин при одновременном приеме с ингибиторами mTOR может увеличивать концентрацию ингибиторов mTOR в крови.

Циклоспорин

Клинических исследований взаимодействия циклоспорина и амлодипина у здоровых добровольцев или иных групп пациентов, за исключением пациентов после трансплантации почки (где наблюдалось увеличение остаточной концентрации циклоспорина в среднем от 0 % до 40 %), не проводилось. Следует рассмотреть возможность проведения мониторинга концентрации циклоспорина у пациентов после трансплантации почки, принимающих амлодипин, а в случае необходимости – снизить дозу

циклоспорина.

Симвастатин

Многократный 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.

В клинических исследованиях взаимодействия амлодипин не оказывал влияния на фармакокинетические параметры аторвастатина, дигоксина или варфарина.

Специальные предупреждения

Все приведенные ниже предупреждения, связанные с применением отдельных компонентов, также относятся к комбинированному препарату Экватор.

Связанные с лизиноприлом

Симптоматическая артериальная гипотензия

Симптоматическая гипотензия редко возникает у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией на фоне применения лизиноприла артериальная гипотензия с большей вероятностью возникнет на фоне гиповолемии, например, при применении диуретиков, ограничения поваренной соли в диете, при проведении диализа, диарее или рвоте, или наличии выраженной ренин-зависимой гипертензии (см. разделы «Противопоказания» и «Описание нежелательных реакций»). У пациентов с сердечной недостаточностью, независимо от наличия сопутствующей почечной недостаточности, наблюдалось развитие симптоматической гипотензии. Наиболее вероятно развитие симптоматической гипотензии у пациентов с более тяжелой сердечной недостаточностью, при которой используются более высокие дозы «петлевых» диуретиков, гипонатриемией или функциональной почечной недостаточностью. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической гипотензии необходим тщательный контроль состояния при начале терапии или коррекции дозы. То же самое относится к пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, у которых слишком выраженное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

При возникновении артериальной гипотензии следует придать пациенту горизонтальное положение, при необходимости, рекомендовано внутривенное вливание 0,9% раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия, как правило, не является противопоказанием для дальнейшего лечения препаратом; дальнейшее лечение обычно проходит без осложнений после восстановления артериального давления в результате коррекции гиповолемии.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или сниженным артериальным давлением возможно дополнительное снижение системного артериального давления при применении лизиноприла. Данный эффект ожидаем и не является поводом для прекращения лечения. Если гипотензия приводит к клиническим проявлениям, то может быть показано снижение дозы или прекращение приема лизиноприла.

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда

В случае развития острого инфаркта миокарда противопоказано назначать лизиноприл пациентам, у которых применение вазодилататоров может серьезно ухудшить состояние гемодинамики (например, если систолическое артериальное давление составляет 100 мм рт. ст. или ниже, или в случае кардиогенного шока). В течение первых 3 дней после инфаркта миокарда необходимо снизить дозу, если систолическое артериальное давление составляет 120 мм рт. ст. или ниже. Поддерживающие дозы следует снизить до 5 мг или временно до 2,5 мг, если систолическое артериальное давление составляет 100 мм рт. ст. или ниже. При устойчивой артериальной гипотензии (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. в течение более 1 ч), следует отменить лизиноприл.

Стеноз аортального и митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и при применении других ингибиторов АКФ, лизиноприл следует с осторожностью применять у пациентов со стенозом митрального клапана и обструкцией выходного тракта левого желудочка, например, при стенозе аортального клапана или гипертрофической кардиомиопатии.

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек (КК <80 мл/мин), начальная доза лизиноприла должна подбираться в зависимости от КК, а затем от клинического ответа пациента на терапию. Рутинный контроль содержания калия и концентрации креатинина в сыворотке крови являются частью стандартной медицинской практики ведения таких пациентов.

