

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ЕКВАТОР (EKVATOR)

Склад:

діючі речовини: лізіноприл, амлодипін;

1 таблетка містить лізіноприлу 20 мг (у вигляді 21,76 мг лізіноприлу дигідрату) та амлодипіну 5 мг (у вигляді 6,94 мг амлодипіну безилату);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна (тип 101), целюлоза мікрокристалічна (тип 12) натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) у комбінації з блокаторами кальцієвих каналів. Код АТС С09В В03.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна артеріальна гіпертензія у дорослих.

Замісна терапія у пацієнтів з адекватним контролем артеріального тиску на тлі одночасного прийому лізіноприлу та амлодипіну у зазначених дозах.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до лізіноприлу або до інших інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ);
- підвищена чутливість до амлодипіну та інших похідних дигідропіридину;
- підвищена чутливість до будь-яких допоміжних речовин препарату;
- тяжка артеріальна гіпотензія;
- наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку після прийому інгібітору АПФ, спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;
- з боку гемодинаміки – виражений стеноз аорти або мітрального клапана або гіпертрофічна кардіоміопатія, кардіогенний (серцевий) шок;
- серцева недостатність після перенесеного інфаркту міокарда (протягом перших 28 днів);
- гострий інфаркт міокарда;
- нестабільна стенокардія (за винятком стенокардії Принцметала);
- вагітні або жінки, які планують завагітніти і період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- дитячий вік (ефективність і безпека препарату невідомі).

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза – 1 таблетка на добу. Максимальна добова доза – 1 таблетка. Оскільки їжа не впливає на всмоктування препарату, таблетки Екватор можна приймати незалежно від прийому їжі, тобто до, під час або після їди.

Як правило, комбінований препарат з фіксованою дозою не слід застосовувати для початкової терапії.

Препарат Екватор, таблетки 20 мг/5 мг, показаний тільки пацієнтам, для яких титровані оптимальні підтримуючі дози лізіноприлу і амлодипіну становлять 20 мг та 5 мг відповідно. Якщо необхідно коригувати дозу, можна розглянути титрування дози окремих компонентів препарату.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Для визначення оптимальної початкової і підтримуючої доз для пацієнтів з нирковою недостатністю необхідно провести титрування вільними комбінаціями лізиноприлу і амлодипіну. Під час терапії препаратом Екватор потрібно проводити постійний нагляд за функцією нирок, а також за вмістом калію і натрію в сироватці крові. У разі порушення функції нирок прийом препарату Екватор слід припинити і замінити терапією окремими складовими з відповідними змінами доз. Амлодипін не виводиться при діалізі.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Чіткі рекомендації щодо режиму дозування для пацієнтів з порушенням функції печінки від легкого до помірного ступеня не встановлені, тому Екватор слід призначати з найменшої рекомендованої дози. Щоб визначити оптимальну стартову дозу та підтримуючу дозу для пацієнтів з печінковою недостатністю, режим дозування необхідно визначати в індивідуальному порядку, застосовуючи окремо лізиноприл і амлодипін.

Фармакокінетичні дослідження амлодипіну у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю не проводилися. Дозування амлодипіну для пацієнтів з вираженою печінковою недостатністю слід починати з найменшої дози і повільно титрувати до оптимальної дози.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Пацієнтам літнього віку препарат слід призначати з обережністю.

За ефективністю або профілем безпеки амлодипіну або лізиноприлу змін, пов'язаних з віком пацієнтів, не виявлено. Для визначення оптимальної підтримуючої дози для таких пацієнтів необхідно в індивідуальному порядку визначати режим дозування окремо для лізиноприлу і амлодипіну.

Побічні реакції.

Частоту визначають таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто (від $\geq 1/1\,000$ до $<1/100$); рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); дуже рідко ($<1/10\,000$); невідомо (не можна оцінити на підставі доступних даних). У межах кожної частотної групи небажані ефекти представлені в порядку зменшення серйозності.

