

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Экватор таблетки, 10 мг/5 мг

Экватор таблетки, 20 мг/10 мг

Экватор таблетки, 20 мг/5 мг

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит:

Экватор таблетки, 10 мг/5 мг

Каждая таблетка содержит 10 мг лизиноприла (в форме лизиноприла дигидрата 10,88 мг), и 5 мг амлодипина (в форме амлодипина безилата 6,94 мг).

Экватор таблетки, 20 мг/5 мг

Каждая таблетка содержит 20 мг лизиноприла (в форме лизиноприла дигидрата 21,76 мг), и 10 мг амлодипина (в форме амлодипина безилата 6,94 мг).

Экватор таблетки, 20 мг/10 мг

Каждая таблетка содержит 20 мг лизиноприла (в форме лизиноприла дигидрата 21,76 мг), и 5 мг амлодипина (в форме амлодипина безилата 13,88 мг).

Вспомогательные вещества с известным эффектом: натрий.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Экватор таблетки, 10 мг/5 мг

Белые или почти белые круглые плоские таблетки с фаской, с риской на одной стороне и с гравировкой «A+L» – на другой. Диаметр: 8 мм ± 0,1 мм.

Риска предназначена исключительно для упрощения разламывания таблетки и облегчения проглатывания, а не для деления таблетки на равные дозы.

Экватор таблетки, 20 мг/5 мг

Белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые таблетки с гравировкой “CF2” на одной стороне, другая сторона без гравировки.

Экватор таблетки, 20 мг/10 мг

Белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые (R: 13 мм) таблетки с гравировкой CF3 на одной стороне, другая сторона без гравировки. Диаметр: 11 ± 0,1 мм.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показания к применению

Лечение эссенциальной артериальной гипертензии у взрослых.

Препарат Экватор показан в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов с адекватным контролем артериального давления на фоне одновременного приёма лизиноприла и амлодипина в указанных дозах.

4.2 Способ применения и дозы

Дозы

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 подобранные оптимальные поддерживающие дозы лизиноприла и амлодипина составляют 10 мг и 5 мг в случае с препаратом Экватор таблетки 10 мг/5 мг, 20 мг и 10 мг – в случае с препаратом Экватор таблетки 20 мг/10 мг, а также 20 мг и 5 мг в случае с препаратом Экватор таблетки 20 мг/5 мг, соответственно.

При необходимости коррекции дозы можно рассмотреть целесообразность подбора дозы с отдельными компонентами.

Особые группы пациентов

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 доз у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью не разработаны, поэтому подбор доз таким пациентам следует осуществлять с осторожностью, и начинать следует с минимальной дозы в диапазоне дозирования (см. разделы 4.4 и 5.2). Для определения оптимальной начальной дозы и поддерживающей дозы у пациентов с печеночной недостаточностью подбор доз следует проводить в индивидуальном порядке, используя свободную комбинацию лизиноприла и амлодипина.

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.

Пациенты детского возраста (<18 лет)

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

Пациенты пожилого возраста (> 65 лет)

У пациентов пожилого возраста препарат следует применять с осторожностью.

В клинических исследованиях изменения профиля эффективности или безопасности амлодипина или лизиноприла в зависимости от возраста не выявлено. Для определения оптимальной поддерживающей дозы у пациентов пожилого возраста подбор доз следует проводить в индивидуальном порядке, используя свободную комбинацию лизиноприла и амлодипина.

Способ применения

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.

4.3 Противопоказания

Связанные с лизиноприлом:

- Повышенная чувствительность к лизиноприлу или к любому другому ингибитору ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).
- Ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим лечением ингибиторами АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- 2-й и 3-й триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Одновременный прием препарата Экватор с препаратами алискирена противопоказан у

пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).

- Одновременный прием с сакубитрилом/валсартаном. Не следует начинать прием препарата Экватор ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. также разделы 4.4 и 4.5).

Связанные с амлодипином:

- Повышенная чувствительность 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.

- Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Связанные с лизиноприлом

Симптоматическая артериальная гипотензия

Симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией, получающих лизиноприл, артериальная гипотензия наиболее вероятна, если у пациента снижен объем циркулирующей крови, например, вследствие приема диуретиков, диеты с ограничением поваренной соли, диализа, диареи или рвоты или тяжелой ренинзависимой артериальной гипертензии (см. разделы 4.5 и 4.8). У пациентов с сердечной недостаточностью, сопровождающейся или не сопровождающейся почечной недостаточностью, наблюдалась симптоматическая артериальная гипотензия. Данное явление наиболее вероятно у пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточности и является результатом приема более высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемии или функциональной почечной недостаточности. Следует проводить тщательный мониторинг состояния пациентов, находящихся в группе повышенного риска развития симптоматической артериальной гипотензии, в начале лечения и при коррекции дозы. Те же рекомендации относятся и к пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной болезнью, у которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или острому нарушению мозгового кровообращения.

В случае развития артериальной гипотензии пациента следует уложить на спину и, при необходимости, провести внутривенную инфузию физиологического раствора. Кратковременная гипотензивная реакция не является противопоказанием к последующему применению лизиноприла, который обычно можно применять сразу после восстановления артериального давления после увеличения объема циркулирующей крови.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью, с нормальным или пониженным артериальным давлением, может наблюдаться дополнительное снижение системного артериального давления при применении лизиноприла. Данный эффект является ожидаемым и обычно не требует прекращения лечения. Если артериальная гипотензия становится клинически выраженной, может потребоваться снижение дозы или прекращение применения лизиноприла.

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда

Лечение лизиноприлом не следует начинать у пациентов с острым инфарктом миокарда, подверженных риску дальнейшего серьезного ухудшения гемодинамики после лечения вазодилататорами. Это пациенты с систолическим артериальным давлением 100 мм. рт. ст. или ниже или с кардиогенным шоком. В течение первых 3 дней после инфаркта миокарда дозу следует уменьшить, если систолическое артериальное давление составляет 120 мм. рт. ст. или ниже. Поддерживающие дозы следует уменьшить до 5 мг или, временно, до 2,5 мг, если систолическое артериальное давление составляет 100 мм. рт. ст. или ниже. В случае сохранения артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление менее 90 мм. рт. ст. сохраняется более 1 часа) лизиноприл следует отменить.

Стеноз аортального и митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и в случае других ингибиторов АПФ, лизиноприл следует назначать с осторожностью пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выносящего тракта левого желудочка, такой как аортальный стеноз или гипертрофическая кардиомиопатия.

