

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕКВАТОР
(EKVATOR)

Склад:

діючі речовини: лізиноприл, амлодипін;

1 таблетка містить:

5 мг амлодипіну (у вигляді 6,94 мг амлодипіну безилату);

10 мг лізиноприлу (у вигляді 10,88 мг лізиноприлу дигідрату);

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі круглі плоскі таблетки з фаскою, з рискою на одному боці та з гравіруванням «A+L» – на іншому. Діаметр 8 мм ± 0,1 мм.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) у комбінації з блокаторами кальцієвих каналів, лізиноприл і амлодипін. Код АТХ C09BB03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Лізиноприл.

Лізиноприл – інгібітор ферменту пептидил діпептідази. Він інгібує ангіотензин-перетворювальний фермент (АПФ), який каталізує перетворення ангіотензину I в вазоконстрикторний пептид ангіотензин II. Ангіотензин II також стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз. Інгібування АПФ призводить до зниження концентрацій ангіотензину II, в результаті чого знижується вазопресорна активність і зменшується секреція альдостерону. Зниження останнього може призводити до збільшення вмісту калію у сироватці крові.

Оскільки вважається, що в основі механізму, з якого лізиноприл знижує артеріальний тиск, лежить, перш за все, пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, лізиноприл знижує артеріальний тиск навіть у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з низьким рівнем реніну. АПФ ідентичний кініназі II, ферменту, який руйнує брадикінін. Чи відіграють підвищені концентрації брадикініну, потужного вазоділататорного пептиду, роль у терапевтичних ефектах лізиноприлу, ще не з'ясовано.

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 розслаблювальним впливом на гладкі м'язи судин.

Застосування амлодипіну 1 раз на добу щодня призводить до клінічно значущого зниження артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією як у вертикальному, так і в горизонтальному положенні впродовж 24 годин. Внаслідок повільного початку дії швидкий гіпотензивний ефект не настає.

Амлодипін не проявляє 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 – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту для перорального застосування, який не містить сульфгідрильної групи.

Всмоктування. Після застосування всередину концентрація препарату в плазмі крові досягає максимуму через 7 годин, хоча у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда спостерігалася тенденція до невеликої затримки в часі досягнення максимальної концентрації у сироватці крові. На підставі даних про

виведення із 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 із 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 ангіотензинперетворювального 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 застосуванні ефективний період напіввиведення лізиноприлу становить 12,6 години. Нирковий кліренс лізиноприлу у здорових добровольців становить приблизно 50 мл/хв. Зниження концентрації у 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 не має дозозалежного характеру.

Фармакокінетичні властивості у спеціальних групах пацієнтів.

Печінкова недостатність.

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

Ниркова недостатність.

Порушення функцій нирок знижує виведення лізиноприлу, який виводиться ними, але це зниження стає клінічно значущим тільки при швидкості клуб очкової 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 із організму при гемодіалізі. Після 4 годин гемодіалізу концентрація лізиноприлу в плазмі крові знижується у 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 крові порівняно зі здоровими добровольцями (збільшення AUC у середньому на 125 %), але на підставі даних про виведення із 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 молодших пацієнтів.

Амлодипін.

Всмоктування.

Після застосування терапевтичних доз амлодипін добре всмоктується, досягаючи максимальної концентрації у 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 крові становить приблизно 35-50 годин і відповідає застосуванню препарату 1 раз на добу. Амлодипін інтенсивно метаболізується у печінці до неактивного метаболіту, і лише 10 % початкової сполуки і 60 % метаболітів виводяться із сечею.

Фармакокінетичні властивості у особливих груп пацієнтів.

Застосування пацієнтам із печінковою недостатністю.

Клінічні дані про застосування амлодипіну пацієнтам із печінковою недостатністю дуже обмежені. У пацієнтів із 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 крові у пацієнтів літнього віку і молодших пацієнтів практично однакове. У пацієнтів 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.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна артеріальна гіпертензія у дорослих.