Побічні дії, що спостерігалися і були зареєстровані під час лікування лізиноприлом та амлодипіном окремо:

Клас систем органів	Частота	Несприятливі побічні реакції <u>лізиноприлу</u>	Несприятливі побічні і реакції <u>амлодипіну</u>
З боку крові та лімфатичної системи	Дуже рідко	Пригнічення функції кісткового мозку, анемія, агранулоцитоз (див. розділ «Особливості застосування»), лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, лімфаденопатія	Тромбоцитопенія, лейкопенія
З боку імунної системи	Дуже рідко	Аутоімунні порушення	Алергічні реакції
З боку ендокринної системи	Рідко	Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ)	
З боку обміну речовин та харчування	Дуже рідко	Гіпоглікемія	Гіперглікемія
З боку психіки	Нечасто	Зміни настрою, порушення сну	Безсоння, зміни настрою (включаючи неспокій), депресія Сплутаність свідомості
	Рідко	Сплутаність свідомості	
	Невідомо	Депресія	

З боку нервової системи	Часто	Запаморочення, головний біль	Сонливість, запаморочення, головний біль (особливо на початку лікування)
	Нечасто	Вертиго, парестезія, спотворення смакових відчуттів	Синкопе, тремор, спотворення смаку, гіпестезія, парестезія
	Дуже рідко		М'язова гіпертонія, периферична нейропатія
	Невідомо	Синкопе	
З боку органів зору	Нечасто		Порушення зору(включаючи диплопію)
З боку органів слуху і рівноваги	Нечасто		Дзвін у вухах
З боку серця	Часто	Інфаркт міокарда, можливо вторинний, внаслідок надмірної артеріальної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»), тахікардія, прискорене серцебиття	Прискорене серцебиття
	Нечасто		
	Дуже рідко		Інфаркт міокарда, аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію, миготливу аритмію)
З боку судинної системи	Часто	Ортостатична гіпотензія Інсульт, можливо вторинний, внаслідок надмірної артеріальної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»), синдром Рейно	Приплив крові Артеріальна гіпотензія
	Нечасто		
	Дуже рідко		Васкуліт
З боку дихальної системи	Часто	Кашель	Диспное, риніт Кашель
	Нечасто	Риніт	
	Дуже рідко	Бронхоспазм, алергічний альвеоліт /еозинофільна пневмонія, синусит	

З боку травної системи	Часто	Діарея, блювання Біль у животі, нудота, диспепсія	Біль у животі, нудота Блювання, диспепсія, зміна ритму дефекації (включаючи діарею і запор), сухість у роті
	Рідко Дуже рідко	Сухість у роті Панкреатит, ангіоневротичний набряк кишечника	Панкреатит, гастрит, гіпертрофічний гінгівіт
З боку гепатобіліарної системи	Дуже рідко	Печінкова недостатність, гепатит, холестатична жовтяниця (див. розділ «Особливості застосування»)	Гепатит, жовтяниця
З боку шкіри	Нечасто	Висипання, свербіж	Алопеція, пурпура, зміна кольору шкіри, підвищене потовиділення, свербіж, висипання, екзантема
	Рідко	Псоріаз, кропив'янка, алопеція, гіперчутливість /ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосових зв'язок та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»)	
	Дуже рідко	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса- Джонсона, мультиформна еритема, пухирчатка, підвищене потовиділення, лімфоцитоз шкіри *	Ангіоневротичний набряк, ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, набряк Квінке, фоточутливість, кропив'янка
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	Часто		Набряк гомілковостопних суглобів
	Нечасто		Артралгія, міалгія, м'язові судоми, біль у спині
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Часто	Ниркова дисфункція	
	Нечасто		
	Рідко	Гостра ниркова недостатність, уремія	Розлад сечовипускання, ніктурія, підвищена частота сечовипускання
	Дуже рідко	Олігурія/анурія	
	Нечасто	Імпотенція	Імпотенція, гінекомастія
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Рідко	Гінекомастія	

<i>Загальні порушення</i>	Часто	Стомлюваність, астенія	Набряк, стомлюваність
<i>Лабораторні показники</i>	Нечасто	Підвищення концентрації сечовини крові, підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові, підвищення активності ферментів печінки, гіперкаліємія	Біль у грудях, астенія, біль, нездужання
	Рідко	Зниження вмісту гемоглобіну, зниження гематокриту	Збільшення маси тіла, зниження маси тіла
	Дуже рідко	Підвищення концентрації білірубину в сироватці крові, гіпонатріємія	Підвищення активності ферментів печінки **

* Отримано дані про те, що синдром може включати один або більше із зазначених нижче симптомів: гарячка, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, підвищення титру антинуклеарних антитіл (АНА), збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія і лейкоцитоз, висипання, світлочутливість або інші дерматологічні прояви.

