МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Эквакард®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001284-281116
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Эквакард®

Международное непатентованное или группировочное наименование:
амлодипин + лизиноприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Одна таблетка содержит:

активные вещества: амлодипина безилат, в пересчете на амлодипин – 5 мг; лизиноприла дигидрат в пересчете на лизиноприл 5,0 мг

*вспомогательные вещества:*лактоза - 106,34 мг;крахмал кукурузный - 58,86 мг; повидон – 5,70 мг; тальк-3,80 мг; магния стеарат - 1,950 мг; краситель пунцовый [Понсо 4R] - 0,10 мг

или

активные вещества: амлодипина безилат, в пересчете на амлодипин – 5 мг; лизиноприла дигидрат, в пересчете на лизиноприл 10,0 мг

вспомогательные вещества: лактоза - 100,625 мг; крахмал кукурузный – 58,66 мг; повидон - 5,70 мг; тальк - 3,80 мг; магния стеарат - 2,00 мг

Описание

Таблетки 5 мг + 5 мг:

Круглые плоскоцилиндрические таблетки розового цвета с фаской, с риской на одной стороне.

Таблетки 5 мг + 10 мг:

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого цвета с фаской, с риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

гипотензивное средство комбинированное

Код АТХ: C09BB

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Комбинированный препарат, содержащий действующие вещества: амлодипин и лизиноприл.

Амлодипин

Блокирует кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

Антиангинальное действие обусловлено расширением коронарных и периферических артерий и артериол:

- при стенокардии уменьшает выраженность ишемии миокарда; расширяя периферические артериолы, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, уменьшает постнагрузку на сердце, снижает потребность миокарда в кислороде;
- расширяя коронарные артерии и артериолы в неизмененных и в ишемизированных зонах миокарда, увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии); предотвращает спазм коронарных артерий (в т.ч. вызванной курением).

У пациентов со стабильной стенокардией разовая суточная доза увеличивает толерантность к физической нагрузке, замедляет развитие стенокардии и «ишемической» депрессии сегмента ST снижает частоту приступов стенокардии и потребления нитроглицерина и других нитратов.

Оказывает длительный дозозависимый антигипертензивный эффект. Антигипертензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим действием на гладкие мышцы сосудов. При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления (АД) на протяжении 24 ч (в положении пациента "лежа" и "стоя"). Ортостатическая гипотензия при применении амлодипина встречается достаточно редко. Не вызывает снижения толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка. Уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка. Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), тормозит агрегацию тромбоцитов, увеличивает скорость клубочковой фильтрации, обладает слабым натрийуретическим действием. При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии.

Не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови и может применяться для терапии пациентов с

бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Значимое снижение АД наблюдается через 6-10 ч, длительность эффекта – 24 ч.

Лизиноприл

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I.

Снижение концентрации ангиотензина II ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона. Уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез простагландинов.

Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, АД, преднагрузку, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышение толерантности миокарда к нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты объясняются воздействием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Ингибиторы АПФ удлиняют продолжительность жизни у пациентов с ХСН, замедляют прогрессирование дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших инфаркт миокарда без клинических проявлений сердечной недостаточности.

Начало действия лизиноприла – через 1 ч, максимальный антигипертензивный эффект достигается через 6-7 ч и сохраняется в течение 24 ч. Продолжительность эффекта зависит также от величины принятой дозы. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1-2 мес. терапии. При резкой отмене лизиноприла не наблюдалось выраженного повышения АД.

Лизиноприл уменьшает степень альбуминурии. Не влияет на концентрацию глюкозы в крови у пациентов сахарным диабетом и не приводит к учащению случаев гипогликемии.

Фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла

Сочетание лизиноприла с амлодипином в одном лекарственном препарате позволяет предупредить развитие возможных нежелательных эффектов, вызванных фармакологическим антагонизмом какого-либо из действующих веществ. Так, БМКК, непосредственно расширяя артериолы, может приводить к задержке натрия и жидкости в организме, и, следовательно, может активировать РААС. Ингибитор АПФ блокирует этот процесс, нормализирует реакции на нагрузку солями.

Фармакокинетика

Амлодипин

После приема внутрь амлодипин медленно абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Средняя абсолютная биодоступность составляет 64%, максимальная концентрация в сыворотке крови наблюдается через 6-12 ч. Равновесные концентрации достигаются после 7-8 дней терапии.

Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина. Средний объем распределения составляет 21 л/кг массы тела, что указывает на то, что большая часть препарата находится в тканях, а меньшая – в крови. На 97,5% связывается с белками плазмы крови. Амлодипин подвергается медленному, но активному метаболизму в печени при отсутствии значимого эффекта «первичного прохождения». Метаболиты не обладают существенной фармакологической активностью.

После однократного приема внутрь период полувыведения (T1/2) варьирует от 35 до 50 ч, при повторном назначении T1/2 составляет приблизительно 45 ч. Около 60% от принятой внутрь дозы выводится почками преимущественно в виде метаболитов, 10% – в неизменном виде, а 20-25% – через кишечник с желчью. Общий клиренс амлодипина составляет 0,116 мл/с/кг (7 мл/мин./кг, 0,42 л/ч/кг).

У пожилых пациентов (старше 65 лет) выведение амлодипина замедлено (T1/2 равен 65 ч) по сравнению с молодыми пациентами, однако эта разница не имеет клинического значения. Удлинение T1/2 у пациентов с печеночной недостаточностью предполагает, что при длительном применении кумуляция препарата в организме будет выше (T1/2 – до 60 ч). Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Амлодипин проникает через гематоэнцефалический барьер. При гемодиализе не удаляется.

Лизиноприл

Всасывание. После приема внутрь лизиноприл всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в среднем на 30 %, но абсорбция может варьировать от 6 до 60%. Биодоступность составляет 25 %. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию лизиноприла.

Распределение. Лизиноприл незначительно связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) равная 90 нг/мл достигается через 7 ч. Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкая.

Метаболизм. Лизиноприл практически не метаболизируется в организме.

Выведение. Выводится почками в неизмененном виде. T1/2 составляет 12 ч.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

У пациентов с ХСН абсорбция и клиренс лизиноприла снижены.

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) концентрация лизиноприла в несколько раз превышает концентрации в плазме крови у здоровых добровольцев, причем отмечается увеличение времени достижения Cmax в плазме крови и увеличение T1/2.

У пациентов пожилого возраста концентрация лизиноприла в плазме крови и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) в 2 раза больше, чем у пациентов молодого возраста.

Фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла

Фармакокинетическое взаимодействие между действующими веществами, входящими в состав препарата, маловероятно. AUC, время достижения и величины максимальной концентрации, T1/2 не претерпевают изменений по сравнению с показателями каждого отдельно взятого действующего вещества. Одновременный приём пищи не влияет на всасываемость действующих веществ. Длительная циркуляция в организме обоих действующих веществ делает возможным приём препарата 1 раз в сутки.

Показания к применению

В качестве заместительной терапии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и достигнутом адекватным контролем артериального давления на фоне одновременного приема монопрепаратов амлодипина и лизиноприла в тех же дозах.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата или к другим производным дигидропиридина, другим ингибиторам АПФ; ангионевротический отек в анамнезе, в том числе вызванный применением других ингибиторов АПФ, наследственный и/или идиопатический ангионевротический отек; обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.); шок, включая кардиогенный; беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), острый инфаркт миокарда (в течение первых 28 дней), нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала); непереносимость лактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу), одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или пациентов с нарушениями функции почек

умеренной и/или тяжелой степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела), гемодинамическая нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда, одновременное применение с препаратами дантролена для внутривенного введения.

С осторожностью

Цереброваскулярные заболевания (в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения), ишемическая болезнь сердца, коронарная недостаточность, артериальная гипотензия, системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. склеродермия, системная красная волчанка), угнетение костномозгового кроветворения, гиперкалиемия, состояние после трансплантации почки, почечная и/или печеночная недостаточность, синдром слабости синусового узла (выраженная брадикардия, тахикардия), ХСН неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA, аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, острый инфаркт миокарда (после первых 28 дней), пожилой возраст (старше 65 лет), двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией, гемодиализ с использованием высокопроточных диализных мембран (например, AN69®), первичный гиперальдостеронизм, состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в том числе в результате диареи, рвоты); применение у пациентов, находящихся на диете с ограничением поваренной соли; одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, или антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА II) (при двойной блокаде РААС имеется повышенный риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и почечной недостаточности), применение у пациентов негроидной расы, проведение десенсибилизирующей терапии к яду перепончатокрылых, аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстран сульфата, одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4, баклофеном, калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Эквакард®

Беременность

Применение препарата Эквакард® не рекомендуется во время беременности.