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

Протипоказання.

Пов'язані з лізіноприлом:

- підвищена чутливість до лізіноприлу або інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ);
- наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку після застосування інгібітору АПФ, спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;
- первинний гіперальдостеронізм;
- стеноз ниркової артерії (білатеральний або односторонній);
- застосування пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі з використанням високопроточних мембран (наприклад AN 69);
- рівень креатиніну в сироватці крові > 220 мкмоль/л.
- вагітні або жінки, які планують завагітніти; період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Пов'язані з амлодипіном:

- підвищена чутливість до амлодипіну або інших похідних дигідропіридину;
- тяжка артеріальна гіпотензія;
- виражений стеноз аорти або мітрального клапана або гіпертрофічна кардіоміопатія з порушеннями гемодинаміки;
- шок (у тому числі кардіогенний шок);
- гемодинамічна серцева недостатність після перенесеного інфаркту міокарда (протягом перших 28 днів);
- гострий інфаркт міокарда;
- нестабільна стенокардія (за винятком стенокардії Принцметала);
- підвищена чутливість до будь-яких допоміжних речовин препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, які пов'язані з лізіноприлом.

Діуретики. При застосуванні лізіноприлу з діуретиками антигіпертензивний ефект посилюється та спостерігається різке зниження артеріального тиску. Можливість симптоматичної гіпотензії при застосуванні лізіноприлу можливо знизити шляхом відміни діуретику до початку лікування лізіноприлом.

Речовини, які підвищують рівень калію: калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, амilorид, тріамтерен), добавки калію або замінники, які містять солі калію, що можуть підвищити рівень калію. Застосування таких препаратів може призвести до гіперкаліємії у поєднанні з інгібіторами АПФ, особливо у хворих із печінковою недостатністю. Якщо необхідно застосовувати супутні вищезазначені засоби з лізіноприлом, рекомендується проводити регулярний контроль рівня калію у сироватці крові і функціональних показників нирок.

Препарати літію. При одночасному застосуванні препаратів літію та інгібіторів АПФ відмічали зворотне підвищення концентрації літію у сироватці крові і токсичність. Одночасне застосування препаратів літію та тіазидних діуретиків може збільшувати ризик розвитку літєвої токсичності і посилювати вже підвищену літєву токсичність на тлі застосування інгібіторів АПФ. Одночасне застосування лізіноприлу і препаратів літію не рекомендується, але у випадку доказаної необхідності застосування даної комбінації необхідно контролювати вміст літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗ). При довгостроковому застосуванні нестероїдних протизапальних засобів, у тому числі і ацетилсаліцилової кислоти (більше 3 г/добу), може знижуватись антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

Нестероїдні протизапальні засоби і інгібітори АПФ призводять до адитивного ефекту підвищення калію у сироватці крові і це може спричинити погіршення функцій нирок. Цей ефект оборотний. Рідко може виникнути гостра печінкова недостатність, особливо у хворих з порушеннями функцій нирок, таких як пацієнти літнього віку або при зневодненні.

Золото. Нітритοїдні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи гіперемію, нудоту, запаморочення, артеріальну гіпотензію, яка може бути тяжкою) можуть виникати частіше при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та препаратів ін'єкційного золота, наприклад, натрію ауротіомалату.

Інші антигіпертензивні засоби: одночасне застосування цих препаратів може підсилювати гіпотензивний ефект лізіноприлу. Одночасне застосування з нітрогліцерином або іншими вазодилаторами може ще більше знизити артеріальний тиск.

Трициклічні антидепресанти, антипсихотичні засоби, засоби для наркозу, анестезії, наркотичні засоби при застосуванні одночасно з інгібіторами АПФ підсилюють гіпотензивний ефект (див. розділ «Особливості застосування»).