** Найчастіше відповідає холестази. При застосуванні амлодипіну також зареєстровані виняткові випадки виникнення екстрапірамідного синдрому.

Передозування.

Передозування препарату Екватор може призвести до надмірної периферичної вазодилатації з вираженою артеріальною гіпотензією, гострої судинної недостатності, електролітного дисбалансу, ниркової недостатності, гіпервентиляції, тахікардії, прискореного серцебиття, брадикардії, запаморочення, тривоги і кашлю. Рекомендується проведення симптоматичного лікування (надати пацієнту положення лежачи на спині з припіднятими нижніми кінцівками, проводити спостереження і, при необхідності, підтримувати серцеву і дихальну функції, артеріальний тиск, об'єм циркулюючої крові та електролітний баланс, а також концентрацію креатиніну в сироватці крові). У разі значної артеріальної гіпотензії необхідно припідняти нижні кінцівки вищевказаної голови пацієнта, який знаходиться у положенні лежачи. Якщо введення рідини не дало достатнього результату, може знадобитись підтримуюча терапія вигляді введення периферичних вазопресорів, за умови відсутності протипоказань до їх застосування. Можлива терапія ангіотензиномі, якщо препарат доступний. Внутрішньовенне введення глюконату кальцію може виявити позитивний вплив на зворотний розвиток ефектів, спричинених блокадою кальцієвих каналів. При розвитку брадикардії призначають атропін. При брадикардії, стійкій до медикаментозної терапії, може знадобитись встановлення штучного водія ритму. Оскільки амлодипін всмоктується повільно, в деяких випадках може бути ефективним промивання шлунка (або штучно викликане блювання) та введення сорбентів і натрію сульфату. У ході досліджень за участю здорових добровольців прийом активованого вугілля в інтервалі до 2 годин після прийому 10 мг амлодипіну знижив швидкість всмоктування амлодипіну. Оскільки амлодипін добре зв'язується з білками, діаліз неефективний.

Лізиноприл можна видалити із системного кровотоку шляхом проведення гемодіалізу. Використання високопроточних поліакрилонітрилових мембран під час діалізу не рекомендується.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і, якщо необхідно, — замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Період годування груддю.

Застосування препарату *Екватор* у період годування груддю протипоказано.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Екватор діям (віком до 18 років) не встановлені.

Особливості застосування.

Симптоматична артеріальна гіпотензія

Істотне зниження артеріального тиску може виникати у пацієнтів зі зниженням об'єму циркулюючої крові внаслідок прийому діуретиків, суворої безсольової дієти, діалізу, діареї, блювання, а також у пацієнтів з вираженою ренінзалежною артеріальною гіпертензією.

У пацієнтів із серцевою недостатністю, що супроводжується нирковою недостатністю або без останньої, зареєстровані випадки виникнення симптоматичної гіпотензії. Подібні випадки найбільш вірогідні у пацієнтів з більш тяжким ступенем серцевої недостатності внаслідок прийому великих доз петльових діуретиків, гіпонатріємії або функціональної ниркової недостатності. У пацієнтів з підвищеним ризиком симптоматичної артеріальної гіпотензії слід вести спостереження за параметрами гіпотензивного ефекту після прийому початкової дози. Ці рекомендації стосуються пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

У випадку розвитку артеріальної гіпотензії пацієнту слід надати положення лежачи на спині з припіднятими нижніми кінцівками і поповнити втрату рідини (внутрішньовенне вливання фізіологічного розчину) при необхідності. Транзиторна артеріальна гіпотензія не є протипоказанням до застосування препарату, і подальше дозування зазвичай не спричинює проблем після підвищення артеріального тиску в результаті збільшення об'єму циркулюючої крові.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або зниженим артеріальним тиском лізиноприл може спричинити додаткове зниження системного артеріального тиску. Це відомий ефект і зазвичай він не є причиною для припинення терапії. Якщо артеріальна гіпотензія стає симптоматичною, може знадобитися зниження дози або припинення прийому лізиноприлу.