У пациентов с сердечной недостаточностью, артериальная гипотензия после назначения ингибиторов АКФ может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. Сообщалось о развитии острой почечной недостаточности, обычно обратимой, в такой ситуации.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, получавших ингибиторы АКФ, отмечено повышение мочевины крови и креатинина в сыворотке крови, обычно обратимое после отмены терапии. Такой эффект с большей вероятностью наблюдается у пациентов с почечной недостаточностью. При наличии сопутствующей реноваскулярной гипертензии повышается риск тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение следует начинать под тщательным медицинским наблюдением, используя низкие дозы, и осторожно титруя дозу. Так как диуретики могут усугублять данное состояние, в течение первых недель

терапии лизиноприлом их следует отменить и контролировать функцию почек.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, у которых отсутствуют какие-либо сопутствующие сосудистые заболевания почек, отмечалось повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно незначительное и кратковременное, особенно при одновременном применении лизиноприла и диуретика. Такой эффект с большей вероятностью наблюдается у пациентов с почечной недостаточностью. Может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика и/или лизиноприла.

Не следует начинать лечение лизиноприлом при остром инфаркте миокарда у пациентов с нарушением функции почек, определяемым как концентрация креатинина в сыворотке более 177 мкмоль/л и/или протеинурия превышает 500 мг/24 ч. В случае возникшего во время лечения нарушения функции почек (концентрация креатинина в сыворотке выше 265 мкмоль/л или вдвое выше по сравнению с первоначальным уровнем), врач должен рассмотреть возможность отмены лизиноприла.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

В редких случаях при применении ингибиторов АКФ, включая лизиноприл, сообщалось о развитии ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. Отек может развиваться в любой момент лечения. В таком случае необходимо немедленно отменить лизиноприл, пациент должен получать соответствующее лечение и находиться под медицинским наблюдением в стационаре до полного разрешения симптоматики. Даже в случае появления отека только в области языка, без сопутствующего нарушения дыхательных функций, пациенту может потребоваться длительное наблюдение, так как лечения антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточно.

В очень редких случаях сообщалось о летальном исходе в связи с развитием ангионевротического отека гортани или языка. У пациентов с вовлечением языка, голосовой щели или гортани риск обструкции дыхательных путей выше, особенно при наличии хирургического вмешательства в области дыхательных путей в анамнезе. В таких случаях показана неотложная терапия, которая может включать введение адреналина и/или поддержание проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под строгим медицинским наблюдением до полного и устойчивого разрешения симптомов.

Ингибиторы АКФ чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов, принадлежащих к негроидной расе, чем у пациентов других рас.

Пациенты, у которых ранее отмечался ангионевротический отек, не связанный с лечением ингибиторами АКФ, могут быть подвержены большему риску развития ангионевротического отека при приеме ингибитора АКФ (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременный прием ингибиторов АКФ с препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), противопоказан в связи с увеличением риска развития ангионевротического отека. Прием первой дозы препарата, содержащего сакубитрил, должен быть не ранее 36 часов после последней дозы лизиноприла. Лечение лизиноприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы препарата, содержащего сакубитрил (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»).

Одновременный прием ингибиторов АКФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), а также с вилдаглиптином может увеличивать риск развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка, с дыхательной недостаточностью или без нее) (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»). У пациентов, принимающих ингибиторы АКФ, начинать лечение рацекадотрилом, ингибиторами mTOR, а также вилдаглиптином следует с осторожностью.

Анафилактикоидные реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе

Сообщается об анафилактикоидных реакциях у пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных диализных мембран с высокой проницаемостью (например, AN69) и одновременно получающих ингибитор АКФ. У таких пациентов следует обратить внимание на использование другого вида диализной мембраны или гипотензивного препарата другого класса.

Анафилактикоидные реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях возможно развитие опасных для жизни анафилактикоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АКФ, во время афереза ЛПНП с применением декстрана сульфата. Подобных реакций удавалось избежать, если перед каждым проведением афереза временно прекратить прием ингибитора АКФ.

Десенсибилизация

При десенсибилизации (например, яд насекомых), у пациентов, получающих ингибиторы АКФ, наблюдаются устойчивые анафилактикоидные реакции. У тех же пациентов удалось избежать появления таких реакций при временной приостановке терапии ингибиторами АКФ, однако они появились повторно при случайном приеме этих препаратов.