Симпатоміметики можуть знизити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

Антидіабетичні: епідеміологічні дослідження показали, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та протидіабетичних засобів (інсуліни, пероральні протиглікемічні засоби) може призвести до посилення цукрознижувального ефекту з ризиком розвитку гіпоглікемії. Цей ефект зазвичай виникає впродовж перших тижнів комбінованого лікування, а також у хворих із нирковою недостатністю.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики, бета-адреноблокатори, нітрати. Лізіноприл можна застосовувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою у кардіологічних дозах, тромболітиками, бета-адреноблокаторами і/або нітритами.

Алопуринол, прокаїнамід, цитостатики або імунодепресанти (системні кортикостероїди) можуть призвести до підвищення ризику появи лейкопенії при застосуванні з інгібіторами АПФ.

Антациди знижують біодоступність при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ.

Етанол посилює гіпотензивний ефект.

Взаємодії, які пов'язані з амлодипіном.

Інгібітори 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.

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

Застосування 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 застосування 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 злоякісної гіпертермії, а також для лікування злоякісної гіпертермії.

Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби. Гіпотензивний ефект амлодипіну посилює відповідний ефект інших лікарських засобів, які мають антигіпертензивні властивості.

Амлодипін не впливає на фармакокінетику аторвастатину, дігосину, варфарину або циклоспорину.

Симвастатин. Одночасне застосування повторних доз 10 мг амлодипіну і 80 мг симвастатину призводило до збільшення концентрації симвастатину на 77 % порівняно з відповідною концентрацією при монотерапії симвастатином. Дозу симвастатину у пацієнтів, що застосовують амлодипін, слід обмежити 20 мг на добу.

Особливості застосування.

Пов'язані з лізіноприлом.

Симптоматична артеріальна гіпотензія.

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

У пацієнтів із серцевою недостатністю, що супроводжується нирковою недостатністю або без останньої, зареєстровані випадки виникнення симптоматичної гіпотензії. Подібні випадки найвірогідніші у пацієнтів із тяжкішим ступенем серцевої недостатності внаслідок застосування великих доз петльових діуретиків, гіпонатріємії або функціональної ниркової недостатності. У пацієнтів із підвищеним ризиком симптоматичної артеріальної гіпотензії слід вести спостереження за параметрами гіпотензивного ефекту після застосування 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 спричиняє проблем після підвищення артеріального тиску в результаті збільшення об'єму циркулюючої крові.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або зниженим артеріальним тиском лізіноприл 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 застосування лізіноприлу.

Артеріальна гіпотензія при гострому інфаркті міокарда.

Лікування лізіноприлом не слід починати у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, схильних до ризику подальшого серйозного погіршення гемодинаміки після лікування вазодилататорами. Це пацієнти з систолічним артеріальним тиском 100 мм. рт. ст. або нижче, або з кардіогенним шоком. Впродовж перших 3 днів після інфаркту міокарда дозу слід зменшити, якщо систолічний артеріальний тиск становить 120 мм. рт. ст. або нижче. Підтримуючі дози слід зменшити до 5 мг або, тимчасово до 2,5 мг, якщо систолічний артеріальний тиск становить 100 мм. рт. ст. або нижче. У разі збереження артеріальної гіпотензії (систолічний артеріальний тиск менше 90 мм. рт. ст. зберігається більше 1 години) лізіноприл слід відмінити.

Стеноз аорти, гіпертрофічна кардіоміопатія, стеноз мітрального клапана.

Як і всі судинорозширювальні засоби, лізіноприл слід застосовувати 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 функцій нирок.

При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну <80 мл/хв.) початкову дозу лізіноприлу 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 із серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія після початку лікування інгібіторами АПФ може призвести до ще більшого розладу функцій 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, тому застосування лізіноприлу протипоказано для таких пацієнтів (див розділ «Протипоказання»). 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. Оскільки лікування діуретиками може сприяти розвитку зазначених вище станів, їх застосування слід припинити, при цьому функції нирок слід контролювати впродовж перших тижнів терапії лізіноприлом.