Стеноз аорти, гіпертрофічна кардіоміопатія, стеноз мітрального клапана

Як і всі судинорозширювальні засоби, препарат Екватор слід приймати з особливою обережністю пацієнтам з обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка і стенозом мітрального клапана, такими як аортальний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія легкого та помірного ступеня.

Порушення функції нирок

При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну <80 мл/хв) стартову дозу лізиноприлу необхідно коригувати залежно від кліренсу креатиніну пацієнта, а потім – залежно від реакції пацієнта на лікування.

У таких пацієнтів необхідно вести спостереження за вмістом калію та креатиніну в сироватці крові.

У пацієнтів з серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія після початку лікування інгібіторами АПФ може призвести до ще більшого розладу функції нирок. У таких пацієнтів можливий розвиток гострої ниркової недостатності, як правило, оборотної.

У деяких пацієнтів із двостороннім стенозом ниркових артерій або зі стенозом артерії єдиної нирки, які отримували інгібітори АПФ, можливе підвищення концентрації сечовини крові і креатиніну сироватки крові, як правило, оборотне після відміни препарату. При наявності у пацієнта також реноваскулярної гіпертензії існує підвищений ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності.

Лікування цих пацієнтів необхідно починати з низьких доз при ретельному медичному нагляді і обережно титрувати дозу.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без виражених проявів реноваскулярних захворювань спостерігаються підвищення в крові концентрації сечовини і сироваткового креатиніну, в більшості випадків – мінімальне або транзиторне, більш виражене при одночасному прийомі лізиноприлу і діуретика та найбільш характерне для пацієнтів з попереднім ураженням нирок. Подібний стан може вимагати зниження дози та/або припинення прийому діуретика та/або лізиноприлу.

При гострому інфаркті міокарда не слід починати лікування лізиноприлом хворих з вираженим порушенням функції нирок (концентрація креатиніну сироватки крові вище 177 мкмоль/л та/або протеїнурія більше 500 мг/добу). Якщо на тлі лікування лізиноприлом розвивається порушення функції нирок (концентрація креатиніну сироватки крові перевищує 265 мкмоль/л або вдвічі перевищує значення до початку лікування), прийом лізиноприлу необхідно відмінити.

Ангіоневротичний набряк

Виникнення ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосових зв'язок і/або гортані відзначалося у пацієнтів, які отримували інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, в тому числі лізиноприл. У таких випадках слід негайно припинити прийом препарату Екватор. Пацієнт повинен перебувати під наглядом лікаря до повного і стійкого зникнення симптомів.

Ангіоневротичний набряк, що супроводжується набряком гортані чи язика, може загрожувати життю і призводити до смерті. У таких випадках слід розпочати заходи невідкладної допомоги. Належні заходи включають застосування адреналіну, а потім глюкокортикоїдів і антигістамінних препаратів, одночасно потрібно вести спостереження за життєво важливими функціями організму.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж в осіб інших рас.

Пацієнти, які мають в анамнезі ангіоневротичний набряк, не пов'язаний з прийомом інгібіторів АПФ, можуть піддаватися підвищеному ризику ангіоневротичного набряку при прийомі інгібіторів АПФ.

Хірургічне втручання/загальна анестезія

При проведенні оперативного втручання або під час проведення анестезії із застосуванням засобів, які спричиняють артеріальну гіпотензію, лізиноприл може пригнічувати утворення ангіотензину II після компенсаторного вивільнення реніну. Якщо розвивається артеріальна гіпотензія, обумовлена описаним механізмом, її можна компенсувати збільшенням об'єму інфузії.

Анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які були піддані гемодіалізу

У пацієнтів, яким проводили діаліз поліакрилонітрильними мембранами (наприклад AN 69) одночасно з прийомом інгібіторів АПФ, відзначалося виникнення анафілактичного шоку, тому цих комбінацій слід уникати. У таких випадках рекомендується використовувати інший тип мембран для діалізу або інший клас антигіпертензивних засобів.