Почечная недостаточность

В случае почечной недостаточности (клиренс креатинина <80 мл/мин) начальную дозу лизиноприла следует подбирать в зависимости от клиренса креатинина у пациента, а затем в зависимости от реакции пациента на лечение. Плановый контроль содержания калия и концентрации креатинина являются частью стандартной медицинской практики лечения таких пациентов.

У пациентов с сердечной недостаточностью артериальная гипотензия после начала лечения ингибиторами АПФ может приводить к дальнейшему ухудшению функции почек. В таких случаях сообщалось об острой почечной недостаточности, как правило, обратимой.

У некоторых пациентов с двухсторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки, которые получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, наблюдалось увеличение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, как правило, обратимое при прекращении лечения. Это особенно вероятно у пациентов с почечной недостаточностью. В случае сопутствующей вазоренальной артериальной гипертензии существует повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение следует начинать под тщательным медицинским наблюдением с низких доз и осторожно увеличивать дозу. Поскольку лечение диуретиками может способствовать развитию указанных выше состояний, их применение следует прекратить, при этом функцию почек следует контролировать в течение первых недель терапии лизиноприлом.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без выраженной предшествующей вазоренальной гипертензии отмечалось увеличение концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, обычно незначительное и транзиторное, особенно в тех случаях, когда лизиноприл применялся одновременно с диуретиком. Это особенно вероятно у пациентов с предшествующей почечной недостаточностью. Может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика и/или лизиноприла.

При остром инфаркте миокарда лечение лизиноприлом не следует начинать у пациентов с признаками почечной недостаточности, а именно, концентрацией креатинина в сыворотке крови выше 177 мкмоль/л и/или протеинурией, превышающей 500 мг/сут. В случае развития нарушения функции почек во время лечения лизиноприлом (концентрация креатинина в сыворотке крови выше 265 мкмоль/л или в два раза выше соответствующего значения до начала лечения) врач должен рассмотреть целесообразность отмены лизиноприла.

Повышенная чувствительность, ангионевротический отек

Сообщалось о редких случаях ангионевротического отека лица, рук и ног, губ, языка, голосовой щели и/или гортани у пациентов, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, включая лизиноприл. Ангионевротический отек может возникнуть в любой момент во время лечения. В таких случаях следует немедленно отменить лизиноприл, назначить соответствующее лечение, обеспечить медицинское наблюдение, чтобы убедиться в разрешении всех симптомов до выписки пациента. Даже в случаях отека языка, не

сопровождающегося дыхательной недостаточностью, пациентам может потребоваться длительное наблюдение, поскольку лечения антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточно.

Очень редко сообщалось о летальных исходах вследствие ангионевротического отека, связанного с отеком гортани или отеком языка. У пациентов с поражением языка, голосовой щели и гортани может возникать обструкция дыхательных путей, особенно у пациентов, ранее перенесших операцию на дыхательных путях. В таких случаях следует сразу же оказать неотложную медицинскую помощь. Она может включать введение адреналина и/или поддержание свободной проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным наблюдением врача до полного и стабильного исчезновения симптомов.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы чаще, чем у пациентов другой расовой принадлежности.

Пациенты, у которых ранее отмечался ангионевротический отек, не связанный с лечением ингибиторами АПФ, могут быть подвержены большему риску развития ангионевротического отека при приеме ингибитора АПФ (см. раздел 4.3).

Одновременный прием ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказан в связи с увеличением риска развития ангионевротического отека. Прием первой дозы сакубитрила/валсартана должен быть не ранее 36 часов после последней дозы лизиноприла. Лечение лизиноприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы 4.3 и 4.5).

Одновременный прием ингибиторов АПФ 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 4.5). У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, начинать лечение рацекадотрилом, ингибиторами mTOR, а также вилдаглиптином следует с осторожностью.

Анафилактикоидные реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе

Сообщалось об анафилактикоидных реакциях у пациентов, находящихся на диализе с применением высокопроточных диализных мембран с высокой проницаемостью (например, AN 69) и одновременно получавших ингибитор АПФ. У таких пациентов следует рассмотреть целесообразность применения другого типа диализной мембраны или гипотензивного препарата другого класса.

Анафилактикоидные реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях у пациентов, получавших ингибиторы АПФ во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с декстрана сульфатом, возникали жизнеугрожающие анафилактикоидные реакции. Такие реакции предотвращали путем временной отмены ингибитора АПФ перед каждой процедурой афереза.

Десенсибилизация

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизации ядом перепончатокрылых (например, *Hymenoptera venom*), возникают стойкие анафилактикоидные реакции. У таких пациентов анафилактикоидные реакции предупреждались посредством временной отмены ингибиторов АПФ и развивались вновь после случайного приема данного лекарственного средства.

Печеночная недостаточность

В очень редких случаях прием ингибиторов АПФ сопровождался синдромом, который начинался с холестатической желтухи, прогрессировал до фульминантного некроза и (иногда) приводил к летальному исходу. Механизм развития данного синдрома неясен. Пациентам, у которых на фоне приема лизиноприла развивается желтуха или значительно повышается активность «печеночных» ферментов, следует прекратить прием лизиноприла и находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз

Сообщалось о нейтропении/агранулоцитозе, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получавших

ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек без других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз являются обратимыми и исчезают после отмены ингибитора АПФ.

Лизиноприл следует назначать с особой осторожностью пациентам с системными заболеваниями соединительной ткани, при лечении иммунодепрессантами, при лечении аллопуринолом или прокаинамидом, или при сочетании этих отягощающих факторов, особенно при наличии предшествующего нарушения функции почек. У некоторых из этих пациентов развились серьезные инфекционные заболевания, которые иногда не поддавались интенсивной антибиотикотерапии. Периодически во время лечения лизиноприлом рекомендуется проводить лабораторные исследования (анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы) у таких пациентов, а также предупредить их о необходимости сообщать врачу о появлении первых признаков инфекционного заболевания.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Доказано, что одновременный прием ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Таким образом, двойная блокада РААС посредством одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендована (см. разделы 4.5 и 5.1).

В случае крайней необходимости двойной блокады РААС прием препаратов должен осуществляться только под наблюдением специалиста при мониторинге функции почек, содержания электролитов в крови и артериального давления.

Одновременный прием ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II противопоказан у пациентов с диабетической нефропатией.

Раса

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

Как и в случае с другими ингибиторами АПФ, 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 содержанием ренина у пациентов негроидной расы, страдающих артериальной гипертензией.

