

## **Состав**

*действующие вещества:* лизиноприл, амлодипин;

1 таблетка содержит лизиноприла 20 мг (в виде 21,76 мг лизиноприла дигидрата) и амлодипина 5 мг (в виде 6,94 мг амлодипина безилата)

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

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* белые или почти белые, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой «CF2» с одной стороны, вторая сторона без гравировки.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы АПФ (АПФ) в комбинации с блокаторами кальциевых каналов. Код АТХ С09В В03.

## **Фармакодинамика**

Экватор - комбинированный препарат с фиксированной комбинацией доз действующих веществ лизиноприла и амлодипина.

### *Лизиноприл*

Лизиноприл - ингибитор фермента пептидилдипептидазы. Он ингибирует ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), который катализирует превращение ангиотензина I в вазоконстрикторный пептид ангиотензин II. Ангиотензин II также стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников. Ингибирование АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II, в результате чего снижается вазопрессорная активность и уменьшается секреция альдостерона. Снижение последнего может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Поскольку в основе механизма, благодаря которому лизиноприл снижает артериальное давление, лежит угнетение ренин-ангиотензин-, лизиноприл снижает артериальное давление даже у пациентов с артериальной гипертензией с низким уровнем ренина. АПФ идентичен кининазы II - фермента, приводит к

деградации брадикинина. Играют повышенные концентрации брадикинина, мощного вазодилаторного пептида, роль в терапевтических эффектах лизиноприла, еще не выяснено.

### *Амлодипин*

Амлодипин - это дигидропиридиновый ингибитор поступления ионов кальция (блокатор медленных кальциевых каналов или антагонист ионов кальция), который блокирует их поступления через мембраны в мышечные клетки миокарда и сосудов.

Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов.

На данный момент точные причины положительного эффекта амлодипина при стенокардии не известны; однако известно, что снижение общей ишемической нагрузки происходит за счет следующих двух механизмов:

- Амлодипин вызывает расширение периферических артериол и, таким образом, снижает общее периферическое сопротивление сосудов, который преодолевает сердце (постнагрузку). Поскольку частота сердечных сокращений остается стабильной, разгрузки сердца приводит к снижению уровня потребления энергии миокардом и потребности миокарда в кислороде.
- Механизм действия амлодипина также, возможно, включает расширение главных коронарных артерий и артериол, как нормальных, так и расположенных в зоне ишемии. Это приводит к повышению уровня поступления кислорода в миокард у пациентов с вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).

Применение амлодипина 1 раз в сутки ежедневно приводит к клинически значимому снижению артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией как в вертикальном, так и в горизонтальном положении в течение 24 часов. Вследствие медленного начала действия быстрый гипотензивный эффект не наступает.

У пациентов со стенокардией разовая суточная доза амлодипина повышает переносимость физической нагрузки, увеличивает продолжительность интервала до приступа стенокардии, задерживает развитие депрессии сегмента ST (на 1 мм), а также снижает частоту приступов стенокардии и частоту приема нитроглицерина.

Амлодипин не проявляет какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ или концентрацию липидов плазмы крови и может применяться при лечении больных бронхиальной астмой, сахарным диабетом II типа и подагрой.

## **Фармакокинетика**

### *Лизиноприл*

Лизиноприл - ингибитор АПФ для перорального применения, не содержит сульфгидрильной группы.

### *Всасывания*

После приема внутрь концентрация в плазме крови достигается через 7 часов, хотя у пациентов с острым инфарктом миокарда наблюдалась тенденция к небольшой задержке во времени достижения максимальной концентрации в сыворотке крови. На основании данных о выводе с мочой средняя степень всасывания лизиноприла составляет примерно 25%, вариабельность у разных пациентов составляет от 6% до 60% в исследованном диапазоне доз (от 5 до 80 мг). У пациентов с сердечной недостаточностью биодоступность лизиноприла снижается примерно до 16%. Всасывания лизиноприла не зависит от приема пищи.

### *Распределение*

Лизиноприл не связывается с белками плазмы крови, за исключением циркулирующего АПФ. Исследования на крысах показали, что лизиноприл слабо проникает через гематоэнцефалический барьер.

### *Вывод*

Лизиноприл не метаболизируется в организме и выводится в неизменном виде с мочой. При многократном применении эффективный период полувыведения лизиноприла составляет 12,6 часа. Почечный клиренс лизиноприла у здоровых добровольцев составляет примерно 50 мл / мин. Снижение концентрации в сыворотке крови имеет длительный терминальный период полувыведения, что не способствует накоплению действующего вещества в организме. Вероятно, этот терминальный период полувыведения представляет насыщаемая связывания с АПФ и не имеет дозозависимый характер.