При подтверждении факта беременности беременности прием препарата Эквакард® необходимо прекратить как можно раньше.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Эквакард® в период кормления грудью не рекомендуется.
Если применение препарата необходимо в период лактации, то грудное вскармливание необходимо прекратить.

Амлодипин

Беременность

В экспериментальных исследованиях фетотоксическое и эмбриотоксическое действие амлодипина не установлены, применение при беременности возможно только в том случае, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Отсутствуют данные, свидетельствующие о выделении амлодипина с грудным молоком. Однако известно, что другие БМКК – производные дигидропиридина, экскретируются в грудное молоко.

Лизиноприл

Беременность

Применение лизиноприла во время беременности, у женщин, планирующих беременность, а также у женщин репродуктивного возраста, не применяющих надежные методы контрацепции, противопоказано. Лизиноприл проникает через плаценту. Прием ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (возможны выраженное снижение АД, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, внутриутробная смерть). Данных о негативном влиянии препарата на плод в случае применения в I триместре нет. За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии.

Женщины, планирующие беременность, не должны принимать ингибиторы АПФ, включая лизиноприл. Женщины детородного возраста должны быть предупреждены о потенциальной опасности применения ингибиторов АПФ, включая лизиноприл. Были описаны случаи олигогидрамниона, предположительно вследствие нарушения функции почек плода. Это осложнение может приводить к контрактуре конечностей, черепно-лицевой деформации, гипопластическому развитию легких.

Период грудного вскармливания

Данных о проникновении лизиноприла в грудное молоко нет.

Способ применения и дозы

Таблетки препарата Эквакард® принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости.

Доза препарата Эквакард® подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов.

Рекомендуемая начальная доза препарата Эквакард® составляет 5 мг амлодипина + 5 мг лизиноприла или 5 мг амлодипина + 10 мг лизиноприла 1 раз в сутки.

В начале терапии препаратом Эквакард® может развиться симптоматическая артериальная гипотензия, которая чаще возникает у пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса вследствие предшествующей терапии диуретиками. Прием диуретиков должен быть прекращен за 2-3 дня до начала терапии препаратом Эквакард®.

В случаях, когда отмена диуретиков невозможна, начальная доза препарата Эквакард® составляет 1/2 таблетки (содержащая 5 мг амлодипина +5 мг лизиноприла) 1 раз в сутки, после приёма которой, в течение нескольких часов следует обеспечить наблюдение за пациентом из-за возможного развития симптоматической артериальной гипотензии.

Максимальная суточная доза препарата Эквакард® составляет 2 таблетки (5 мг амлодипина + 5мг лизиноприла или 5 мг амлодипина + 10 мг лизиноприла) (по амлодипину).

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушением функции почек рекомендуется применять препарат Эквакард® в дозе 5 мг амлодипина + 5 мг лизиноприла (увеличение T1/2 лизиноприла).

Поддерживающая доза подбирается в зависимости от переносимости проводимой терапии, требуется контроль функции почек, содержания калия и натрия в плазме крови. В случае ухудшения функции почек применение препарата Эквакард® необходимо прекратить и заменить его применение на амлодипин и лизиноприл в монотерапии в адекватных дозах.

Нарушения функции печени

Выведение амлодипина может быть замедлено у пациентов с нарушениями функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени рекомендуется применять препарат Эквакард® в дозе 5 мг амлодипина + 5 мг лизиноприла (увеличение T1/2 амлодипина).

Применение у пожилых пациентов

В клинических исследованиях эффективности и безопасности амлодипина или лизиноприла у пациентов пожилого возраста изменений не выявлено. Для определения оптимальной поддерживающей дозы необходимо определять режим дозирования в индивидуальном порядке, применяя амлодипин и лизиноприл в монотерапии.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: *очень часто* (≥10% назначений); *часто* (≥1% и <10%); *нечасто* (≥0,1% и <1%); *редко* (≥0,01% и <0,1%); *очень редко* (<0,01%); *частота неизвестна* (недостаточно данных для оценки частоты развития).

Нежелательные эффекты, вызываемые комбинированным препаратом, возникают не чаще, чем в случаях применения каждого действующего компонента в монотерапии.