Анафілактоїдні реакції при проведенні аферезу ліпопротеїнів низької щільності (ЛНЩ)

Рідко у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час проходження аферезу ліпопротеїнів низької щільності (ЛНЩ) з декстрансульфатом, розвивалися анафілактоїдні реакції, які загрожують життю. Виникнення подібних реакцій можна уникнути, якщо утримуватись від терапії інгібіторами АПФ перед кожним сеансом аферезу.

Десенсибілізація отрутою перетинчастокрилик

Іноді у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ під час десенсибілізації отрутою перетинчастокрилик, розвивалися анафілактоїдні реакції. Виникнення подібних реакцій, які загрожують життю, можна уникнути, якщо тимчасово припинити терапію інгібіторами АПФ.

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, відзначалося виникнення нейтропенії, агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок і без інших ускладнюючих чинників нейтропенія зустрічається рідко. Нейтропенія та агранулоцитоз оборотні після припинення прийому інгібіторів АПФ. Препарат Екватор потрібно застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з колагенозом, які отримують терапію імунодепресантами, лікування алопуринолом або прокаїнамідом чи за наявності комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо якщо функція нирок початково порушена. У деяких із цих пацієнтів розвивалися серйозні інфекції, які в деяких випадках не були чутливі до інтенсивної терапії антибіотиками. Якщо такі пацієнти приймають таблетки Екватор, рекомендується періодичний контроль кількості лейкоцитів, а пацієнтів потрібно проінструктувати про необхідність повідомляти про будь-які ознаки прояву інфекції.

Кашель

При прийомі інгібіторів АПФ відзначалося виникнення кашлю. Характерно, що кашель непродуктивний, стійкий і зникає після припинення лікування інгібіторами АПФ. Спричинений інгібіторами АПФ кашель потрібно розглядати при диференціальній діагностиці кашлю.

Пацієнти літнього віку

Коли в літньому віці відбувається зниження функції нирок, лікування препаратом Екватор потрібно проводити відповідно до інструкцій для пацієнтів з порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Печінкова недостатність

Період напіввиведення амлодипіну більш тривалий у пацієнтів з порушенням печінкової функції. Оскільки для подібних випадків точні рекомендації дозування не встановлені, слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату, оцінюючи для кожного випадку індивідуально очікувану користь і можливий ризик від лікування.

Дуже рідко прийом інгібіторів АПФ супроводжувався синдромом, який починався як холестатична жовтяниця, гепатит і прогресував до блискавичного некрозу і (іноді) смерті. Механізм виникнення синдрому невідомий. Пацієнтам, які приймають таблетки Екватор, при прояві жовтяниці або значюго підвищення активності ферментів печінки слід припинити прийом препарату і пройти відповідний медичний огляд.

Гіперкаліємія

У деяких пацієнтів при лікуванні інгібіторами АПФ спостерігалось підвищення вмісту калію в сироватці крові. Ризик розвитку гіперкаліємії підвищений у пацієнтів з нирковою недостатністю, гострою серцевою недостатністю, при дегідратації, метаболічному ацидозі, у пацієнтів, які приймають одночасно калійзберігаючі діуретики, препарати калію або замінники солі, що містять калій, або у пацієнтів, які приймають інші препарати, що підвищують вміст калію в сироватці крові (наприклад гепарин). Якщо є показання до одночасного прийому препарату Екватор з вищевказаними засобами, рекомендується регулярно контролювати вміст калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність і лактація.

Екватор протипоказаний у період вагітності. Застосування препарату не слід розпочинати в період вагітності або жінкам, які планують завагітніти. При встановленні вагітності лікування препаратом Екватор потрібно негайно припинити і перевести пацієнтку на інший гіпотензивний засіб дозволений до застосування у період вагітності.