Кашель

Сообщалось о кашле при применении ингибиторов АПФ. Кашель обычно является непродуктивным, персистирующим и исчезает после отмены препарата. Кашель, индуцированный приемом ингибиторов АПФ, следует учитывать при дифференциальном диагнозе кашля.

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, в результате приведенного выше механизма, можно провести коррекцию увеличением объема циркулирующей крови.

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ 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 2 типа или пациентов, принимающих калийсодержащие пищевые добавки, 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 ко-тримаксазол, также известный под названием триметоприм/сульфаметоксазол, и, в особенности, антагонисты альдостерона или блокаторы

ангиотензиновых рецепторов), может наблюдаться гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецептора ангиотензина должны применяться с осторожностью у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. В случае необходимости одновременного применения указанных выше препаратов следует проводить регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови и функции почек (см. раздел 4.5).

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические препараты внутрь или получающих инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ следует осуществлять тщательный контроль гликемии (см. раздел 4.5).

Препараты лития

Как правило, не рекомендуется комбинация препаратов лития и лизиноприла (см. раздел 4.5).

Беременность

Терапию ингибиторами АПФ не следует начинать во время беременности. Если продолжение лечения ингибитором АПФ признано необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные гипотензивные препараты с известным профилем безопасности применения во время беременности. При подтверждении беременности следует немедленно прекратить лечение ингибитором АПФ и, при необходимости, начать альтернативное лечение (см. разделы 4.3 и 4.6).

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 плацебоконтролируемом 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 (см. раздел 5.1).

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 в будущем.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью отмечаются удлинение периода полувыведения амлодипина и повышение величины 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. разделы 4.2 и 5.2).

Почечная недостаточность

Таким пациентам 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

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, то есть, можно сказать, что «препарат не содержит натрия».

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами и иные формы взаимодействия

Взаимодействия, связанные с лизиноприлом

Гипотензивные препараты

Одновременный прием лизиноприла с другими гипотензивными препаратами (например, нитроглицерином и другими нитратами или другими сосудорасширяющими средствами) может привести к резкому падению артериального давления.

Данные, полученные в рамках клинического исследования, показывают, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) посредством одновременного приема ингибиторов АПФ, блокаторов рецептора ангиотензина II или алискирена связана с повышенной частотой нежелательных явлений, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность) по сравнению с частотой нежелательных явлений при применении одного препарата, действующего на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Препараты, которые могут повышать риск развития ангионевротического отека

Одновременный прием ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказан в связи с увеличением риска развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4).

Одновременный прием ингибиторов АПФ с ингибиторами мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус), ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, рацекадотрилом), тканевым активатором плазминогена или вилдаглиптином может привести к увеличению риска развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Диуретики

При добавлении диуретика к терапии лизиноприлом антигипертензивный эффект обычно усиливается. У пациентов, получающих диуретики, и особенно у тех, кому лечение диуретиками было недавно назначено, при добавлении к терапии лизиноприла изредка может наблюдаться чрезмерное снижение артериального давления. Возможность симптоматической артериальной гипотензии при приеме лизиноприла можно свести к минимуму путем отмены диуретика до начала лечения лизиноприлом (см. разделы 4.4 и 4.2).

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 4.4).

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

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

Если лизиноприл применяется одновременно с калийсберегающим диуретиком,

гипокалиемия, обусловленная приемом диуретика, может уменьшиться.

Препараты лития

При одновременном приеме препаратов лития и ингибиторов АПФ отмечалось обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и токсичность. Одновременный прием тиазидных диуретиков может увеличивать риск развития токсичности лития и усиливать уже повышенную токсичность лития на фоне применения ингибиторов АПФ. Одновременное применение лизиноприла и препаратов лития не рекомендуется, но в случае доказанной необходимости применения данной комбинации следует тщательно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе ацетилсалициловая кислота ≥ 3 г/сут

При одновременном приеме ингибиторов АПФ с нестероидными противовоспалительными препаратами (например, ацетилсалициловой кислотой в противовоспалительных дозах, ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных НПВП) может наблюдаться снижение антигипертензивного эффекта. Одновременный прием ингибиторов АПФ и НПВП может увеличить риск развития ухудшения функции почек, в том числе острой печеночной недостаточности, а также риск повышения содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с имеющимся нарушением функции почек. Такие эффекты обычно являются обратимыми. Препараты данных групп следует применять в комбинации с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Пациенты должны потреблять достаточное количество жидкости, а после начала одновременного приема препаратов данных групп и периодически в дальнейшем особое внимание следует уделить мониторингу функции почек.

Препараты золота

Нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации, включая гиперемию, тошноту, головокружение и артериальную гипотензию, которые могут быть очень тяжелыми) после введения инъекционного препарата, содержащего золото (например, натрия ауротиомалата), регистрировались чаще у пациентов, получающих лечение ингибиторами АПФ.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/анестетики

Одновременный прием некоторых анестезирующих средств, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может приводить к дальнейшему снижению артериального давления (см. раздел 4.4).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Противодиабетические препараты

Эпидемиологические исследования показали, что одновременный прием ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулины, противодиабетические 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.

Взаимодействия, связанные с амлодипином

Влияние других лекарственных препаратов на амлодипин

Ингибиторы изофермента СУР3А4

Одновременный прием амлодипина с мощными или умеренными ингибиторами изофермента СУР3А4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды,

такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может вызывать значительное увеличение концентрации амлодипина, что приводит к увеличению риска развития артериальной гипотензии. Клиническая картина таких вариаций фармакокинетических показателей может быть более выраженной у пожилых людей. В связи с этим рекомендуется тщательное медицинское наблюдение, также может потребоваться коррекция дозы.

Кларитромицин — ингибитор изофермента CYP3A4. Прием кларитромицина пациентами, получающими амлодипин, увеличивает риск развития артериальной гипотензии. Пациенты, принимающие кларитромицин одновременно с амлодипином, нуждаются в тщательном наблюдении.

Индукторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении известных индукторов изофермента CYP3A4 концентрация амлодипина в крови может изменяться. В связи с этим, во время и после сочетанного приема данных препаратов, особенно при приеме мощных индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, *Hypericum perforatum*), следует контролировать артериальное давление и, в случае необходимости, корректировать дозу препаратов.