Наиболее часто встречающиеся побочные реакции при применении комбинации препаратов: головная боль (8%), сухой кашель (5%) и головокружение (3%).

Частота побочных реакций приведена отдельно для лизиноприла и амлодипина.

Амлодипин

Нарушения со стороны нервной системы: *часто* – головная боль, головокружение, повышенная утомляемость; *нечасто* – тремор, гипестезия, парестезия, периферическая нейропатия, извращение вкуса; *очень редко* – мигрень, апатия, ажитация, атаксия, амнезия; *частота неизвестна* – экстрапирамидные нарушения.

Нарушения со стороны психики: *часто* – сонливость; *нечасто* – бессонница, необычные сновидения, повышенная возбудимость, депрессия, тревога, лабильность настроения.

Желудочно-кишечные нарушения: *часто* – тошнота, боли в животе; *нечасто* – рвота, запор или диарея, метеоризм, диспепсия, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, жажда; *редко* – гиперплазия десен, повышение аппетита; *очень редко* – панкреатит, гастрит.

Лабораторные и инструментальные данные: очень редко – гипербилирубинемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: *очень редко* - желтуха (обусловленные холестазом), гепатит.

Нарушения со стороны сердца: *часто* – ощущение сердцебиения; *очень редко* - развитие или усугубление течения ХСН, нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцание предсердий), инфаркт миокарда, боль в грудной клетке.

Нарушения со стороны сосудов: *часто* – «приливы» крови к коже лица, периферические отеки (лодыжек и стоп); *нечасто* – чрезмерное снижение АД; *очень редко* – обморок, васкулит, ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, никтурия; *очень редко* – дизурия, полиурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – гинекомастия, эректильная дисфункция.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – одышка, ринит, носовое кровотечение; *очень редко* – кашель, отек легких.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: *нечасто* – судороги мышц, миалгия, артралгия, боль в спине, артроз; *редко* – миастения.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожный зуд, кожная сыпь (в т.ч. эритематозная, макулопапулезная сыпь, крапивница); *редко* – дерматит; *очень редко* – алопеция, ксеродермия, холодный пот, нарушение пигментации кожи.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко - ангионевротический отек, мультиформная эритема.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто – звон в ушах.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах, нарушения зрения; *очень редко* – паросмия.

Нарушения метаболизма и питания: очень редко – гипергликемия; нечасто – увеличение/снижение массы тела.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: *нечасто* – озноб, боль неуточненной локализации; *очень редко* – астения, повышенное потоотделение.

Лизиноприл

Нарушения со стороны сердца: нечасто - острый инфаркт миокарда, тахикардия, ощущение сердцебиения; *редко* - брадикардия, тахикардия, усугубление симптомов течения ХСН, нарушение атриовентрикулярной проводимости; *частота неизвестна*: боль в груди.

Нарушения со стороны сосудов: *часто* - выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия; *нечасто* - синдром Рейно; редко - васкулит.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль; *нечасто* - парестезия, нарушения сна, инсульт; *редко* – спутанность сознания, астенический синдром, судорожные подергивания мышц конечностей и губ.

Нарушения со стороны психики: *редко* – сонливость; *нечасто* – лабильность настроения; частота неизвестна – растерянность, депрессия.

Желудочно-кишечные нарушения: часто - диарея, рвота; нечасто - тошнота, диспепсия, изменения вкуса, боль в животе; *редко* - сухость слизистой оболочки полости рта; *очень редко* - панкреатит, интестинальный ангионевротический отек, анорексия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: *очень редко* - желтуха (гепатоцеллюлярная или холестатическая), гепатит, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: редко - артралгия/артрит, миалгия.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: *редко* - снижение гемоглобина, гематокрита; *очень редко* - лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, эозинофилия, эритропения, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания, угнетение функции костного мозга.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель; *нечасто* – ринит; *очень редко* – синусит, бронхоспазм, диспноэ, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония, одышка.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - кожный зуд, кожная сыпь; *редко* – псориаз, алопеция.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - нарушение функции почек; нечасто - уремия, острая почечная недостаточность; *очень редко* - анурия, олигурия; *частота неизвестна* - протеинурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – импотенция; *редко* - гинекомастия.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко - ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, гортани, крапивница; *очень редко* - повышенное потоотделение, пузырчатка, фотосенсибилизация, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, псевдолимфома кожи.