### Фармакокинетические характеристики у особых групп пациентов

#### *Печеночная недостаточность*

Нарушение функции печени у пациентов с циррозом печени привело к снижению всасывания лизиноприла (примерно на 30% в соответствии с данными о выводе с мочой), однако влияние препарата увеличилось (примерно на 50%) по сравнению со здоровыми добровольцами из-за снижения клиренса.

#### *Почечная недостаточность*

Нарушение функции почек снижает выведение лизиноприла, который выводится ими, но это снижение становится клинически значимым только при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл / мин. При легкой и умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина от 30 до 80 мл / мин) среднее значение площади под кривой «концентрация - время» (AUC) увеличивается только на 13%, тогда как при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина от 5 до 30 мл / мин) наблюдается увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза. Лизиноприл может выводиться из организма при гемодиализе. После 4 часов гемодиализа концентрация лизиноприла в плазме крови снижается в среднем на 60%, а диализный клиренс составляет от 40 до 55 мл / мин.

#### *Сердечная недостаточность*

У пациентов с сердечной недостаточностью отмечается большая концентрация лизиноприла в плазме крови по сравнению со здоровыми добровольцами (увеличение AUC в среднем на 125%), но на основании данных о выводе с мочой всасывания лизиноприла у них снижается примерно на 16% по сравнению со здоровыми лицами.

#### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста наблюдаются более высокая концентрация лизиноприла в крови и более высокие значения AUC (больше примерно на 60%) по сравнению с возрастными показателями молодых пациентов.

#### *Амлодипин*

##### *Всасывание, распределение, связывание с белками плазмы*

После применения терапевтических доз амлодипин хорошо всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 6-12 часов после применения. Биодоступность составляет по разным оценкам от 64 до 80%. Объем распределения составляет примерно 21 л / кг. Исследования in vitro показали, что примерно 97,5% циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы.

Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

## *Метаболизм и выведение*

Терминальный период полувыведения из плазмы составляет примерно 35-50 часов и соответствует применению препарата 1 раз в сутки. Амлодипин интенсивно метаболизируется в печени до неактивного метаболита, и только 10% исходного соединения и 60% метаболитов выводятся с мочой.

## Фармакокинетические характеристики у особых групп пациентов

### *Печеночная недостаточность*

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

### *Пациенты пожилого возраста*

Время достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови у пациентов пожилого возраста и более молодых пациентов практически одинаково. У пациентов пожилого возраста отмечена тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и периода полувыведения.

Увеличение AUC и периода полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью соответствовали ожиданиям относительно этой возрастной группы.

### *Комбинированный препарат с фиксированной дозой*

Не описано фармакокинетических взаимодействий между активными компонентами лекарственного средства Экватор, таблеток.

Фармакокинетические параметры (AUC, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>) не отличались от таковых после введения активных компонентов в отдельности.

Прием пищи не влияет на всасывание препарата Экватор, таблеток, в желудочно-кишечном тракте.

## **Показания**

- Эссенциальная артериальная гипертензия у взрослых.
- Заместительная терапия для пациентов с адекватным контролем артериального давления на фоне одновременного приема лизиноприла и амлодипина в указанных дозах.

## Противопоказания

Связанные с лизиноприлом:

- повышенная чувствительность к лизиноприлу или к любому другому ингибитора АПФ;
- ангионевротический отек, связанный с применением ингибитора АПФ, в анамнезе;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- беременность или период планирования беременности, период кормления грудью (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- одновременное применение Экватор с лекарственными средствами, которые содержат алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл / мин /  $1,73$  м<sup>2</sup>) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »);
- одновременное применение с сакубитрилом / вальсартаном; Не рекомендуется начинать прием Экватора ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилау / валсартана (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

Связанные с амлодипином:

- повышенная чувствительность к амлодипину или к любым другим производным дигидропиридина;
- тяжелая артериальная гипотензия;
- шок (в т. ч. кардиогенный);
- обструкция выходного тракта левого желудочка (стеноз аортального клапана тяжелой степени);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

Связанные с лекарственным средством Экватор:

- все указанные выше противопоказания, связанные с применением отдельных компонентов, также касаются комбинированного препарата Экватор;
- повышенная чувствительность к любой из вспомогательных веществ препарата Экватор (см. Раздел «Состав»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### Взаимодействия, связанные с лизиноприлом

#### *Гипотензивные средства*

Одновременное применение лизиноприла с другими гипотензивными препаратами (например, нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами) может привести к дополнительному снижению артериального давления.

#### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС)*

Известно, что двойная блокада РААС при одновременном применении ингибиторов АПФ, блокаторов рецептора ангиотензина II (БРА II) или алискиреном ассоциируется с повышенным риском развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

#### *Препараты, которые могут повышать риск развития ангионевротического отека*

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом / вальсартаном противопоказано в связи с увеличением риска развития ангионевротического отека (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с ингибиторами мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус) или ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, рацекадотрил), или тканевым активатором плазминогена, или вилдаглиптином может привести к увеличению риска развития ангионевротического отека (см. раздел «Особенности применения»).

#### *Диуретики*

При добавлении диуретика к терапии лизиноприлом антигипертензивный эффект обычно усиливается. У пациентов, уже получающих диуретики, и особенно у тех, кому лечение диуретиками был назначен недавно, при добавлении к терапии лизиноприла изредка может наблюдаться чрезмерное снижение артериального давления. Риск симптоматической гипотензии при применении лизиноприла можно свести к минимуму, прекратив применение диуретика до начала лечения лизиноприлом (см. Разделы «Особенности

применения» и «Способ применения и дозы»).

Пищевые добавки или заменители соли, содержащие калий, калийсберегающие диуретики и другие лекарственные средства, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови.

Несмотря на то, что содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормальных значений, в некоторых пациентов при лечении лизиноприлом может возникнуть гиперкалиемиа. Калийсберегающие диуретики (такие как спиронолактон, триамтерен или амилорид), пищевые добавки или заменители соли, содержащие калий, могут приводить к значительному повышению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек. При одновременном применении лизиноприла с другими препаратами, повышающими уровень калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол), следует соблюдать осторожность, так как известно, что действие триметоприма подобно действию калийсберегающих диуретиков, таких как амилорид. Таким образом, одновременный прием лизиноприла с вышеперечисленными лекарственными средствами не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения лекарственных средств следует применять с осторожностью и с периодическим мониторингом содержания калия в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

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

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

Если лизиноприл назначают одновременно с калийнезберегающим диуретиком, гипокалиемиа, индуцированная применением диуретиков, может уменьшиться.

### *Препараты лития*

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ отмечались обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и токсичность. Одновременное применение тиазидных диуретиков может увеличивать риск развития литиевой токсичности и усиливать уже повышенную литиевую токсичность на фоне применения ингибиторов АПФ. Одновременное применение лизиноприла и препаратов лития не рекомендуется, но в случае доказанной необходимости применения данной комбинации, следует тщательно

контролировать содержание лития в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе ацетилсалициловая кислота  $\geq 3$  г / сут*

Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывает противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП) может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к повышению риска ухудшения функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и увеличение содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек. Эти эффекты являются обратимыми. Следует соблюдать осторожность при применении комбинированной терапии, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, и рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале комбинированной терапии, так и в процессе лечения.

*Золото*

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

*Трициклические антидепрессанты / антипсихотические / анестетики*

Одновременное применение анестезирующего средств, трициклических антидепрессантов и антипсихотиков с ингибиторами АПФ может приводить к дальнейшему снижению артериального давления (см. Раздел «Особенности применения»).

*Симпатомиметики*

Симпатомиметики могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

*Гипогликемические препараты*

Известно, что одновременное применение ингибиторов АПФ и лекарственных гипогликемических средств (инсулин, пероральные гипогликемические средства) может усиливать гипогликемический эффект с риском возникновения

гипогликемии. Это явление чаще всего возникает в течение первых недель комбинированной терапии и у пациентов с почечной недостаточностью.

*Лекарственные средства, угнетающие функцию костного мозга (иммунодепрессанты, аллопуринол, прокаинамид)*

Одновременное применение с лизиноприлом увеличивает риск нейтропении и / или агранулоцитоза (см. Раздел «Особенности применения»).

*Ацетилсалициловая кислота, тромболитиков, бета-адреноблокаторы, нитраты*

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

#### Взаимодействия, связанные с амлодипином

Влияние других лекарственных средств на амлодипин

##### *Ингибиторы фермента СYP3A4*

Одновременное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами СYP3A4 (ингибиторами протеазы, азольными фунгицидами, макролидами, такими как эритромицин или кларитромицин, верапамилом или дилтиаземом) может привести к значительному повышению концентрации амлодипина, что приводит к повышению риска возникновения артериальной гипотензии. Клинические проявления этих вариаций фармакокинетики могут быть более выражены у пациентов пожилого возраста. Таким образом, рекомендуется медицинское наблюдение за пациентами, а также коррекция дозы амлодипина, если потребуется.