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

Дантролен (инфузия)

После приема верапамила и внутривенного введения дантролена у животных наблюдались фибрилляция желудочков с летальным исходом и сердечно-сосудистая недостаточность, наряду с гиперкалиемией. Из-за риска гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, у пациентов, предрасположенных к злокачественной гипертермии и получающих лечение по поводу 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. Во избежание токсического действия такролимуса применение такролимуса у пациентов, принимающих амлодипин, требует контроля концентрации такролимуса в крови и коррекции дозы такролимуса в случае 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 с пересаженной почкой (где наблюдалось увеличение остаточной концентрации циклоспорина в среднем от 0 % до 40 %), не проводилось. Следует рассмотреть возможность проведения мониторинга концентрации циклоспорина у пациентов с пересаженной почкой, принимающих амлодипин, а в случае необходимости — снизить дозу циклоспорина.

Симвастатин

Одновременный многократный прием амлодипина 10 мг и симвастатина 80 мг приводил к увеличению концентрации симвастатина на 77% по сравнению с соответствующей концентрацией при монотерапии симвастатином. Дозу симвастатина у пациентов, принимающих амлодипин, следует ограничить 20 мг в сутки.

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

4.6 Фертильность, беременность и период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Экватор во время первого триместра беременности не рекомендуется; данный препарат противопоказан во время второго и третьего триместров беременности.

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 (см. раздел 4.4).

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

Применение лизиноприла

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется во время первого триместра беременности (см. раздел 4.4).

Применение ингибиторов АПФ противопоказано во время второго и третьего триместров беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные о риске тератогенности, связанном с приемом ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности, не являются убедительными, однако, небольшое увеличение риска не может быть исключено. Если продолжение лечения ингибитором АПФ не считается жизненно 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 ингибитором АПФ, и, при необходимости, начать альтернативное лечение.

Известно, что применение ингибиторов АПФ у женщин во время второго и третьего триместров беременности провоцирует фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3). Если ингибитор АПФ применялся со второго триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое исследование почек и черепа. За младенцами, матери которых принимали ингибиторы АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления артериальной гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Применение амлодипина

Безопасность применения амлодипина у беременных женщин не установлена.

В исследованиях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность при применении высоких доз (см. раздел 5.3).

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.

Грудное вскармливание

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.

Применять препарат Экватор не рекомендуется, и предпочтительно использовать альтернативные препараты с установленным профилем безопасности, особенно при грудном вскармливании новорожденного или недоношенного ребенка.

Фертильность

Данные адекватно контролируемых клинических исследований о влиянии лизиноприла и амлодипина на фертильность отсутствуют.

Применение амлодипина

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).

4.7 Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Связанное с лизиноприлом

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

Связанное с амлодипином

Амлодипин может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения, если при приеме амлодипина пациенты испытывают головокружение, головную боль, усталость или тошноту. Может нарушаться способность к реагированию.

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

4.8 Нежелательные эффекты

Во время контролируемого клинического исследования (n=195) 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%).

Частота определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания степени серьезности.

Сообщалось о следующих нежелательных лекарственных реакциях (НЛР) во время лечения отдельно лизиноприлом и амлодипином:

Класс системы органов	Частота	НЛР для лизиноприла	НЛР для амлодипина
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Снижение содержания гемоглобина, снижение гематокрита	
	Очень редко	Угнетение костномозгового кроветворения, агранулоцитоз (см. раздел 4.4), лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, анемия, лимфаденопатия	Тромбоцитопения, лейкопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко	Аутоиммунное заболевание	Аллергические реакции
	Частота неизвестна	Анафилактическая / анафилактоидная реакция	
Нарушения со стороны эндокринной системы	Редко	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень редко	Гипогликемия	Гипергликемия
Нарушения психики	Нечасто	Изменения настроения, нарушения сна, галлюцинации	Бессонница, изменения настроения (в том числе беспокойство), депрессия
	Редко	Спутанность сознания	Спутанность сознания
	Частота неизвестна	Симптомы депрессии	
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, головная боль	Сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения)
	Нечасто	Вертиго, парестезия, извращение вкуса	Обморок, тремор, извращение вкуса, гипестезия, парестезия
	Редко	Нарушения обоняния	
	Очень редко		Гипертонус, периферическая нейропатия
	Частота неизвестна	Обморок	Экстрапирамидное расстройство
Нарушения со стороны органа зрения	Часто		Нарушения зрения (в том числе диплопия)
Нарушения со стороны органа слуха и	Нечасто		Шум в ушах

Класс системы органов	Частота	НЛР для лизиноприла	НЛР для амлодипина
лабиринтные нарушения			
Нарушения со стороны сердца	Часто		Ощущение сердцебиения
	Нечасто	Инфаркт миокарда, вероятно, на фоне чрезмерного снижения артериального давления у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4), тахикардия, ощущение сердцебиения	Аритмии (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий)
	Очень редко		Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Ортостатические явления (в том числе артериальная гипотензия)	«Приливы»
	Нечасто	Острое нарушение мозгового кровообращения, вероятно, на фоне чрезмерного снижения артериального давления у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4), синдром Рейно	Артериальная гипотензия
	Очень редко		Васкулит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Кашель	Одышка
	Нечасто	Ринит	Кашель, ринит
	Очень редко	Бронхоспазм, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония, синусит	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Диарея, рвота	Боли в животе, тошнота, диспепсия, изменение ритма дефекации (диарея и запор)
	Нечасто	Боль в животе, тошнота, нарушение пищеварения	Рвота, сухость во рту
	Редко	Сухость во рту	
	Очень редко	Панкреатит, ангионевротический отек кишечника	Панкреатит, гастрит, гиперплазия десен
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Гепатит – печеночноклеточный или холестатический. Желтуха и печеночная недостаточность (см.	Гепатит, желтуха, повышение активности «печеночных» ферментов**

Класс системы органов	Частота	НЛР для лизиноприла	НЛР для амлодипина
		раздел 4.4)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Кожная сыпь, кожный зуд	Алопеция, кожная сыпь, экзантема, пурпура, изменение цвета кожи, гипергидроз, кожный зуд, крапивница
	Редко	Псориаз, крапивница, алопеция, повышенная чувствительность/ ангионевротический отек: ангионевротический отек лица, рук и ног, губ, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел 4.4)	
	Очень редко	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, многоформная эритема, вульгарная пузырчатка, повышенное потоотделение, доброкачественный лимфаденоз кожи*	Многоформная эритема, ангионевротический отек, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона, отек Квинке, фотосенсибилизация
	Частота неизвестна		Токсический эпидермальный некролиз
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто		Отек лодыжек, мышечные судороги
	Нечасто		Артралгия, миалгия, боль в спине
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Нарушение функции почек	
	Нечасто		Расстройство мочеиспускания, никтурия, увеличение частоты мочеиспускания
	Редко	Острая почечная недостаточность, уремия	
	Очень редко	Олигурия/анурия	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Нечасто	Импотенция	Импотенция, гинекомастия
	Редко	Гинекомастия	

Класс системы органов	Частота	НЛР для лизиноприла	НЛР для амлодипина
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто		Отеки
	Часто		Повышенная утомляемость, астения
	Нечасто	Повышенная утомляемость, астения	Боль в грудной клетке, боль, недомогание,
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия, повышение активности «печеночных» ферментов	Увеличение массы тела, снижение массы тела
	Редко	Гипербилирубинемия, гипонатриемия	

* 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.