Нарушения метаболизма и питания: очень редко - гипогликемия.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто - повышение концентрации мочевины в крови, гиперкреатининемия, гиперкалиемия, повышение активности

«печеночных» трансаминаз; *редко* - гипербилирубинемия, гипонатриемия, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), ложноположительные результаты теста на антинуклеарные антитела,

Общие расстройства и нарушения в месте введения: имеются сообщения о развитии волчаночноподобного синдрома, который может включать в себя лихорадку, миалгию, артралгию/артрит, повышение титра антинуклеарных антител, увеличение СОЭ, эозинофилию, лейкоцитоз, возможно развитие кожной сыпи, реакции фоточувствительности или других кожных проявлений; нарушение развития плода, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Передозировка

Амлодипин

Симптомы: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода).

Лечение: промывание желудка, применение активированного угля (особенно в первые 2 часа после передозировки), поддержание функции сердечно-сосудистой системы, возвышенное положение нижних конечностей, мониторинг показателей работы сердца и легких, контроль ОЦК и диуреза. Для восстановления тонуса сосудов – применение сосудосуживающих средств (при отсутствии противопоказаний к их применению); для устранения последствий блокады кальциевых каналов – внутривенное введение кальция глюконата. Гемодиализ неэффективен.

Лизиноприл

Симптомы: выраженное снижение АД, сухость слизистой оболочки полости рта, нарушения водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, учащение дыхания, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, состояние тревоги, повышенная раздражительность, кашель, сонливость, задержка мочеиспускания, запор.

Лечение: специфический антидот отсутствует, проводится симптоматическая терапия, внутривенное введение жидкости, контроль АД, водно-электролитного баланса и его нормализации, контроль функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Гемодиализ эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказанные лекарственные комбинации

Дантролен (для внутривенного введения): у лабораторных животных были отмечены

случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом на фоне применения верапамила и внутривенного введения дантролена. Экстраполируя имеющиеся данные, следует избегать одновременного применения дантролена и верапамила.

Одновременный прием ингибиторов АПФ с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела) увеличивает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Комбинации лекарственных средств, требующие особой осторожности при применении

Ингибиторы изофермента CYP3A4: при одновременном применении дилтиазема в дозе 180 мг и амлодипина в дозе 5 мг у пациентов в возрасте от 69 до 87 лет с артериальной гипертензией, отмечалось повышение системной экспозиции амлодипина на 57%. Одновременно применение амлодипина и эритромицина у здоровых добровольцев (от 18 до 43 лет) не приводит к значительным изменениями экспозиции амлодипина (увеличение AUC на 22%). Несмотря на то, что клиническое значение этих эффектов до конца неясно, они могут быть более ярко выражены у пожилых пациентов.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол) могут приводить к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови в больше степени, чем дилтиазем. Следует с осторожностью применять амлодипин и ингибиторы изофермента CYP3A4.

Кларитромицин: ингибитор изофермента CYP3A4. У пациентов, принимавших одновременно кларитромицин и амлодипин, повышен риск снижения АД. Пациентам, принимающим такую комбинацию, рекомендуется находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Индукторы изофермента CYP3A4: данных о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику амлодипина нет. Следует тщательно контролировать АД при одновременном применении амлодипина и индукторов изофермента CYP3A4.

Такролимус: при одновременном применении с амлодипином есть риск увеличения концентрации такролимуса в плазме крови. Для того чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении с амлодипином, следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и корректировать дозу такролимуса в случае необходимости.

*Баклофен у*силивает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ, требуется контроль АД и, в случае необходимости, коррекция доз гипотензивных препаратов.

Комбинации лекарственных средств, требующие осторожности при применении

С осторожностью следует применять лизиноприл одновременно с *калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон), препаратами калия, заменителями соли, содержащими калий, циклоспорином* - повышается риск гиперкалиемии, особенно при нарушенной функции почек. Поэтому данные комбинации следует применять только на основе индивидуального решения врача при регулярном контроле содержания калия в сыворотке крови и функции почек.

Возможно усиление антиангинального и антигипертензивного действия БМКК при совместном применении с тиазидными и «петлевыми» диуретиками, ингибиторами АПФ и с нитратами, бета-адреноблокаторами, а так же усиление их антигипертензивного действия при совместном применении с альфа1-адреноблокаторами, нейролептиками.

Бета-адреноблокаторы при одновременном применении с амлодипином могут вызвать обострение течения ХСН.