Кларитромицин является ингибитором СYP3A4. Существует повышенный риск гипотензии у пациентов, получающих кларитромицин амлодипина. При одновременном применении амлодипина с кларитромицином рекомендуется строгий медицинский контроль за пациентами.

##### *Индукторы изофермента СYP3A4*

При одновременном применении с известными индукторами изофермента СYP3A4 концентрация амлодипина в крови может изменяться. Поэтому необходимо контролировать артериальное давление и в случае необходимости корректировать дозу препаратов во время и после комбинированного лечения, особенно при приеме мощных индукторов изофермента СYP3A4 (таких как рифампицин, *Hypericum perforatum*).

Прием амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов это может привести к увеличению биодоступности амлодипина, в результате чего повышается его гипотензивное действие.

### *Дантролен (инфузия)*

В ходе исследований на животных после приема верапамила и введения дантролена наблюдалась фибрилляция желудочков и сердечно-сосудистая недостаточность с сопутствующей гиперкалиемией и последующим летальным исходом. Из-за риска развития гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам, склонным к злокачественной гипертермии, а также для лечения злокачественной гипертермии.

### *Влияние амлодипина на другие лекарственные средства*

Гипотензивное действие амлодипина усиливает соответствующий эффект других лекарственных средств, которые имеют антигипертензивные свойства.

### *Такролимус*

Одновременное применение такролимуса и амлодипина может привести к повышению концентрации такролимуса в крови механизм такого взаимодействия до конца не изучен. Чтобы избежать токсического действия такролимуса следует контролировать концентрацию такролимуса в крови в ходе терапии амлодипином и при необходимости корректировать дозу такролимуса.

### *Ингибиторы мишеней рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR)*

Такие ингибиторы mTOR, как сиролимус, темсиролимус и эверолимус, являются субстратами CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При одновременном применении амлодипина с ингибиторами mTOR может усиливаться влияние последних.

### *Циклоспорин*

На данный момент не было проведено исследований по изучению взаимодействия циклоспорина и амлодипина у здоровых добровольцев или других популяций, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки, в которых наблюдалось повышение концентраций циклоспорина в крови (в среднем на 0% -40%). В связи с этим у таких пациентов следует контролировать концентрацию циклоспорина в крови в ходе терапии амлодипином и при необходимости уменьшить дозу циклоспорина.

## *Симвастатин*

Одновременное применение повторных доз 10 мг амлодипина и 80 мг симвастатина приводило к увеличению концентрации симвастатина на 77% по сравнению с соответствующим концентрацией при монотерапии симвастатином. Дозу симвастатина для пациентов, принимающих амлодипин, следует ограничить 20 мг в сутки.

Известно, что в исследованиях клинических взаимодействий амлодипин не влиял на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина и варфарина.

### **Особенности применения**

Все указанные ниже особенности применения, связанные с применением отдельных компонентов, также касаются комбинированного лекарственного средства Экватор.

#### Особенности применения, связанные с лизиноприлом

##### *Симптоматическая артериальная гипотензия*

Симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией.

Существенное снижение артериального давления может возникать у пациентов со снижением объема циркулирующей крови вследствие приема диуретиков, строгой бессолевой диеты, диализа, диареи, рвоты, а также у пациентов с выраженной ренинзависимой артериальной гипертензией (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие механизмами» и «Побочные реакции»).

У пациентов с сердечной недостаточностью, сопровождающейся почечной недостаточностью или без последней, зарегистрированы случаи возникновения симптоматической гипотензии. Подобные случаи наиболее вероятны у пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточности вследствие приема больших доз петлевых диуретиков, гипонатриемии или функциональной почечной недостаточности. У пациентов с повышенным риском симптоматической артериальной гипотензии следует вести наблюдение за параметрами гипотензивного эффекта после приема начальной дозы. Эти рекомендации касаются пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту. В случае развития артериальной гипотензии пациенту следует придать положение лежа на спине с приподнятыми нижними конечностями и восполнить потерю

жидкости (внутривенное вливание физиологического раствора) при необходимости. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием к применению препарата, и дальнейшее дозирование обычно не вызывает проблем после повышения артериального давления в результате увеличения объема циркулирующей крови.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным артериальным давлением лизиноприл может вызвать дополнительное снижение системного артериального давления. Это известный эффект, и обычно он не является причиной для прекращения терапии. Если артериальная гипотензия симптоматической может потребоваться снижение дозы или прекращения приема лизиноприла.