** Чаще всего соответствует холестазу.

Данные о безопасности, полученные в клинических исследованиях, свидетельствуют, что лизиноприл, как правило, хорошо переносится пациентами детского возраста с артериальной гипертензией и что профиль безопасности лизиноприла у данной возрастной группы пациентов сопоставим с профилем безопасности лизиноприла у взрослых пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Очень важно собирать информацию о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения пользы и риска лекарственного препарата. Работников здравоохранения просят сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях через национальную систему отчетности.

4.9 Передозировка

Нет данных о передозировке препарата Экватор у человека.

Передозировка лизиноприла

Данные о передозировке у человека ограничены. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать в себя артериальную гипотензию, циркуляторный шок, нарушения электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, ощущение сердцебиения, брадикардию, головокружение, тревогу и кашель.

При передозировке рекомендуется внутривенное введение физиологического раствора. В случае развития артериальной гипотензии следует уложить пациента на спину с приподнятыми ногами. При наличии соответствующей возможности можно также рассмотреть целесообразность инфузионного введения ангиотензина II и/или внутривенного введения катехоламинов.

В случае если прием препарата произошел недавно, необходимо провести меры для выведения лизиноприла (например, вызвать рвоту, промыть желудок, ввести сорбенты и натрия сульфат). Лизиноприл можно удалить из системного кровотока путем проведения гемодиализа (см. раздел 4.4). При развитии брадикардии, устойчивой к медикаментозной терапии, показана постановка искусственного водителя ритма. Необходим постоянный контроль основных показателей жизнедеятельности, содержания электролитов и концентрации креатинина в сыворотке крови.

Передозировка амлодипина

Данные о преднамеренной передозировке у человека ограничены.

Симптомы

По имеющимся данным, передозировка может привести к избыточной периферической вазодилатации с возможной рефлекторной тахикардией. Также сообщалось о выраженной и, вероятно, длительной артериальной гипотензии, вплоть до шока с летальным исходом.

Лечение

При клинически значимой артериальной гипотензии в результате передозировки амлодипина необходимо проводить активные мероприятия по поддержанию работы сердечно-сосудистой системы, включая частый контроль показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, обеспечить возвышенное положение нижних конечностей и контролировать объем циркулирующей крови и диуреза.

Может потребоваться введение вазопрессоров для восстановления сосудистого тонуса и артериального давления, при условии отсутствия противопоказаний к их применению. Внутривенное введение кальция глюконата может оказать положительное влияние на обратное развитие эффектов, вызванных блокадой кальциевых каналов.

В некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка. В исследованиях с участием здоровых добровольцев прием активированного угля в интервале до 2 часов после приема 10 мг амлодипина снижал скорость всасывания амлодипина.

Поскольку амлодипин в значительной степени связывается с белками плазмы крови, диализ неэффективен.

Передозировка препарата Экватор может привести к избыточной периферической вазодилатации с выраженной артериальной гипотензией, острой сосудистой недостаточности, нарушениям электролитного баланса, почечной недостаточности, гипервентиляции, тахикардии, ощущению сердцебиения, брадикардии, головокружению, тревоге и кашлю. 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 концентрации 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов, лизиноприл и амлодипин.

Код АТХ: С09ВВ03

Экватор является комбинированным препаратом, содержащим фиксированные дозы лизиноприла и амлодипина в качестве действующих веществ.

Лизиноприл

Механизм действия

Лизиноприл представляет собой ингибитор фермента пептидилдипептидазы. Он ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который катализирует превращение ангиотензина I в сосудосуживающий пептид, ангиотензин II. Ангиотензин II также стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников. Ингибирование АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II, в результате чего снижается сосудосуживающая активность и уменьшается секреция альдостерона. Последнее может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Фармакодинамика

Поскольку считается, что в основе механизма, посредством которого лизиноприл снижает артериальное давление, лежит, прежде всего, угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, лизиноприл снижает артериальное давление даже у пациентов с артериальной гипертензией с низким содержанием ренина. АПФ идентичен кининазе II, ферменту, который разрушает брадикинин. Играют ли повышенные концентрации брадикинина, мощного сосудорасширяющего пептида, роль в терапевтических эффектах лизиноприла, еще предстоит выяснить.

Клиническая эффективность и безопасность

Влияние лизиноприла на заболеваемость и смертность при сердечной недостаточности было изучено путем сравнения высокой дозы лизиноприла (32,5 мг или 35 мг один раз в сутки) с низкой дозой (2,5 мг или 5 мг один раз в сутки). В исследовании принимали участие 3164 пациента, медиана периода последующего наблюдения составила 46 месяцев (для выживших пациентов). Высокая доза лизиноприла обеспечивала снижение риска на 12% по комбинированной конечной точке: общая смертность и госпитализация по всем причинам ($p = 0,002$) и снижение риска общей смертности и госпитализации по поводу сердечно-сосудистого заболевания на 8% ($p = 0,036$) по сравнению с низкой дозой. Наблюдалось снижение риска общей смертности (8%; $p = 0,128$) и смертности от сердечно-сосудистого заболевания (10%; $p = 0,073$). В ретроспективном анализе количество госпитализаций по причине сердечной недостаточности снизилось на 24% ($p=0,002$) у пациентов, получавших высокие дозы лизиноприла, по сравнению с пациентами, получавшими низкие дозы.

В отношении купирования симптомов у пациентов, получавших высокие и низкие дозы лизиноприла, различий не наблюдалось.