У деяких пацієнтів із артеріальною гіпертензією без виражених проявів реноваскулярних захворювань спостерігалось підвищення в крові концентрації сечовини і сироваткового креатиніну, в більшості випадків – мінімальне або транзиторне, вираженіше при одночасному застосуванні лізиноприлу й діуретику та найхарактерніше для пацієнтів з попереднім ураженням нирок. Подібний стан може вимагати зниження дози та/або припинення застосування діуретику та/або лізиноприлу.

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

Підвищена чутливість, ангіоневротичний набряк.

Виникнення ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосових зв'язок і/або гортані відзначалося у пацієнтів, які отримували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, в тому числі лізиноприл. У таких випадках слід негайно припинити застосування препарату Екватор. Пацієнту слід перебувати під наглядом лікаря до повного і стійкого зникнення симптомів. Навіть у випадках набряку язика, що супроводжується дихальною недостатністю, пацієнтам може знадобитися тривале спостереження, оскільки лікування антигістамінними препаратами і кортикостероїдами може бути недостатнім.

Ангіоневротичний набряк, що супроводжується набряком гортані чи язика, може загрожувати життю і призводити до летального наслідку. У таких випадках слід розпочати заходи невідкладної допомоги.

Належні заходи включають застосування адреналіну, а потім глюкокортикостероїдів і антигістамінних препаратів, одночасно потрібно вести спостереження за життєво важливими функціями організму. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж в осіб інших рас.

Пацієнти, які мають в анамнезі ангіоневротичний набряк, не пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ, можуть піддаватися підвищеному ризику ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібіторів АПФ.

Анафілактоїдні реакції у пацієнтів при проведенні гемодіалізу.

Відзначали виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів при проведенні гемодіалізу з використанням високоміцних діалізних мембран з високою проникністю (наприклад, AN 69), які застосовували інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту. У таких пацієнтів слід застосовувати фільтр іншого типу або призначати антигіпертензивний препарат іншої групи. Застосування лізиноприлу протипоказано у цієї категорії пацієнтів (див розділ «Протипоказання»).

Анафілактоїдні реакції при проведенні аферезу ліпопротеїнів низької щільності (ЛНЩ).

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

Десенсибілізація отрутою перетинчастокрилих комах (бджоли, отрута оси).

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

Печінкова недостатність.

Дуже рідко застосування інгібіторів АПФ супроводжувалося синдромом, який розпочинався з холестатичної жовтяниці або гепатиту і призводив до миттєвого некрозу печінки та іноді летального наслідку. Механізм цього синдрому не виявили. Пацієнтам, які застосовують Екватор, у яких розвивається жовтяниця або відмічається підвищення печінкових ферментів, необхідно припинити застосування препарату та звернутися по медичну допомогу.

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія.

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, відзначалося виникнення нейтропенії, агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів із нормальною функцією нирок і без інших ускладнюючих чинників нейтропенія зустрічається рідко. Нейтропенія та агранулоцитоз оборотні після припинення застосування інгібіторів АПФ.

Препарат Екватор потрібно застосовувати з особливою обережністю пацієнтам із колагенозом судин, які отримують імуносупресивну терапію, 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 застосовують таблетки Екватор, рекомендується періодичний контроль кількості лейкоцитів, а пацієнтів слід проінструктувати про необхідність повідомляти про будь-які ознаки прояву інфекції.

Раса.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж в осіб інших рас. Як і у випадку з іншими інгібіторами АПФ, у пацієнтів негроїдної раси лізиноприл може бути менш ефективний щодо зниження артеріального тиску, ніж у пацієнтів іншої расової приналежності, що, імовірно, зумовлено більш високою частотою станів із низьким рівнем реніну у пацієнтів негроїдної раси, які страждають артеріальною гіпертензією.

Кашель.