#### *Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда*

Лечение лизиноприлом не следует начинать у пациентов с острым инфарктом миокарда, склонных к дальнейшему серьезному ухудшению гемодинамики после лечения вазодилататорами. Это пациенты с систолическим артериальным давлением 100 мм рт. ст. или ниже или кардиогенным шоком. В течение первых 3 дней после инфаркта миокарда дозу следует уменьшить, если систолическое артериальное давление составляет 120 мм рт. ст. или ниже. Поддерживающие дозы следует уменьшить до 5 мг или временно до 2,5 мг, если систолическое артериальное давление составляет 100 мм рт. ст. или ниже. При сохранении артериальной гипотензии (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. Хранится более 1 часа) лизиноприл следует отменить.

#### *Стеноз аортального и митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия*

Как и все ингибиторы АПФ, лизиноприл следует назначать с осторожностью пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выходного тракта левого желудочка, такими как аортальный стеноз или гипертрофическая кардиомиопатия.

#### *Почечная недостаточность*

При нарушении функции почек (клиренс креатинина <80 мл / мин) стартовую дозу лизиноприла необходимо корректировать в зависимости от клиренса креатинина пациента, а затем - в зависимости от реакции пациента на лечение. Рутинный контроль содержания калия и концентрации креатинина является частью стандартной медицинской практики лечения таких пациентов.

У пациентов с сердечной недостаточностью артериальная гипотензия после начала лечения ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему ухудшению

функции почек. В таких случаях сообщалось об острой почечной недостаточности, как правило, обратную.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки, получавших ингибиторы АПФ, возможно повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, как правило, обратимое после отмены препарата. Это особенно вероятно у пациентов с почечной недостаточностью.

При наличии у пациента также реноваскулярной артериальной гипертензии существует повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение следует начинать под тщательным медицинским наблюдением с низких доз и осторожно титровать дозу. Поскольку лечение диуретиками может способствовать развитию указанных выше состояний, их применение следует прекратить, при этом функцию почек следует контролировать в течение первых недель терапии лизиноприлом.

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

При остром инфаркте миокарда лечение лизиноприлом не следует начинать пациентам с признаками почечной недостаточности, которые определялись как концентрация креатинина в сыворотке крови, что превышает  $177 \text{ мкмоль / л}$  и / или протеинурия, превышающая  $500 \text{ мг / 24 часа}$ . В случае развития нарушения функции почек при лечении лизиноприлом (концентрация креатинина в сыворотке крови более  $265 \text{ мкмоль / л}$  или в два раза превышает соответствующее значение до начала лечения), врач должен рассмотреть целесообразность отмены лизиноприла.

### *Протеинурия*

Известно о редких случаях протеинурии у пациентов, особенно при снижении функции почек или после высоких доз лизиноприла. В случае клинически значимой протеинурии (более  $1 \text{ г / сут}$ ) лекарственное средство назначается только после оценки пользы от лечения и потенциального риска и при постоянном мониторинге клинических и биохимических параметров пациента.

## *Повышенная чувствительность, ангионевротический отек*

Сообщалось о единичных случаях ангионевротического отека лица, рук и ног, губ, языка, голосовой щели и / или гортани у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая лизиноприл. Ангионевротический отек может возникнуть в любой момент во время лечения. В таких случаях следует немедленно отменить лизиноприл, назначить соответствующее лечение, обеспечить медицинское наблюдение, чтобы убедиться в исчезновении всех симптомов до выписки пациента. Даже в случаях отека языка, который не сопровождается дыхательной недостаточностью, пациенты могут потребовать длительного наблюдения, поскольку лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточным.

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

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

Пациенты, у которых ранее наблюдался ангионевротический отек, не связанный с лечением ингибиторами АПФ, могут быть более склонны к развитию ангионевротического отека при применении ингибитора АПФ (см. Раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом / вальсартаном противопоказано в связи с увеличением риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрилом / вальсартаном следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы лизиноприла. Лечение лизиноприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила / валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптином может привести к повышению риска развития ангионевротического отека

(например, отек дыхательных путей или языка с дыхательной недостаточностью или без нее) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Пациентам, уже принимающих ингибиторы АПФ, начинать лечение рацекадотрилом, ингибиторами mTOR и вилдаглиптином следует с осторожностью.

#### *Анафилактоидные реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе*

Сообщалось о анафилактоидные реакции у пациентов, находящихся на диализе с использованием высокопроточных диализных мембран с высокой проницаемостью (например, AN 69), и одновременно получали ингибитор АПФ. У таких пациентов следует рассмотреть целесообразность применения другого типа диализной мембраны или гипотензивного препарата другого класса.