Печеночная недостаточность

В очень редких случаях на фоне терапии ингибиторами АКФ развивался синдром, который начинался с холестатической желтухи и прогрессировал до фульминантного некроза и (иногда) приводил к летальному исходу. Механизм развития данного синдрома не изучен. При появлении признаков желтухи или при значительном повышении активности

«печеночных» ферментов следует прекратить лечение лизиноприлом, пациенты должны находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз

У пациентов, получающих ингибиторы АКФ, сообщалось о развитии нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек без других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз исчезали после прекращения лечения ингибиторами АКФ. Лизиноприл следует применять с крайней осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, а также у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид или имеющих сочетание этих осложняющих факторов, особенно если также имеется нарушение функции почек. У некоторых таких пациентов развивались серьезные инфекции, которые в некоторых случаях не отвечали на интенсивную антибиотикотерапию. Если лизиноприл используется у таких пациентов, то рекомендован периодический контроль количества лейкоцитов; кроме того, пациентам следует объяснить необходимость сообщать о любых признаках инфекции.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Получены данные, что сопутствующее применение ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Двойная блокада РААС за счет комбинированного применения ингибиторов АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена по этой причине не рекомендована (см. раздел «*Взаимодействия с другими лекарственными препаратами*»).

Если двойная блокада абсолютно необходима, то такое лечение следует проводить под врачебным наблюдением при частом тщательном контроле функции почек, содержания электролитов и артериального давления. У пациентов с диабетической нефропатией не следует применять комбинированную терапию ингибиторами АКФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Раса

У пациентов негроидной расы ингибиторы АКФ чаще вызывают ангионевротический отек, чем у пациентов другой расовой принадлежности.

Как и в случае с другими ингибиторами АКФ, у пациентов негроидной расы лизиноприл может быть менее эффективен в отношении снижения артериального давления, чем у пациентов другой расовой принадлежности, что, вероятно, обусловлено более высокой частотой состояний с низким уровнем ренина у пациентов негроидной расы, страдающих артериальной гипертензией.

Кашель

Сообщается о возникновении кашля в период лечения ингибиторами АКФ. Кашель, как правило, сухой, устойчивый, и прекращался после отмены препарата. При дифференциальной диагностике кашля следует учитывать возможность кашля, индуцированного ингибиторами АКФ.

Хирургическое вмешательство/анестезия

У пациентов, которым проводится обширное оперативное вмешательство или во время общей анестезии препаратами, приводящими к артериальной гипотензии, лизиноприл может блокировать образование ангиотензина II после компенсаторного выброса ренина. Если развивается артериальная гипотензия, вероятно в результате приведенного выше механизма, можно провести коррекцию увеличением объема циркулирующей крови.

Гиперкалиемия

Ингибиторы АКФ могут вызывать повышение содержания калия в сыворотке крови, поскольку они блокируют высвобождение альдостерона. Как правило, данный эффект клинически незначим у пациентов с нормальной функцией почек. Тем не менее, у пациентов с нарушениями функции почек, сахарным диабетом 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, также известный под названием ко-тримоксазол, и, в особенности, антагонисты альдостерона или блокаторы ангиотензиновых рецепторов), может наблюдаться гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина должны применяться с осторожностью у пациентов, принимающих ингибиторы АКФ. В случае необходимости одновременного применения указанных выше препаратов следует проводить регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови и функции почек (см. раздел *«Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»*).

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические препараты внутрь или получающих инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АКФ следует осуществлять тщательный контроль гликемии (см. раздел *«Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»*).

Препараты лития

Как правило, не рекомендован одновременный прием препаратов лития и лизиноприла (см. раздел *«Взаимодействия с другими лекарственными препаратами»*).

Беременность

Не следует начинать лечение ингибиторами АКФ во время беременности. Если продолжение лечения ингибитором АКФ не признано необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с известным профилем безопасности применения во время беременности. При подтверждении беременности следует немедленно прекратить лечение ингибиторами АКФ и, при необходимости, назначить альтернативное лечение (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста следует соблюдать осторожность при повышении дозы (см. раздел «Рекомендации по применению»).

Связанные с амлодипином

Безопасность и эффективность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью амлодипин следует применять с осторожностью. В длительном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (класса III и IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, NYHA) в группе пациентов, получавших амлодипин, отек легких регистрировался чаще, чем в группе пациентов, получавших плацебо.