Результаты исследования показали, что общие профили нежелательных явлений у пациентов, получавших высокие или низкие дозы лизиноприла, являются схожими как по характеру, так и по количественным показателям. Прогнозируемые нежелательные явления, возникшие в результате ингибирования АПФ, такие как артериальная гипотензия или нарушение функции почек, хорошо поддавались коррекции и редко приводили к отмене терапии. Кашель реже встречался у пациентов, получавших высокие дозы лизиноприла, чем у пациентов, получавших низкие дозы.

В исследовании GISSI-3 использовался 2x2 факториальный дизайн для сравнения эффектов лизиноприла и нитроглицерина, которые применялись отдельно или в комбинации в течение 6 недель, относительно контрольной группы. В исследовании, в котором участвовали 19 394 пациента, получавших лечение в течение 24 часов после острого инфаркта миокарда, лизиноприл обеспечивал статистически значимое снижение риска смерти на 11% по сравнению с контролем ($2p=0,03$). Снижение риска при приеме нитроглицерина не являлось статистически значимым, однако комбинация лизиноприла и нитроглицерина приводила к статистически значимому снижению риска смерти на 17% по сравнению с контролем ($2p=0,02$). В подгруппах пациентов пожилого возраста (>70 лет) и женщин, заранее выделенных как пациенты, подверженные высокому риску смерти, значительное преимущество наблюдалось в отношении комбинированной конечной точки: смертности и функции миокарда. Комбинированная конечная точка для всех пациентов, а также подгрупп, подверженных высокому риску, через 6 месяцев также значительно улучшалась у пациентов, получавших лизиноприл или лизиноприл

в сочетании с нитроглицерином в течение 6 недель, что указывало на профилактическое действие лизиноприла. Как при применении любой сосудорасширяющей терапии, при лечении лизиноприлом отмечалась повышенная частота развития артериальной гипотензии и нарушения функции почек, однако данные явления не сопровождалось пропорциональным увеличением смертности.

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании, в котором сравнивали лизиноприл с блокатором кальциевых каналов у 335 пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с начальной нефропатией, характеризующейся микроальбуминурией, прием 10 – 20 мг лизиноприла один раз в сутки в течение 12 месяцев снижал систолическое/диастолическое артериальное давление на 13/10 мм рт.ст., а экскрецию альбумина с мочой на 40 %. По сравнению с блокатором кальциевых каналов, который вызвал такое же снижение артериального давления, у пациентов, получавших лизиноприл, было выявлено значительно большее снижение экскреции альбумина с мочой, что свидетельствует о том, что АПФ-ингибирующее действие лизиноприла, в дополнение к антигипертензивному эффекту, также уменьшало микроальбуминурию прямым воздействием на ткани почек.

Лечение лизиноприлом не влияет на контроль гликемии, что подтверждается отсутствием значительного влияния на содержание гликозилированного гемоглобина (HbA1c).

Препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС)

В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) изучалась комбинация ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II.

В исследовании ONTARGET были включены пациенты с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями или сахарным диабетом 2 типа, сопровождающимся признаками поражения органов-мишеней.

В исследовании VA NEPHRON-D участвовали пациенты с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Эти исследования не показали значимого положительного эффекта в отношении почечных и/или сердечно-сосудистых исходов и смертности и, в то же время, выявили повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией указанными препаратами.

На основании подобия фармакодинамики эти результаты также применимы в отношении других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Таким образом, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны одновременно применяться у пациентов с диабетической нефропатией.

В исследовании ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) изучалось преимущество добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с хроническими заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием того и другого. Исследование было прекращено досрочно в связи с повышенным риском нежелательных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт встречались чаще в группе, получавшей алискирен, чем в группе плацебо. Нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, представляющие особый интерес (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и почечная недостаточность), также чаще встречались в группе, получавшей алискирен, по сравнению с группой плацебо.

Пациенты детского возраста

В клиническом исследовании с участием 115 детей с артериальной гипертензией в возрасте 6-16 лет пациенты массой тела менее 50 кг получали 0,625 мг, 2,5 мг или 20 мг лизиноприла один раз в сутки, а пациенты массой тела 50 кг и более получали 1,25 мг, 5 мг или 40 мг лизиноприла один раз в сутки. После 2-х недель лечения лизиноприлом (при приеме один раз в сутки) артериальное давление снижалось дозозависимым образом с устойчивым антигипертензивным эффектом, который проявлялся при дозах выше 1,25 мг.

Данный эффект был подтвержден в фазе «отмены», когда диастолическое артериальное

давление повысилось приблизительно на 9 мм рт.ст. больше у пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, чем у пациентов, которые были рандомизированы в группы средних и высоких доз лизиноприла. Дозозависимый антигипертензивный эффект лизиноприла был одинаковым в нескольких демографических подгруппах: распределение по возрасту, стадии Таннера, полу и расе.

Амлодипин

Амлодипин – это ингибитор входящего тока ионов кальция из группы дигидропиридина (блокатор медленных кальциевых каналов или антагонист ионов кальция), блокирует их поступление через мембраны в гладкомышечные клетки миокарда и сосудов.

Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм, благодаря которому амлодипин облегчает проявления стенокардии, неизвестен, однако амлодипин снижает общую ишемическую нагрузку посредством двух механизмов:

- Амлодипин расширяет периферические артериолы, уменьшая таким образом общее периферическое сопротивление (постнагрузку). Так как частота сердечных сокращений остается стабильной, это приводит к снижению потребления энергии миокардом и его потребности в кислороде.

- Механизм действия амлодипина также, вероятно, включает расширение основных коронарных артерий и артериол, как в участках с нормальным кровообращением, так и в зонах ишемии. Это приводит к увеличению поступления кислорода к миокарду у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).

Прием амлодипина один раз в сутки приводит к клинически значимому снижению артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией как в вертикальном, так и в горизонтальном положении в течение 24 часов. Вследствие медленного начала действия быстрый гипотензивный эффект не наступает.

Прием амлодипина один раз в сутки у пациентов со стенокардией увеличивает время выполнения физической нагрузки, задерживает развитие приступа стенокардии и депрессии сегмента ST (на 1 мм), снижает частоту приступов стенокардии и потребление таблеток нитроглицерина.

Амлодипин не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ или концентрацию липидов плазмы крови и может применяться при лечении пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Сердечная недостаточность

Результаты исследований гемодинамики и контролируемых клинических исследований с физической нагрузкой у пациентов с сердечной недостаточностью II-IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA показали, что амлодипин не приводит к клиническому ухудшению, о чем свидетельствуют результаты измерения переносимости физической нагрузки, фракции выброса левого желудочка и клинической симптоматики.