#### *Анафилактоидные реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)*

В редких случаях у пациентов, получавших ингибиторы АПФ во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с декстрана сульфатом, возникали анафилактоидные реакции, угрожавшие жизни. Возникновение подобных реакций можно избежать, если воздерживаться от терапии ингибиторами АПФ перед каждым сеансом афереза.

#### *Десенсибилизация*

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизации ядом перепончатокрылых (например, *Hymenoptera venom*), возникают устойчивые анафилактоидные реакции. У таких пациентов анафилактоидных реакций удалось избежать с помощью временной отмены ингибиторов АПФ, но они развивались вновь после случайного приема препарата.

#### *Печеночная недостаточность*

В редких случаях прием ингибиторов АПФ сопровождался синдромом, который начинался с холестатической желтухи, прогрессировал в фульминантного некроза и (иногда) приводил к летальному исходу. Механизм развития данного синдрома неясен. Пациентам, получающим лизиноприл, в которых развивается желтуха или значительно повышается активность печеночных ферментов, следует прекратить применение лизиноприла и находиться под соответствующим контролем.

#### *Нейтропения / агранулоцитоз*

Сообщалось о нейтропении / агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия у пациентов, получавших ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек без других отягчающих факторов нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз являются обратимыми и исчезают после отмены ингибитора АПФ.

Лизиноприл следует назначать с осторожностью пациентам с системными заболеваниями соединительной ткани, при лечении иммунодепрессантами, аллопуринолом или прокаинамидом, или при сочетании этих отягчающих факторов, особенно при наличии предварительного нарушения функции почек. В некоторых из этих пациентов развились серьезные инфекционные заболевания, в нескольких случаях не подвергались интенсивной антибиотикотерапии. Периодически во время лечения лизиноприлом рекомендуется проводить лабораторные исследования (анализ крови с определением лейкоцитарной формулы) у таких пациентов, а также предупредить их о необходимости сообщать о появлении первых признаков инфекционного заболевания.

#### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС)*

Одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) или алискиреном повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). По этой причине двойная блокада РААС путем одновременного применения с ингибиторами АПФ, БРА II или алискиреном не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Если двойная блокада РААС абсолютно показана, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления.

Ингибиторы АПФ и БРА II не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

#### *Раса*

У пациентов негроидной расы ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек, чем у пациентов другой расовой принадлежности. Как и в случае с другими ингибиторами АПФ у пациентов негроидной расы лизиноприл может быть менее эффективен в отношении снижения артериального давления, чем у пациентов другой расовой принадлежности, что, вероятно, обусловлено более высокой частотой состояний с низким уровнем ренина у пациентов негроидной расы, страдающих АГ.

## *Кашель*

Сообщалось о кашель при применении ингибиторов АПФ. Кашель обычно непродуктивным, персистирующим и исчезает после отмены препарата. Кашель, индуцированный приемом ингибиторов АПФ, следует учитывать при дифференциальной диагностике кашля.

## *Хирургическое вмешательство / анестезия*

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

## *Гиперкалиемия*

Ингибиторы АПФ могут вызвать развитие гиперкалиемии, поскольку они подавляют выделение альдостерона. Как правило, данный эффект клинически незначительный у пациентов с нормальной функцией почек. Однако у пациентов с нарушением функции почек, сахарным диабетом II типа и / или у пациентов, принимающих пищевые добавки, содержащие калий (в т. ч. заменители соли), калийсберегающие диуретики (например спиронолактон, триамтерен или амилорид), а также у пациентов, принимающих другие препараты, которые могут повышать содержание калия в сыворотке крови (например, гепарин, триметоприм или комбинированное лекарственное средство ко-тримоксазол (триметоприм / сульфаметоксазол), и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина, может развиваться гиперкалиемия. Следует с осторожностью применять калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина пациентам, которые принимают ингибиторы АПФ. в случае необходимости одновременного применения указанных выше препаратов рекомендуется регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови и функционального состояния почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## *Пациенты с сахарным диабетом*

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или получают инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ следует осуществлять тщательный контроль гликемии (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## *Препараты лития*

Не рекомендуется комбинация препаратов лития и лизиноприла (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## Особенности применения, связанные с амлодипином

Безопасность и эффективность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

### *Сердечная недостаточность*

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

Блокаторы кальциевых каналов, в том числе амлодипин, следует с осторожностью назначать пациентам с застойной сердечной недостаточностью, поскольку они повышают риск сердечно-сосудистых событий и летальности в будущем.