Одновременное длительное применение симвастатина в дозе 80 мг в сутки и амлодипина в дозе 10 мг в сутки ведет к 77% увеличению экспозиции симвастатина. Рекомендуется снизить дозу симвастатина у пациентов, принимающих амлодипин, до 20 мг в сутки.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия *антиаритмических средств*, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).

При одновременном применении лизиноприла с *вазодилататорами, барбитуратами, антипсихотическими средствами (нейролептиками), трициклическими антидепрессантами, средствами для общей анестезии, миорелаксантами, БМКК, бетаадреноблокаторами* возможно усиление антигипертензивного эффекта.

Противовирусные средства (ритонавир) увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе и амлодипина.

Нейролептики и изофлуран – усиление антигипертензивного действия производных дигидропиридина.

Грейпфрутовый сок: одновременный однократный прием 240 мг грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина. Тем не менее, не рекомендуется применять грейпфрутовый сок и амлодипин одновременно, так как при генетическом полиморфизме изофермента CYP3A4 возможно повышение биодоступности амлодипина и, вследствие этого, усиление антигипертензивного действия.

Этанол усиливает действие лизиноприла.

Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.

При совместном применении БМКК с *препаратами лития* (для амлодипина данные отсутствуют), возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Исследования одновременного применения амлодипина и *циклоспорина* у здоровых добровольцев и всех групп пациентов, за исключением пациентов после трансплантации почки, не проводились. Различные исследования амлодипина с циклоспорином у пациентов после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может не приводить к какому-либо эффекту, либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40%. Следует принимать во внимание эти данные и контролировать концентрацию циклоспорина у этой группы пациентов при одновременном применении циклоспорина и амлодипина.

При одновременном применении амлодипин может повышать системную экспозицию *тасонермина* в плазме крови. В таких случаях необходим регулярный контроль тасонермина в крови и коррекция дозы при необходимости.

При одновременном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (*НПВП) (в т.ч. селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)), ацетилсалициловой кислотой в дозе более 3 г/сутки, эстрогенами, а также симпатомиметиками,* снижается антигипертензивное действие лизиноприла. НПВП, в том числе ЦОГ-2, и ингибиторы АПФ увеличивают содержание калия в сыворотке крови и могут ухудшить функцию почек. Этот эффект обычно обратим. Лизиноприл замедляет выведение препаратов *лития,* поэтому при одновременном применении происходит обратимое увеличение его концентрации в плазме крови, что может повышать вероятность развития нежелательных явлений, поэтому следует регулярно контролировать содержание лития в сыворотке крови.

При одновременном применении с *антацидами и колестирамином* снижается всасывание лизиноприла из ЖКТ.

У пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции почек одновременный прием ингибиторов АПФ с *сульфаметоксазолом/триметопримом* сопровождался тяжелой гиперкалиемией, которая, как считается, была вызвана триметопримом, поэтому препарат следует применять с осторожностью с препаратами, содержащими триметоприм, регулярно контролируя содержание калия в плазме крови.

При одновременном применении лизиноприла с гепарином возможно повышение содержания калия в сыворотке крови.

При совместном применении лизиноприла с *селективными ингибиторами обратного*

захвата серотонина может приводить к выраженной гипонатриемии.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен или АРА II, у пациентов может приводить к двойной блокаде РААС (риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и почечной недостаточности), поэтому необходимо соблюдать осторожность.

Прочие лекарственные взаимодействия

Амлодипин

Амлодипин может безопасно применяться для терапии артериальной гипертензии вместе с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ.

У пациентов со стабильной стенокардией амлодипин можно применять с другими антиангинальными средствами, например, с нитратами пролонгированного или короткого действия, бета-адреноблокаторами.

В отличие от других БМКК клинически значимого взаимодействия амлодипина не было обнаружено при совместном применении с НПВП, в том числе и с индометацином.

Амлодипин может безопасно применяться с антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

Однократный прием 100 мг *силденафила* у пациентов артериальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

При одновременном применении с силденафилом необходим контроль АД (риск развития артериальной гипотензии).

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и *аторвастатина в* дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь): амлодипин при однократном и повторном применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

Не оказывает влияние на концентрацию в сыворотке крови *дигоксина* и его почечный клиренс.

Не оказывает существенного влияния на действие *варфарина* (протромбиновое время).