Блокаторы кальциевых каналов, в том числе амлодипин, следует с осторожностью назначать пациентам с застойной сердечной недостаточностью, поскольку они могут повышать риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью отмечаются удлинение периода полувыведения амлодипина и увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC), однако соответствующие рекомендации в отношении дозирования не разработаны. Поэтому применение амлодипина следует начинать с минимальной дозы в диапазоне дозирования; и начинать лечение, и повышать дозу следует с осторожностью. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью могут потребоваться медленное увеличение дозы и тщательное наблюдение.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста повышать дозу следует с осторожностью (см. раздел «Рекомендации по применению»).

Почечная недостаточность

У пациентов этой группы амлодипин можно назначать в обычных дозах. Изменения концентраций амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Амлодипин не выводится посредством диализа.

Связанные с препаратом Экватор

Вспомогательные вещества

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в каждой таблетке, то есть по сути не содержит натрия.

Во время беременности или лактации

Беременность

Применение препарата Экватор в первом триместре беременности не рекомендуется; применение препарата во втором и третьем триместрах беременности противопоказано.

Опыт применения лизиноприла и амлодипина у беременных женщин в адекватно контролируемых клинических исследованиях отсутствует. Однако применение обоих действующих веществ во время беременности не рекомендуется или противопоказано (информацию в отношении действующих веществ см. ниже).

При подтверждении беременности следует немедленно прекратить прием препарата Экватор и при необходимости начать альтернативное лечение.

Прием препарата Экватор не следует начинать во время беременности. Если продолжение лечения препаратом Экватор не признано необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с известным профилем безопасности применения во время беременности.

Лизиноприл

Применение ингибиторов АКФ не рекомендуется в первом триместре беременности.

Применение ингибиторов АКФ противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. раздел «Противопоказания»).

Эпидемиологические данные о риске тератогенности, связанном с приемом ингибиторов АКФ во время первого триместра беременности, не являются убедительными, однако, небольшое увеличение риска не может быть исключено. Если продолжение лечения ингибитором АКФ не признано необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с известным профилем безопасности применения в период беременности. При подтверждении беременности следует немедленно прекратить лечение ингибитором АКФ, и, при необходимости, начать альтернативное лечение. Известно, что применение у женщин ингибиторов АКФ во время второго и третьего триместров беременности индуцирует фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если ингибитор АКФ

применялся со второго триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое исследование функции почек и черепа. За новорожденными, матери которых принимали ингибиторы АКФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления артериальной гипотензии (см. раздел «Противопоказания»).

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина во время беременности не установлена.

В исследованиях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность при применении высоких доз.

Применение при беременности рекомендуется только при отсутствии более безопасного альтернативного лечения, а также в тех случаях, когда само заболевание связано с большим риском для матери и плода.

Кормление грудью

Информация о применении лизиноприла в период грудного вскармливания отсутствует. Амлодипин выделяется в грудное молоко. Количество амлодипина, полученного ребенком с молоком матери, оценивается с межквартильным размахом в 3–7 %, с максимумом в 15 %. Влияние амлодипина на ребенка не оценивалось.

Применение препарата Экватор в период грудного вскармливания не рекомендуется, предпочтительно использовать альтернативные препараты с установленным профилем безопасности, особенно при грудном вскармливании новорожденного или недоношенного ребенка.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Лизиноприл

При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать возможное развитие головокружения или усталости.

Амлодипин

Амлодипин может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Если при приеме амлодипина пациенты испытывают головокружение, головную боль, усталость или тошноту, это может повлиять на быстроту реакции. Следует соблюдать осторожность, особенно в начале приема препарата.

С учетом приведенной выше информации препарат Экватор может оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (особенно в начале лечения препаратом).

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Рекомендуемая доза – одна таблетка в сутки.

Максимальная суточная доза – одна таблетка. Как правило, комбинированные препараты с фиксированными дозами не подходят для начальной терапии.

Препарат Экватор показан только тем пациентам, для которых подобраны оптимальные поддерживающие дозы лизиноприла и амлодипина составляют 10 мг и 5 мг.

При необходимости коррекции дозы можно рассмотреть целесообразность подбора дозы отдельных компонентов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста препарат Экватор следует применять с осторожностью. В клинических исследованиях не выявлены связанные с возрастом изменения эффективности или профиля безопасности амлодипина и лизиноприла. Для определения оптимальной поддерживающей дозы необходимо определять режим дозирования в индивидуальном порядке, применяя отдельно лизиноприл и амлодипин.