### *Печеночная недостаточность*

У пациентов с печеночной недостаточностью отмечаются удлинение периода полувыведения амлодипина и повышение значения AUC, однако соответствующие рекомендации по дозированию не разработаны. Поэтому применение амлодипина следует начинать с минимальной дозы в диапазоне дозирования. Начинать лечение и повышать дозу следует с осторожностью. Для пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться медленное титрование дозы и тщательное наблюдение.

### *Пациенты пожилого возраста*

Пациентам пожилого возраста повышать дозу следует с осторожностью (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

### *Почечная недостаточность*

Таким пациентам амлодипин можно назначать в обычных дозах. Изменения концентраций амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Амлодипин не выводится с помощью диализа.

## Особенности применения, связанные с препаратом Экватор

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть практически свободный от натрия.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

*Связана с лизиноприлом*

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

*Связана с амлодипином*

Амлодипин может вызвать незначительный или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. У пациентов, которые испытывают головокружение, головная боль, усталость или тошноту, может нарушаться способность к реагированию. Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения.

В соответствии с указанным выше, препарат Экватор может влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (особенно в начале лечения).

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### Беременность

Лекарственное средство Экватор противопоказано применять беременным и женщинам, планирующим беременность (см. Раздел «Противопоказания»).

Опыт применения лизиноприла и амлодипина беременными женщинами в адекватных контролируемых клинических исследованиях отсутствует. Однако их сочетание активных веществ не рекомендуется или противопоказано (информацию о активных веществ см. В разделе «Состав»).

Если во время лечения Экватор подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить, если необходимо - заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным (см. Раздел «Особенности применения»).

Применение лекарственного средства Экватор не следует начинать во время беременности. Если продолжение лечения Экватор признано необходимым,

пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с известным профилем безопасности применения в период беременности.

### *Применение лизиноприла*

Эпидемиологические данные о риске тератогенности, связанный с применением ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности, не являются убедительными, однако некоторое увеличение риска не исключено. Если продолжение лечения ингибитором АПФ признано необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с известным профилем безопасности применения в период беременности. При подтверждении беременности следует немедленно прекратить лечение ингибитором АПФ и, при необходимости, начать альтернативное лечение.

Известно, что применение ингибиторов АПФ во время второго и третьего триместров беременности индуцирует фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если ингибитор АПФ применялся со второго триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое исследование функции почек и черепа. За новорожденными и грудными детьми, матери которых принимали ингибиторы АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления артериальной гипотензии (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### *Применение амлодипина*

Безопасность применения амлодипина для беременных женщин не установлена.

Известно, что в исследованиях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность при применении высоких доз. Применение в период беременности возможно только при отсутствии более безопасного альтернативного лечения, а также в тех случаях, когда само заболевание связано с большим риском для матери и плода.

### Период кормления грудью

Информация по применению лизиноприла в период кормления грудью отсутствует. Амлодипин выделяется в грудное молоко. Количество амлодипина, полученного ребенком с молоком матери, оценивается с межквартильным диапазоном 3-7%, максимум - 15%. Влияние амлодипина на ребенка не оценивался.

Лекарственное средство Экватор противопоказано применять в период грудного вскармливания, Должны применять альтернативные препараты с установленным профилем безопасности, особенно в случае грудного вскармливания новорожденного или недоношенного ребенка (см. Раздел «Противопоказания»).

### *Фертильность*

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

### *Применение амлодипина*

Сообщалось о обратные биохимические изменения в головках сперматозоидов у некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов. Клинических данных о возможном влиянии амлодипина на фертильность недостаточно.

## **Способ применения и дозы**

### *Дозы*

Рекомендуемая доза - 1 таблетка в сутки. Максимальная суточная доза - 1 таблетка.

Как правило, комбинированные препараты с фиксированными дозами не подходят для начальной терапии.

Препарат Экватор, таблетки 20 мг / 5 мг, показан только пациентам, для которых титрованных оптимальные поддерживающие дозы лизиноприла и амлодипина составляют 20 мг и 5 мг соответственно. При необходимости можно рассмотреть целесообразность выбора препарата Экватор с другими дозами отдельных компонентов.

### *Почечная недостаточность*

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

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

## *Печеночная недостаточность*

Рекомендации по дозам у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью еще не разработаны, поэтому подбор доз таким пациентам следует проводить с осторожностью, и начинать следует с минимальной дозы в диапазоне дозирования (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Особенности применения»). Для подбора оптимальной начальной дозы и поддерживающей дозы у пациентов с печеночной недостаточностью титрования доз следует проводить в индивидуальном порядке, используя свободную комбинацию лизиноприла и амлодипина.