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

В исследованиях *in vitro* амлодипин не влияет на связывание с белками плазмы крови *дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина.*

Алюминий - или магнийсодержащие антациды: их однократный прием не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Лизиноприл

При одновременном применении с *инсулином и гипогликемическими средствами для приема внутрь* повышается риск развития гипогликемии.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и *препаратов золота* внутривенно (натрия ауротиамалат) описан симптомокомплекс, включающий гиперемию лица, тошноту, рвоту и снижение АД.

Совместное применение с *аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками* может приводить к лейкопении.

Особые указания

Лечение препаратом Эквакард® можно начинать только после коррекции гипонатриемии и восстановления объёма циркулирующей крови.

После приёма первой дозы препарата рекомендуется тщательный контроль АД, возможно значительное снижение АД с развитием симптоматической артериальной гипотензии. Чаще всего выраженное снижение АД возникает при снижении ОЦК, вызванном терапией диуретиками, уменьшением содержания поваренной соли в пище, диализом, диареей или рвотой.

При артериальной гипотензии пациента надо уложить, ноги приподнять и при необходимости внутривенно ввести раствор, восполняющий ОЦК (инфузия 0,9% раствора натрия хлорида).

Подобных правил следует придерживаться при применении препарата Эквакард® у пациентов с ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.

Лизиноприл, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью применяться у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также у пациентов с митральным стенозом.

В период терапии препаратом Эквакард® необходимо контролировать массу тела и потребление поваренной соли, показано назначение соответствующей диеты (в состав препарата входит амлодипин).

Необходимо поддержание гигиены полости рта и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

В период проводимой терапии необходим периодический контроль периферической крови, т.к. нельзя исключить потенциальный риск возникновения агранулоцитоза, требуется периодический контроль периферической крови.

Гематологическая токсичность

В редких случаях у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, зарегистрированы нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения встречается редко. Нейтропения и агранулоцитоз являются обратимыми и исчезают после отмены ингибитора АПФ. Комбинированный препарат Эквакард® следует применять с особой осторожностью у пациентов с заболевания соединительной ткани, при проведении иммуносупрессивной терапии, во время лечения аллопуринолом или прокаинамидом или при сочетании этих отягощающих факторов, особенно при наличии предшествующего нарушения почечных функций. У некоторых из этих пациентов развились тяжелые инфекционные заболевания, которые в нескольких случаях не подверглись коррекции при антибиотикотерапии. При применении препарата Эквакард® рекомендуется периодически контролировать число лейкоцитов у таких пациентов, а также предупредить их о необходимости сообщать о появлении первых признаков инфекционного заболевания.

Нарушение функции почек

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без выраженных проявлений реноваскулярных заболеваний наблюдали повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови, в большинстве случаев минимальное или транзиторное, более выраженное при одновременном применении ингибиторов АПФ и диуретиков. Для определения оптимальной поддерживающей дозы, необходимо режим дозирования определять индивидуально, применения амлодипин и лизиноприл в монотерапии, с одновременным контролем функции почек. В случае снижения функции почек прием препарата необходимо прекратить и заменить его на монотерапию действующих компонентов в адекватных дозах. Кроме того, может потребоваться снижение дозы или отмена диуретиков.
При нарушении функции почек, например, при стенозе почечной артерии (особенно, двустороннем или при стенозе артерий единственной почки), гипонатриемии, обезвоживании, недостаточности кровообращения прием препарата может спровоцировать ухудшение функции почек и острую почечную недостаточность, обратимую после прекращения лечения. Необходим контроль пациентов с нарушениями функции почек.

Двойная блокада РААС

Сообщалось о случаях артериальной гипотензии, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность) у восприимчивых пациентов особенно при одновременном применении с лекарственными препаратами, которые влияют на эту систему. Поэтому двойная блокада РААС в резуль-

тате сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется.

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться период полувыведения амлодипина и снижаться клиренс препарата. Необходимо более тщательное наблюдение за пациентами данной категории.

Гепатотоксичность

В редких случаях применение ингибиторов АПФ может приводить к развитию холестатической желтухи с прогрессированием вплоть до фульминантного некроза печени (иногда с летальным исходом), поэтому необходимо прекратить прием препарата при повышении активности «печеночных» трансаминаз и появлении симптомов холестаза.

Нарушение функции печени

При нарушении функции печени период полувыведения амлодипина возрастает, таким пациентам препарат назначают с осторожностью, после оценки пользы и риска.