Застосування препарату Екватор в період годування груддю протипоказано.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Препарат може впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з механізмами (особливо під час початкового періоду лікування).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, пов'язані з інгібіторами АПФ

Вимагає дотримання особливої обережності одночасне застосування з калійзберігаючими діуретиками (наприклад спіронолактоном, амілоридом і триамтереном), калієм або замінниками солі, що містять калій; може виникнути гіперкаліємія, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю. Таким чином, потрібно провести ретельну оцінку показань для одночасного прийому таких препаратів з інгібіторами АПФ. Під час лікування необхідно проводити регулярний контроль вмісту калію в сироватці крові та функції нирок.

Вимагає дотримання обережності одночасне застосування з:

- діуретиками – може виникнути значне зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»);
- іншими антигіпертензивними засобами (адитивний ефект).

Підвищення гіпотензивної дії інгібіторів АПФ;

- анестетиками – інгібітори АПФ можуть посилювати гіпотензивну дію деяких анестетиків;
- наркотичними лікарськими засобами/нейролептиками – може виникнути постуральна гіпотензія;
- алопуринолом, цитостатиками або імунодепресантами – одночасне системне застосування кортикостероїдів або прокаїнаміду з інгібіторами АПФ може призводити до підвищення ризику виникнення лейкопенії;
- антациди – призводять до зниження біодоступності інгібіторів АПФ
- симпатоміметиками – симпатоміметики можуть зменшувати антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ, слід ретельно контролювати досягнення бажаного ефекту у пацієнта;

- антидіабетичними засобами – одночасне застосування інгібіторів АПФ і антидіабетичних лікарських засобів (інсулін, пероральні гіпоглікемічні засоби) може спричинити посилення ефекту зниження концентрації глюкози в крові і ризик виникнення гіпоглікемії. З найбільшою ймовірністю це явище виникає протягом перших тижнів комбінованої терапії та у пацієнтів з нирковою недостатністю;
- нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), у тому числі ацетилсаліциловою кислотою ≥ 3 г /добу – тривале застосування НПЗП може знижувати антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ. НПЗП та інгібітори АПФ виявляють адитивний ефект щодо підвищення вмісту калію в сироватці крові, що може призвести до зниження функції нирок. Ці ефекти, як правило, оборотні. Рідко може виникати гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок, наприклад в літньому віці або при дегідратації
- препаратами золота – нітритоїдні реакції (симптоми вазо дилатації, у тому числі припливи, нудота, запаморочення та артеріальна гіпотензія, які можуть бути дуже вираженими) після введення препаратів, що містять золото (наприклад натрію ауротіомалат), частіше відзначалися у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ.
- препаратами літію – при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ літію може гірше виводитися з організму, таким чином, слід контролювати вміст літію в сироватці крові.

Алкоголь посилює гіпотензивну дію.

Лізиноприл послаблює калійуретичну дію діуретиків.

Взаємодії, пов'язані з амлодипіном

Вимагає обережності одночасне застосування з:

інгібіторами CYP3A4 – одночасне застосування амлодипіну з сильними або помірними інгібіторами CYP3A4 (інгібіторами протеази, азольними фунгіцидами, макролідами, такими як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до значного посилення впливу амлодипіну.

Клінічні прояви цих варіацій фармакокінетики можуть бути більш виражені у пацієнтів літнього віку. Таким чином, показаний клінічний контроль з можливою корекцією дози амлодипіну

індукторами CYP3A4 – немає інформації про вплив індукторів CYP3A4 на амлодипін. Одночасне введення з індукторами CYP3A4 (наприклад рифампіцином, препаратами, що містять звіробій [*Hypericum perforatum*]) може призвести до зниження концентрації амлодипіну в плазмі крові. Одночасне застосування амлодипіну разом з індукторами CYP3A4 слід проводити з обережністю.

Прийом амлодипіну з грейпфрутом або грейпфрутовим соком не рекомендується, оскільки у деяких пацієнтів це може призвести до збільшення біодоступності амлодипіну, в результаті чого підвищується його гіпотензивний ефект;

Дантроленом (інфузія) – у ході досліджень на тваринах після прийому верапамілу і внутрішньовенного введення дантролену спостерігалася фібриляція шлуночків і серцево-судинна недостатність із супутньою гіперкаліємією і подальшим летальним наслідком. Через ризик розвитку гіперкаліємії рекомендується уникати одночасного застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, пацієнтам, схильним до зловиясної гіпертермії, а також для лікування зловиясної гіпертермії.