Почечная недостаточность

Для определения оптимальной начальной дозы и поддерживающей дозы у пациентов с почечной недостаточностью подбор доз следует проводить в индивидуальном порядке, используя отдельные компоненты препарата – лизиноприл и амлодипин.

Во время терапии препаратом Экватор следует контролировать функцию почек, содержание калия и натрия в сыворотке крови. В случае ухудшения функции почек следует прекратить прием препарата Экватор и заменить его отдельными компонентами, подобранными должным образом. Амлодипин не выводится посредством диализа.

Печеночная недостаточность

Рекомендации относительно применения у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью не разработаны, поэтому подбор доз у таких пациентов следует осуществлять с осторожностью, и следует начинать с минимальной дозы в диапазоне дозирования (см. раздел «*Специальные предупреждения*»). Для определения оптимальной начальной дозы и поддерживающей дозы у пациентов с печеночной недостаточностью необходимо титровать дозы и определить режим дозирования в индивидуальном порядке, применяя отдельно лизиноприл и амлодипин.

Фармакокинетика амлодипина при тяжелой печеночной недостаточности не изучена. Применение амлодипина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью следует начинать с самой низкой дозы и медленно титровать дозу.

Дети (<18 лет)

Безопасность и эффективность препарата Экватор у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Метод и путь введения

Для приема внутрь.

Поскольку прием пищи не влияет на всасывание, препарат Экватор, можно принимать независимо от приема пищи, т.е. до, во время или после еды.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: чрезмерная периферическая вазодилатация с выраженной артериальной гипотензией, острая сосудистая недостаточность, нарушения электролитного баланса, почечная недостаточность гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, тревога и кашель. 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: рекомендуется проведение симптоматического лечения (размещение пациента лежа на спине, мониторинг, и, при необходимости, поддержание функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, артериального давления, объема циркулирующей крови и электролитного баланса, а также контроль за концентрацией креатинина в сыворотке крови). В случае выраженной артериальной гипотензии необходимо обеспечить возвышенное положение нижних конечностей; если введение жидкости не привело к достаточному результату, может потребоваться поддерживающая терапия с введением периферических вазопрессоров, при условии отсутствия противопоказаний к их применению. При наличии соответствующей возможности можно также рассмотреть целесообразность инфузионного введения ангиотензина II. Внутривенное введение кальция глюконата может оказать положительное влияние на обратное развитие эффектов, вызванных блокадой кальциевых каналов.

Лизиноприл можно удалить из системного кровотока путем проведения гемодиализа. Применение высокопроточных полиакрилонитриловых мембран во время диализа не рекомендуется.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

При появлении сомнений относительно способа применения препарата посоветуйтесь с лечащим врачом.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Частота нежелательных реакций у пациентов, получавших оба действующих вещества одновременно, не превышала соответствующую частоту у пациентов, получавших одно из действующих веществ. Нежелательные реакции не отличались от таковых, ранее зарегистрированных при приеме амлодипина и/или лизиноприла. Нежелательные реакции обычно были легкими, кратковременными и редко приводили к прекращению лечения. Наиболее частые нежелательные реакции при приеме комбинированного препарата включали головную боль (8%), кашель (5%), и головокружение (3%).

Лизиноприл

Часто (может развиваться у 1 из 10 пациентов):

головокружение, головная боль, ортостатические эффекты (включая артериальную гипотензию), кашель, диарея, рвота, нарушение функции почек.

Нечасто (может развиваться у 1 из 100 пациентов):

изменение настроения, нарушения сна, галлюцинации, парестезия, вертиго, дисгевзия (нарушения вкуса), инфаркт миокарда вероятно вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «*Специальные предупреждения*»), ощущение учащенного сердцебиения, тахикардия, острое нарушение мозгового кровообращения, вероятно вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «*Специальные предупреждения*»), синдром Рейно, ринит, тошнота, боль в животе, нарушение пищеварения, сыпь, кожный зуд, импотенция, повышенная утомляемость, астения, повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, повышение активности «печеночных» ферментов, гиперкалиемия.