Гиперкалиемия

Во время терапии ингибиторами АПФ, в том числе лизиноприлом, может развиться гиперкалиемия. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, пожилой возраст, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (например, снижение ОЦК, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилодид), а также препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли и применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин). Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям сердечного ритма, иногда с летальным исходом. Одновременное применение перечисленных выше препаратов необходимо проводить с осторожностью.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани, который может возникнуть в любой период лечения, редко отмечался у пациентов, принимающих ингибитор АПФ, включая лизиноприл. В этом случае лечение препаратом необходимо как можно скорее прекратить, а за пациентом установить наблюдение до полной регрессии симптомов. Ангионевротический отек с отеком гортани может быть летальным. Отек языка, надгортанника или гортани может быть причиной обструкции дыхательных путей, поэтому необходимо немедленно проводить соответствующую терапию (0,3-0,5 мл 1:1000 раствора эпинефрина (адреналина) подкожно) и/или меры по обеспечению проходимости дыхательных путей. В случаях, когда отек локализуется только на лице и губах, состояние чаще всего проходит без лечения, однако возможно применение антигистаминных средств.

Риск развития ангионевротического отека повышается у пациентов, которые имеют в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с предыдущим лечением ингибиторами АПФ.

Интестинальный отек

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается интестинальный отек. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и с нормальным содержанием С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения приема ингибиторов АПФ. У пациентов с болью в области живота, принимающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Анафилактические реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении процедуры афереза ЛПНП с использованием декстран сульфана могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекратить терапию ингибиторами АПФ перед каждой процедурой афереза.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время проведения десенсибилизирующей терапии, например, ядом перепончатокрылых насекомых. Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов, предрасположенных к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации. Следует избегать применения ингибиторов АПФ пациентам, получающим иммунотерапию пчелиным ядом. Тем не менее, данной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ до начала процедуры десенсибилизации.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

При обширных хирургических вмешательствах, а так же при применении других лекарственных средств, вызывающих снижении АД, лизиноприл, блокируя образование ангиотензина II, может вызывать выраженное непрогнозируемое снижение АД.

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) следует информировать хирурга/анестезиолога о применении ингибитора АПФ.

Анафилактоидные реакции отмечаются и у пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных диализных мембран (например, AN69®), которые одновременно принимают ингибиторы АПФ. В таких случаях надо рассмотреть возможность применения другого типа мембраны для диализа или другого гипотензивного средства.

У пациентов пожилого возраста та же самая доза приводит к более высокой концентрации препарата в крови, поэтому требуется особая осторожность при определении дозы.

Сухой кашель

При применении ингибиторов АПФ отмечался кашель. Кашель сухой, длительный, который исчезает после прекращения лечения ингибитором АПФ. При дифференциальном диагнозе кашля надо учитывать и кашель, вызванный применением ингибитора АПФ.

Этнические различия

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы. Данный эффект возможно связан с выраженным преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)

В единичных случаях при проведении ЭКО на фоне применения БМКК, отмечались обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов, что приводило к нарушению их функций.

При безуспешных попытках ЭКО и при исключении других причин бесплодия, следует принимать во внимание вероятность влияния на сперматозоиды БМКК при условии их применения.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Эквакард® в связи с тем, что возможно развитие артериальной гипотензии, головокружения и сонливости, которые могут повлиять на способность к управлению транспортными средствами и работу с потенциально опасными механизмами.

Форма выпуска

Таблетки по 5 мг + 5 мг и 5 мг + 10 мг. По 10 таблеток в блистер из Al/ Al.

По 1, 2, 3 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

«Микро Лабс Лимитед»

Адрес производственной площадки: 63/3 и 4, Тхирувандар Коил,

Пудучерри - 605 102, Индия

Претензии направляйте в Представительство компании в РФ по адресу:

119 571, г. Москва, Ленинский проспект, 148, офис 57/58

тел. / факс: (495) 937-27-70/71

или

«Производитель»

«Микро Лабс Лимитед»

Адрес производственной площадки: Сипкот 92, Хосур – 635 126, Индия

Претензии направляйте в Представительство компании в РФ по адресу:

119 571, г. Москва, Ленинский проспект, 148, офис 57/58

тел. / факс: (495) 937-27-70/71

Представитель фирмы Гветадзе Н.Ш