Результаты плацебоконтролируемого исследования (PRAISE) оценки воздействия препарата на пациентов с сердечной недостаточностью III-IV ФК по классификации NYHA, получавших дигоксин, диуретики и ингибиторы АПФ, показали, что амлодипин не приводит к увеличению риска смертности или комбинированной конечной точки: смертности и заболеваемости сердечной недостаточностью.

Результаты долгосрочного, плацебоконтролируемого исследования (PRAISE-2) по изучению воздействия амлодипина на пациентов с сердечной недостаточностью III и IV ФК по классификации NYHA без клинических симптомов или объективных признаков, указывающих на наличие исходной ишемической болезни сердца, получающих стабильные дозы ингибиторов АПФ, препаратов наперстянки и диуретиков, указывают на то, что амлодипин не влияет на

общие показатели смертности, обусловленные сердечно-сосудистыми заболеваниями. У данной группы пациентов чаще регистрировались случаи отека легких.

Исследование влияния гипотензивных и гиполипидемических препаратов на частоту сердечных приступов (ALLHAT)

С целью сравнения новых схем терапии: амлодипина 2,5-10 мг/сут (блокатора кальциевых каналов) или лизиноприла 10-40 мг/сут (ингибитора АПФ), в качестве терапии первой линии, и тиазидного диуретика хлорталидона 12,5-25 мг/сут при легкой и умеренной артериальной гипертензии было проведено рандомизированное, двойное слепое исследование заболеваемости и смертности под названием «Исследование влияния гипотензивных и гиполипидемических препаратов на частоту сердечных приступов» (ALLHAT).

В общей сложности 33 357 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 55 лет и старше были рандомизированы и находились под наблюдением в среднем 4,9 года. У пациентов отмечался, как минимум, один дополнительный фактор риска ИБС (ишемической болезни сердца), включая инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе (>6 месяцев до включения в исследование) или документально подтвержденное другое атеросклеротическое ССЗ (серечно-сосудистое заболевание) (всего 51,5%), сахарный диабет 2 типа (36,1%), ХС-ЛПВП <35 мг/дл (11,6%), гипертрофия левого желудочка, диагностированная на основании электрокардиографии или эхокардиографии (20,9%), курение на момент включения в исследование (21,9%).

Первичной конечной точкой являлся комплекс фатальной ИБС или нефатального инфаркта миокарда. Значимых различий в первичной конечной точке между лечением амлодипином и хлорталидоном не отмечалось: относительный риск (ОР) 0,98; 95% ДИ [0,90-1,07], $p=0,65$. Среди вторичных конечных точек частота сердечной недостаточности (компонент комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки) была значимо выше в группе, получавшей амлодипин, по сравнению с группой, получавшей хлорталидон (10,2 % по сравнению с 7,7 %, ОР 1,38, 95% ДИ [1,25–1,52], $p<0,001$). При этом не было значимых различий в общей смертности между лечением амлодипином и лечением хлорталидоном: ОР 0,96, 95% ДИ [0,89-1,02], $p=0,20$.

Пациенты детского возраста (6 лет и старше)

В исследовании с участием 268 детей в возрасте 6-17 лет, преимущественно с вторичной артериальной гипертензией, сравнение 2,5 мг и 5,0 мг амлодипина с плацебо показало, что обе дозы амлодипина снижали систолическое артериальное давление в значительно большей степени, чем плацебо. Различие между двумя дозами амлодипина не являлось статистически значимым.

Исследования долгосрочного влияния амлодипина на рост, половое созревание и общее развитие не проводились. Долгосрочная эффективность применения амлодипина у детей с целью снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин во взрослом возрасте также не установлена.

5.2 Фармакокинетика

Лизиноприл

Лизиноприл – не содержащий сульфгидрильной группы ингибитор АПФ, активный при приеме внутрь.

Всасывание

После приема внутрь максимальная концентрация лизиноприла в сыворотке крови наблюдается приблизительно через 7 часов, при этом отмечалась тенденция к незначительному увеличению времени достижения максимальной концентрации в сыворотке крови у пациентов с острым инфарктом миокарда. На основании данных о выведении с мочой средняя степень всасывания лизиноприла составляет приблизительно 25%, вариабельность у разных пациентов составляет от 6 до 60% в исследованном диапазоне доз (от 5 до 80 мг). У пациентов с сердечной

недостаточностью абсолютная биодоступность лизиноприла снижается примерно на 16%. Всасывание лизиноприла не зависит от приема пищи.

Распределение

Лизиноприл не связывается с белками сыворотки крови, за исключением циркулирующего ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Исследования на крысах показали, что лизиноприл практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Выведение

Лизиноприл не подвергается метаболизму и выводится с мочой в неизменном виде. При многократном применении лизиноприла эффективный период полувыведения составляет 12,6 часа. Клиренс лизиноприла у здоровых добровольцев составляет приблизительно 50 мл/мин. Снижение концентрации в сыворотке крови имеет пролонгированную терминальную фазу, что не способствует накоплению действующего вещества в организме. Данная терминальная фаза, вероятно, представляет собой насыщаемое связывание с АПФ и непропорциональна дозе.

Фармакокинетические характеристики у особых групп пациентов

Печеночная недостаточность

Нарушение функции печени у пациентов с циррозом печени приводит к снижению всасывания лизиноприла (приблизительно на 30% на основании данных о выведении с мочой), однако системная экспозиция увеличивается (приблизительно на 50%) по сравнению со здоровыми добровольцами из-за снижения клиренса.

Почечная недостаточность

Нарушение функции почек снижает выведение лизиноприла, который выводится через почки, но это снижение становится клинически значимым только тогда, когда скорость клубочковой фильтрации составляет менее 30 мл/мин. При легкой и умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина от 30 до 80 мл/мин), среднее значение AUC увеличивается только на 13%, в то время как при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина от 5 до 30 мл/мин) наблюдается увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза. Лизиноприл может быть выведен из организма посредством диализа. После 4 часов гемодиализа концентрация лизиноприла в плазме крови снижалась в среднем на 60%, а диализный клиренс составлял от 40 до 55 мл/мин.

Сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью концентрация лизиноприла в плазме крови была больше по сравнению со здоровыми добровольцами (увеличение AUC в среднем на 125%), но на основании данных о выведении с мочой, всасывание лизиноприла у них снижается примерно на 16% по сравнению со здоровыми добровольцами.