Редко (может развиваться у 1 из 1000 пациентов):

синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАГ), спутанность сознания, паросмия (нарушение обоняния), сухость во рту, крапивница, выпадение волос, псориаз, гиперчувствительность/ангионевротический отек: отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел «*Специальные предупреждения*»), уремия, острая почечная недостаточность, гинекомастия, снижение гематокрита, снижение гемоглобина, гипербилирубинемия, гипонатриемия.

Очень редко (может развиваться у 1 из 10000 пациентов):

угнетение костномозгового кроветворения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз (см. раздел «*Специальные предупреждения*»), гемолитическая анемия, лимфаденопатия,

аутоиммунные нарушения, гипогликемия, бронхоспазм, синусит, аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония, панкреатит, интестинальный ангионевротический отек, гепатит печёночно-клеточный или холестатический, желтуха, печеночная недостаточность (см. раздел «*Специальные предупреждения*»), гипергидроз, пузырьчатка, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, псевдолимфома кожи*, олигурия/анурия.

Частота неизвестна (не может быть определена на основании имеющихся данных): анафилактическая/анафилактоидная реакция, депрессия, обморок.

* 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.

Амлодипин

Очень часто (может развиться более чем у 1 из 10 пациентов):

Периферические отеки.

Часто (может развиться у 1 из 10 пациентов):

сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения), нарушения зрения (в том числе диплопия), ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, одышка, боль в животе, тошнота, диспепсия, изменение ритма дефекации (диарея и запор), отек лодыжек, мышечные судороги, повышенная утомляемость, астения.

Нечасто (может развиться у 1 из 100 пациентов):

бессонница, колебания настроения (в том числе беспокойство), депрессия, обморок, тремор, дисгевзия, гипестезия, парестезия, шум в ушах, аритмии (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий), артериальная гипотензия, кашель, ринит, рвота, сухость во рту, алоpecia, кожная сыпь, экзантема, пурпура, изменение цвета кожи, гипергидроз, кожный зуд, артралгия, миалгия, боль в спине, крапивница, расстройство мочеиспускания, никтурия, увеличение частоты мочеиспускания, импотенция, гинекомастия, боль в грудной клетке, боль, недомогание, увеличение массы тела, снижение массы тела.

Редко (может развиться у 1 из 1000 пациентов):

спутанность сознания.

Очень редко (может развиться у 1 из 10000 пациентов):

тромбоцитопения, лейкопения, аллергические реакции, гипергликемия, гипертонус, периферическая нейропатия, инфаркт миокарда, васкулит, панкреатит, гастрит, гиперплазия десен, гепатит, желтуха, повышение активности «печеночных» ферментов**, мультиформная эритема, ангионевротический отек, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона, отек Квинке, фотосенсибилизация.

Частота неизвестна (не может быть определена на основании имеющихся данных):

экстрапирамидные нарушения, токсический эпидермальный некролиз.

*** Чаще всего соответствует холестазу.*

Дети

Данные по безопасности, полученные в клинических исследованиях, свидетельствуют о том, что лизиноприл, в целом, хорошо переносился у детей с артериальной гипертензией, и что профиль безопасности в этой возрастной группе сравним с таковым у взрослых пациентов.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов:

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

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активные вещества: лизиноприла 10 мг (в виде лизиноприла дигидрата 10,88 мг), амлодипина 5 мг (в виде амлодипина бесилата 6,94 мг),

вспомогательные вещества: магния стеарат, натрия крахмала гликолят (тип А), целлюлоза микрокристаллическая тип 101, целлюлоза микрокристаллическая тип 12,

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы, с плоской поверхностью, белого или почти белого цвета, с фаской, с риской на одной стороне и гравировкой «А + L» на другой стороне, диаметром (8 ± 0.1) мм.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 1, 3 или 6 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в картонную коробку.

Срок хранения

4 года.

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке, в защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Сведения о производителе

ОАО «Гедеон Рихтер»

Венгрия, Н-1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

Тел: +361-431-4000, +361-431-4782, +361-431-4985

Факс: +361-431-5944

E-mail: drugsafety@richter.hu

Держатель регистрационного удостоверения

ОАО «Гедеон Рихтер»

Венгрия, Н-1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

Тел: +361-431-4000, +361-431-4782, +361-431-4985

Факс: +361-431-5944

E-mail: drugsafety@richter.hu

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК, г. Алматы, ул. Толе Би 187

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

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

Электронный адрес: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz (фармаконадзор)