Необхідно враховувати при одночасному застосуванні

При монотерапії амлодипіном безпечно призначати тіазидні діуретики, бета-блокатори, інгібітори АПФ, нітрати тривалої дії, сублінгвальний нітрогліцерин, дигоксин, варфарин, аторвастатин, силденафіл, антацидні засоби (алюмінію гідроксиду гель, магнію гідроксид, симетикон), циметидин, нестероїдні протизапальні препарати, антибіотики і пероральні гіпоглікемічні засоби.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Екватор – це комбінований препарат з фіксованою дозою, що містить діючі речовини лізиноприл і амлодипін.

Лізиноприл

Лізиноприл – інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту, який призводить до зниження в плазмі крові концентрації ангіотензину II і, отже, альдостерону і підвищення концентрації судинорозширювального брадикініну. Він зменшує загальний периферичний опір судин і системний артеріальний тиск. Ці зміни можуть супроводжуватися збільшенням хвилинного серцевого викиду при тій же частоті серцебиття, а також збільшенням ниркового кровотоку. У пацієнтів з гіперглікемією лізиноприл сприяє відновленню

істотно порушеної функції ендотелію.

Антигіпертензивна дія лізиноприлу, як правило, настає через 1 годину після прийому і досягає піку через 6 годин. Тривалість дії, що дорівнює 24 годинам, також залежить від дози. Ефективність антигіпертензивної дії лізиноприлу зберігається протягом тривалого часу. Різке припинення лікування лізиноприлом не спричинює будь-якого істотного синдрому відміни (підвищення артеріального тиску).

Хоча первинний ефект опосередкований впливом на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, лізиноприл також ефективний для пацієнтів з артеріальною гіпертензією і з низькою активністю реніну плазми.

Крім безпосереднього зниження артеріального тиску, лізиноприл послаблює альбумінурію, змінюючи гемодинамічні умови і структуру тканини в ниркових клубочках. Не було виявлено ні змін концентрації глюкози в крові, ні збільшення частоти виникнення гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет.

Амлодипін

Амлодипін – це дигідропіридиновий інгібітор надходження іонів кальцію (блокатор повільних кальцієвих каналів або антагоніст іонів кальцію), який блокує їх надходження через мембрани в м'язові клітини міокарда та судин.

Механізм гіпотензивної дії амлодипіну зумовлений прямим розслаблюючим впливом на гладкі м'язи судин.

Прийом амлодипіну один раз на добу щодня призводить до клінічно значущого зниження артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією як у вертикальному, так і в горизонтальному положенні протягом 24 годин. Внаслідок повільного початку дії швидкий гіпотензивний ефект не настає.

Амлодипін не виявляє будь-якого несприятливого впливу на обмін речовин і концентрацію ліпідів плазми крові і може застосовуватися при лікуванні хворих на бронхіальну астму, цукровий діабет і подагру.

Фармакокінетика.

Лізиноприл

Лізиноприл – це інгібітор АПФ для перорального застосування який не містить сульфгідрильної групи.

Всмоктування

Після прийому всередину концентрація препарату в плазмі досягає максимуму через 7 годин, хоча у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда спостерігалася тенденція до невеликої затримки в часі досягнення максимальної концентрації в сироватці крові. На підставі даних про виведення з сечею середній ступінь всмоктування лізиноприлу становить приблизно 25 %, варіабельність у різних пацієнтів становить від 6 до 60 % у дослідженому діапазоні доз (від 5 до 80 мг). У пацієнтів з серцевою недостатністю абсолютна біодоступність лізиноприлу знижується приблизно до 16 %. Всмоктування лізиноприлу не залежить від прийому їжі.

Розподіл і зв'язування з білками

Лізиноприл не зв'язується з білками сироватки крові, за винятком циркулюючого ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Дослідження на щурах показали, що лізиноприл практично не перетинає гематоенцефалічний бар'єр.