Пациенты детского возраста

Фармакокинетический профиль лизиноприла исследовали у 29 пациентов в возрасте от 6 до 16 лет, страдающих артериальной гипертензией, со скоростью клубочковой фильтрации более 30 мл/мин/1,73 м². После приема лизиноприла в дозе от 0,1 до 0,2 мг/кг максимальная равновесная концентрация лизиноприла в плазме крови достигалась в течение 6 часов, а степень всасывания, на основании данных о выведении с мочой, составляла приблизительно 28%. Эти значения аналогичны результатам, полученным ранее у взрослых. Значения AUC и C_{max} у детей в этом исследовании сопоставимы с теми, которые были получены для взрослых.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста наблюдаются более высокая концентрация лизиноприла в плазме крови и более высокие значения площади под фармакокинетической кривой (больше приблизительно на 60%) по сравнению с более молодыми пациентами.

Амлодипин

Всасывание, распределение и связывание с белками плазмы крови

После приема внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо всасывается, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6-12 часов после приема внутрь. Абсолютная биодоступность составляет от 64 до 80%. Объем распределения около 21 л/кг. Исследования *in vitro* показали, что приблизительно 97,5% циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы крови.

Приём пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Биотрансформация и выведение

Терминальный период полувыведения из плазмы крови составляет приблизительно 35-50 часов и соответствует приему препарата один раз в сутки. Амлодипин подвергается интенсивному метаболизму в печени с образованием неактивных метаболитов, при этом 10% исходного соединения и 60% метаболитов выводятся с мочой.

Фармакокинетические характеристики у особых групп пациентов

Печеночная недостаточность

Клинические данные о применении амлодипина у пациентов с печеночной недостаточностью очень ограничены. У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижен, что приводит к удлинению периода полувыведения и увеличению AUC приблизительно на 40-60%.

Пациенты пожилого возраста

Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови у пожилых и более молодых пациентов практически одинаковое. Наблюдается тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и периода полувыведения у пожилых пациентов. Увеличение AUC и периода полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью соответствовали ожиданиям для исследуемой возрастной группы.

Пациенты детского возраста

Было проведено исследование фармакокинетики с участием 74 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет, страдающих артериальной гипертензией (34 пациента в возрасте 6 - 12 лет и 28 пациентов в возрасте 13 - 17 лет), получавших от 1,25 до 20 мг амлодипина один или два раза в сутки. У детей 6 – 12 лет и у подростков 13 – 17 лет клиренс при приеме внутрь (CL/F) составил 22,5 и 27,4 л/час, соответственно, у мальчиков и 16,4 и 21,3 л/час, у девочек. Наблюдалась значительная индивидуальная вариабельность в концентрации амлодипина в плазме крови. Данные о применении амлодипина у детей в возрасте до 6 лет ограничены.

Комбинированный препарат с фиксированной дозой

Не описано фармакокинетических взаимодействий между действующими веществами препарата Экватор. Фармакокинетические показатели (AUC, C_{max}, t_{max}, период полувыведения) не отличались от таковых после приема действующих веществ по отдельности.

Прием пищи не влияет на всасывание препарата Экватор в ЖКТ.

5.3 Данные доклинических исследований по безопасности

Доклинических исследований комбинации лизиноприл/амлодипин не проводилось.

Лизиноприл

Доклинические данные, полученные в рамках традиционных исследований общей фармакологии, токсичности при многократном приеме, генотоксичности и канцерогенного потенциала, не выявили какой-либо опасности для человека.

Как известно, ингибиторы АПФ, как класс, оказывают негативное воздействие в конце периода внутриутробного развития, которое может привести к гибели плода и вызвать врожденные пороки развития, влияя, в частности, на формирование черепа. Также имеются сообщения о фетотоксичности, задержке внутриутробного развития и открытым артериальном протоке.

Считается, что эти пороки развития частично связаны с прямым воздействием ингибиторов АПФ на ренин-ангиотензиновую систему плода, и частично с ишемией в результате артериальной гипотензии у матери и снижения фетоплацентарного кровотока и доставки кислорода/ питательных веществ к плоду.

Амлодипин

Репродуктивная токсикология

Исследования репродуктивной токсичности у крыс и мышей показали задержку родов, увеличение продолжительности родов и снижение выживаемости потомства при применении доз приблизительно в 50 раз выше максимальной рекомендуемой дозы для человека в пересчете на мг/кг массы тела.

Снижение фертильности

Не наблюдалось никакого влияния на фертильность крыс, получавших амлодипин (в течение 64 дней (самцы) и 14 дней (самки) до спаривания) в дозах до 10 мг/кг/день (в 8 раз* выше максимальной рекомендованной дозы для человека 10 мг/сут в пересчете на мг/м²). В другом исследовании на крысах, в котором самцы крыс получали амлодипина безилат в течение 30 дней в дозе, сопоставимой с дозой для человека в пересчете на мг/кг массы тела, было выявлено снижение содержания фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме крови, а также снижение плотности спермы и количества зрелых сперматид и клеток Сертоли.

Канцерогенез, мутагенез

Исследования на крысах и мышях, получавших амлодипин с кормом в течение двух лет в концентрациях, обеспечивающих суточную дозу 0,5, 1,25 и 2,5 мг/кг/сут, не выявили канцерогенного потенциала амлодипина. Максимальная доза (для мышей близкая к максимальной рекомендованной клинической дозе, а для крыс в два раза* превосходящая максимальную рекомендованную клиническую дозу 10 мг/сут в пересчете на мг/м²) приблизительно равнялась максимальной переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

Исследования мутагенности не выявили никакого влияния, связанного с амлодипином, на генном или хромосомном уровне.

* В пересчете на массу тела пациента 50 кг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Магния стеарат; натрия крахмалгликолят тип А; целлюлоза микрокристаллическая, тип 12; целлюлоза микрокристаллическая, тип 101

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

Экватор таблетки, 10 мг/5 мг:

4 года.

Экватор таблетки, 20 мг/5 мг:

3 года.

Экватор таблетки, 20 мг/10 мг:

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света и влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Тип и содержимое упаковки

По 10 таблеток в блистере (ПВХ /ПЭ/ПВДХ – алюминиевая фольга).

По 1, 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной коробке.

6.6 Особые меры предосторожности при утилизации

Особые требования к утилизации отсутствуют.

Неиспользованный лекарственный препарат или отходы должны утилизироваться в соответствии с местными требованиями.

Условия отпуска:

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт

ул. Демреи, 19-21

Венгрия.