При застосуванні 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.

Хірургічне втручання, анестезія.

При великих операціях або при застосуванні засобів для наркозу, що спричиняють іпотензію, лізиноприл гальмує компенсаторне вивільнення ангіотензину-II. Гіпотензію, що відзначається у цьому випадку, відповідно до описаного механізму можна усунути введенням 0,9 % розчину натрію хлориду.

Гіперкаліємія.

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

Пацієнти з цукровим діабетом.

У пацієнтів з цукровим діабетом, які застосовують гіпоглікемічні препарати або отримують інсулін, впродовж першого місяця лікування інгібітором АПФ слід здійснювати ретельний контроль глікемії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Препарати літію.

Як правило, не рекомендується комбінація препаратів літію і лізиноприлу (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.

Пов'язані з амлодипіном.

Безпека та ефективність застосування амлодипіну при гіпертонічному кризі не встановлена.

Пацієнти з серцевою недостатністю.

У пацієнтів із серцевою недостатністю амлодипін слід застосовувати з обережністю. У тривалому плацебо-контрольованому дослідженні пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю (класу III і IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації, NYHA) у групі пацієнтів, які отримували амлодипін, набряк легенів реєструвався частіше, ніж у групі пацієнтів, які отримували плацебо. Блокатори кальцієвих каналів, у тому числі амлодипін, слід з обережністю призначати пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик серцево-судинних подій і летальності в майбутньому.

Застосування у пацієнтів з печінковою недостатністю.

У пацієнтів із печінковою недостатністю відзначаються подовження періоду напіввиведення амлодипіну та підвищення значення AUC, проте відповідні рекомендації щодо дозування не розроблені. Тому застосування амлодипіну слід розпочинати з мінімальної дози в діапазоні дозування, а розпочинати лікування та підвищувати дозу слід з обережністю. У пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю можуть знадобитися повільна титрація дози і ретельне спостереження за пацієнтами.

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку підвищувати дозу слід з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування при нирковій недостатності.

Таким пацієнтам амлодипін можна призначати у звичайних дозах. Зміни концентрацій амлодипіну в плазмі крові не корелюють зі ступенем ниркової недостатності. Амлодипін не виводиться за допомогою діалізу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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.

Годування груддю.

Застосування препарату Екватор у період годування груддю протипоказано.

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

Препарат може впливати на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами з підвищеним ризиком травматизму (особливо на початку застосування), тому індивідуально слід визначати, при якій дозі препарату можна керувати автомобілем або виконувати роботу, пов'язану з ризиком підвищеного травматизму.

Пов'язана з лізиноприлом. Можливий ризик розвитку запаморочення або втоми.

Пов'язана з амлодипіном. Амлодипін може здійснювати незначний або помірний вплив на здатність до керування транспортними засобами і механізмами. У пацієнтів, що відчувають запаморочення, головний біль, втому або нудоту, може порушуватися здатність до реагування. Рекомендується дотримуватися обережності, особливо на початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза – 1 таблетка на добу. Максимальна добова доза – 1 таблетка.

У зв'язку з тим, що їжа не впливає на всмоктування діючих речовин, препарат можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

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

Препарат Екватор, таблетки 10 мг/5 мг, показаний тільки тим пацієнтам, для яких титровані оптимальні підтримуючі дози лізиноприлу і амлодипіну становлять 10 мг і 5 мг відповідно. Якщо необхідно коригувати дозу, можна розглянути титрування дози окремих компонентів препарату.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Для визначення оптимальної початкової дози і підтримуючої дози у пацієнтів із нирковою недостатністю титрування доз слід провести в індивідуальному порядку, використовуючи окремі компоненти препарату – лізиноприл і амлодипін.

У ході терапії препаратом Екватор слід проводити постійний нагляд за функцією нирок, а також за вмістом калію і натрію у сироватці крові. У разі порушення функцій нирок застосування 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 із порушенням функцій 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 із печінковою недостатністю, режим дозування необхідно визначати в індивідуальному порядку, застосовуючи окремо лізиноприл і амлодипін.