Виведення

Лізиноприл не метаболізується в організмі і виводиться в незміненому вигляді з сечею. При багаторазовому прийомі ефективний період напіввиведення лізиноприлу становить 12,6 години.

Нирковий кліренс лізиноприлу у здорових добровольців становить приблизно 50 мл/хв.

Зниження концентрації в сироватці крові має тривалий термінальний період напіввиведення, що не сприяє накопиченню препарату в організмі. Ймовірно, цей термінальний період напіввиведення представляє насичуване зв'язування з АПФ і немає дозозалежного характеру.

Фармакокінетичні властивості у спеціальних групах пацієнтів

Печінкова недостатність

Порушення функції печінки у пацієнтів з цирозом печінки призвело до зниження всмоктування лізиноприлу (приблизно на 30 % відповідно до даних щодо виведення з сечею), однак вплив препарату збільшився (приблизно на 50 %) порівняно з таким у здорових добровольців через зниження кліренсу.

Ниркова недостатність

Порушення функції нирок знижує виведення лізиноприлу, який виводиться ними, але це зниження стає клінічно значущим тільки при швидкості клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв. При легкій і помірній нирковій недостатності (кліренс креатиніну від 30 до 80 мл/хв) середнє значення площі під кривою «концентрація - час» (AUC) збільшується тільки на 13 %, тоді як при тяжкій нирковій недостатності (кліренс

креатиніну від 5 до 30 мл/хв) спостерігається збільшення середнього значення AUC в 4,5 раза. Лізиноприл виводиться з організму при гемодіалізі. Після 4 годин гемодіалізу концентрація лізиноприлу в плазмі крові знижується в середньому на 60 %, а діалізний кліренс становить від 40 до 55 мл/хв.

Серцева недостатність

У пацієнтів з серцевою недостатністю відзначається більша концентрація лізиноприлу в плазмі порівняно зі здоровими добровольцями (збільшення AUC у середньому на 125 %), але на підставі даних про виведення з сечею всмоктування лізиноприлу у них знижується приблизно на 16 % порівняно зі здоровими особами.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку спостерігаються більш висока концентрація лізиноприлу в крові та більш високі значення AUC (більше приблизно на 60 %) порівняно з віковими показниками більш молодих пацієнтів.

Амлодипін

Всмоктування

Після прийому терапевтичних доз амлодипін добре всмоктується, досягаючи максимальної концентрації в плазмі крові через 6-12 годин після застосування. Абсолютна біодоступність становить за оцінками від 64 до 80 %. Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

Розподіл і зв'язування з білками

Обсяг розподілу дорівнює приблизно 21 л/кг. Дослідження *in vitro* показали, що приблизно 97,5 % амлодипіну зв'язується з білками плазми крові.

Біотрансформація і виведення

Термінальний період напіввиведення з плазми становить приблизно 35-50 годин і відповідає прийому препарату один раз на добу. Амлодипін інтенсивно метаболізується в печінці до неактивного метаболіту, і лише 10 % початкової сполуки і 60% метаболітів виводяться з сечею.

Фармакокінетичні властивості у особливих груп пацієнтів

Застосування пацієнтам з печінковою недостатністю

Клінічні дані про застосування амлодипіну пацієнтам з печінковою недостатністю дуже обмежені. У пацієнтів з печінковою недостатністю кліренс амлодипіну знижений, що призводить до збільшення періоду напіввиведення і AUC приблизно на 40-60 %.

Пацієнти літнього віку

Час досягнення максимальної концентрації препарату в плазмі у літніх і більш молодих людей практично однакове. У осіб літнього віку відмічена тенденція до зниження кліренсу амлодипіну, що призводить до збільшення AUC та періоду напіввиведення.

Збільшення AUC і періоду напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю відповідали очікуванням для даної вікової групи.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі, круглі, двоопуклі таблетки, з гравіруванням СР 2» з одного боку, другий бік без гравіровки.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25°C в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла та вологи. Препарат зберігати у недоступному для дітей місці!

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 1, 3 або 6 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ВАТ «Гедеон Ріхтер»

Gedeon Richter Plc

Місцезнаходження.

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.

H-1103, Budapest, Gyomroiut. 19-21, Hungary