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

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

Пацієнтам літнього віку препарат слід призначати з обережністю.

Зміни профілю ефективності або безпеки амлодипіну або лізіноприлу залежно від віку не спостерігалось. Для підбору оптимальної підтримуючої дози у пацієнтів літнього віку титрування доз слід провести в індивідуальному порядку, використовуючи вільну комбінацію лізіноприлу і амлодипіну.

Діти.

Препарат протипоказаний цій групі пацієнтів. Безпека та ефективність застосування препарату Екватор дітям не встановлені.

Передозування.

Передозування препарату Екватор може призвести до надмірної периферичної вазодилатації з вираженою артеріальною гіпотензією, гострої судинної недостатності, електролітного дисбалансу, ниркової недостатності, гіпервентиляції, тахікардії, прискороного серцебиття, брадикардії, запаморочення, тривожності 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 вище рівня голови пацієнта, який знаходиться у положенні лежачи. Якщо введення рідини не дало достатнього результату, може знадобитися підтримуюча терапія у вигляді введення периферичних вазопресорів, за умови відсутності протипоказань до їх застосування. Можлива терапія ангіотензином II, якщо препарат доступний. Внутрішньовенне введення глюконату кальцію може виявити позитивний вплив на зворотний розвиток ефектів, спричинених блокадою кальцієвих каналів.

Оскільки амлодипін всмоктується повільно, в деяких випадках може бути ефективним промивання шлунка (або штучно спричинене блювання) та введення сорбентів і натрію сульфату. Оскільки амлодипін добре зв'язується з білками, діаліз неефективний.

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

Побічні реакції.

Побічні дії звичайно минулі і маловиражені, тому переривати курс терапії доводиться рідко.

Найчастіше зустрічалися головний біль, кашель і запаморочення.

За системами органів і за частотою появи (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) побічні ефекти, що спостерігалися і були зареєстровані в ході лікування лізіноприлом та амлодипіном можуть бути наступні:

Клас систем органів	Частота	Несприятливі побічні реакції лізіноприлу	Несприятливі побічні реакції амлодипіну
З боку системи крові і лімфатичної системи	Дуже рідко	Пригнічення функції кісткового мозку, агранулоцитоз (див. розділ «Особливості застосування»), лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, анемія, лімфаденомопатія	Тромбоцитопенія, лейкопенія
З боку імунної системи	Дуже рідко	Аутоімунні розлади	Алергічні реакції

Клас систем органів	Частота	Несприятливі побічні реакції <u>лізиноприлу</u>	Несприятливі побічні реакції <u>амлодипіну</u>
З боку ендокринної системи З боку обміну речовин	Рідко	Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАДГ)	Гіперглікемія
	Дуже рідко	Гіпоглікемія	
З боку психіки	Нечасто	Зміни настрою, порушення сну	Безсоння, зміни настрою (включаючи неспокій), депресія
	Рідко	Сплутаність свідомості	Сплутаність свідомості
	Невідомо	Депресія	
З боку нервової системи	Часто	Запаморочення, головний біль	Сонливість, запаморочення, головний біль (особливо на початку лікування)
	Нечасто	Вертиго, парестезія, порушення смакових відчуттів	Синкопе, тремор, порушення смакових відчуттів, гіпестезія, парестезія
	Дуже рідко		М'язова гіпертонія, периферична нейропатія
	Невідомо	Синкопе	
З боку органів зору	Нечасто		Розлади зору (включаючи диплопію)
З боку органів слуху та рівноваги	Нечасто		Дзвін у вухах
З боку серця	Часто		Прискорене серцебиття
	Нечасто	Інфаркт міокарда, можливо вторинний, внаслідок надмірної артеріальної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»), тахікардія, прискорене серцебиття	
	Дуже рідко		Інфаркт міокарда, аритмія (включаючи брадикардію, шлункову тахікардію, миготливу аритмію)
З боку судинної системи	Часто	Ортостатична гіпотензія	Припливи
	Нечасто	Інсульт, можливо вторинний, внаслідок надмірної артеріальної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»), синдром Рейно	Артеріальна гіпотензія
	Дуже рідко		Васкуліт
З боку дихальної системи	Часто	Кашель	
	Нечасто	Риніт	Задишка, риніт

Клас систем органів	Частота	Несприятливі побічні реакції <u>лізиноприлу</u>	Несприятливі побічні реакції <u>амлодипіну</u>
З боку шлунково-кишкового тракту	<i>Дуже рідко</i>	Бронхоспазм, алергічний альвеоліт/ еозинофільна пневмонія, синусит	Кашель
	<i>Часто</i>	Діарея, блювання	Біль у животі, нудота
	<i>Нечасто</i>	Біль у животі, нудота, диспепсія	Блювання, диспепсія, зміна ритму дефекації (включаючи діарею і запор), сухість у роті
	<i>Рідко</i>	Сухість у роті	
	<i>Дуже рідко</i>	Панкреатит, інтестинальний ангіоневротичний набряк	Панкреатит, гастрит, гіпертрофічний гінгівіт
З боку гепатобіліарної системи	<i>Дуже рідко</i>	Печінкова недостатність, гепатит, холестатична жовтяниця (див. розділ «Особливості застосування»)	Гепатит, жовтяниця
З боку шкіри і підшкірної клітковини	<i>Нечасто</i>	Висипання, свербіж	Алопеція, висипання, екзантема, пурпура, зміна кольору шкіри, підвищене потовиділення, свербіж
	<i>Рідко</i>	Псоріаз, кропив'янка, алопеція, гіперчутливість /ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосових зв'язок та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»)	
	<i>Дуже рідко</i>	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, пухирчатка, підвищене потовиділення, лімфоцитоз шкіри *	Мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк, кропив'янка, ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	<i>Часто</i>		Набряк гомілок
	<i>Нечасто</i>		Артралгія, міалгія, судоми м'язів, біль у спині
З боку нирок і сечовивідних шляхів	<i>Часто</i>	Порушення функцій нирок	
	<i>Нечасто</i>		Розлади сечовипускання, ніктурія, підвищення частоти сечовипускання
	<i>Рідко</i>	Гостра печінкова недостатність, уремія	
	<i>Дуже рідко</i>	Олігурія/анурія	
	<i>Нечасто</i>	Імпотенція	Імпотенція, гінекомастія

Клас систем органів	Частота	Несприятливі побічні реакції лізиноприлу	Несприятливі побічні реакції амлодипіну
<i>З боку репродуктивної системи та Загальні розлади молочних залоз</i>	<i>Рідко</i>	Гінекомастія	
	<i>Часто</i>		Периферичні набряки, стомлюваність
	<i>Нечасто</i>	Стомлюваність, астенія	Біль у грудній клітці, астенія, біль, нездужання
<i>Лабораторні показники</i>	<i>Нечасто</i>	Підвищення концентрації сечовини у крові, підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові, гіперкаліємія, підвищення рівня печінкових ферментів	Зниження маси тіла, збільшення маси тіла
	<i>Рідко</i>	Зниження рівня гемоглобіну і гематокриту, підвищення рівня білірубіну в сироватці крові, гіпонатріємія	
	<i>Дуже рідко</i>		Підвищення активності печінкових ферментів**

* 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 холестазу.

При застосуванні амлодипіну також повідомлялося про виняткові випадки розвитку екстрапірамідного синдрому.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 0С в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла та вологості. Препарат зберігати в недоступному для дітей місці!

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 або по 3, або по 6 блістерів у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ВАТ «Гедеон Рхтер», Угорщина.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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