Фармакокинетику амлодипина при тяжелой печеночной недостаточности не исследовалась. Применение амлодипина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью следует начинать с низкой дозы, при этом титрование доз следует проводить медленно.

## *Пациенты пожилого возраста (от 65 лет)*

Пациентам пожилого возраста препарат следует назначать с осторожностью.

Известно, что в клинических исследованиях изменение профиля эффективности и безопасности амлодипина или лизиноприла в зависимости от возраста не наблюдалось. Чтобы выбрать оптимальную поддерживающую дозу для пациентов пожилого возраста, титрования доз следует проводить в индивидуальном порядке, используя свободную комбинацию лизиноприла и амлодипина.

## Способ применения

Внутрь. Поскольку пища не влияет на всасывание препарата, препарат Экватор можно принимать независимо от приема пищи, то есть до, во время или после еды.

## **Дети**

Безопасность и эффективность применения препарата Экватор детям (в возрасте до 18 лет) не установлены.

## **Передозировка**

Нет данных о передозировке лекарственного средства Экватор у человека.

## *Передозировка лизиноприла*

Данные о передозировке у человека ограничены. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АПФ, могут проявляться артериальной гипотонией, циркуляторным шоком, нарушением электролитного баланса, почечной недостаточностью, гипервентиляцией, тахикардией, учащенным сердцебиением, брадикардией, головокружением, тревогой и кашлем. При передозировке рекомендуется введение физиологического раствора. В случае развития артериальной гипотензии следует положить пациента на спину. Можно также рассмотреть целесообразность инфузии ангиотензина II и / или введения катехоламинов.

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

### *Передозировка амлодипина*

Данные об умышленном передозировке у человека ограничены.

### Симптомы

Передозировка может привести к чрезмерной периферической вазодилатации с рефлекторной тахикардией. Зарегистрирована также выраженная и длительная системная артериальная гипотензия, вплоть до шока с летальным исходом.

### Лечение

При клинически значимой артериальной гипотензии вследствие передозировки амлодипина необходимо проводить активные мероприятия по поддержке сердечно-сосудистой системы, включая частый контроль показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, положить пациента на спину, подняв нижние конечности (выше головы), и контролировать объем циркулирующей крови и диуреза.

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

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

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

Передозировка лекарственным средством Экватор может привести к избыточной периферической вазодилатации с выраженной артериальной гипотензии и острой сосудистой недостаточностью, нарушений электролитного баланса, почечной недостаточности, гипервентиляции, тахикардии, учащенного сердцебиения, брадикардии, головокружение, тревоги и кашля. Рекомендуется проведение симптоматического лечения (положить пациента на спину, наблюдение и, при необходимости, поддержка функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, артериального давления, объема циркулирующей крови и электролитного баланса, а также концентрации креатинина в сыворотке крови). В случае выраженной артериальной гипотензии необходимо положить пациента на спину, подняв нижние конечности на уровень выше головы; если введение жидкости не дало достаточного результата, может потребоваться поддерживающая терапия в виде введения периферических вазопрессоров, при отсутствии противопоказаний к их применению. Можно также рассмотреть целесообразность инфузии ангиотензина II. Введение кальция глюконата может обнаружить положительное влияние на обратное развитие эффектов, вызванных блокадой кальциевых каналов.

Лизиноприл можно удалить из системного кровотока путем гемодиализа.

Применение высокопроточных полиакрилонитриловых мембран при диализа не рекомендуется.

## **Побочные реакции**

Частоту определяют следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); редкие (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $<1/100$ ); единичные (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $<1/1\ 000$ ) редкие ( $<1/10\ 000$ ); частота неизвестна (не может быть оценена исходя из имеющихся данных).

В пределах каждой частотной группы побочные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Побочные реакции, которые наблюдались и были зарегистрированы при лечении отдельно лизиноприлом и амлодипином

Система органов	Частота	Побочные реакции лизиноприла	Побочные реакции амлодипина
Со стороны крови и лимфатической системы	одионые	Снижение уровня гемоглобина снижение гематокрита	
	редкие	Угнетение функции костного крововетворения, анемия, агранулоцитоз (см. Раздел «Особенности применения»), лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, лимфаденопатия	Тромбоцитопения, лейкопения
Со стороны иммунной системы	редкие	Аутоиммунные нарушения	Аллергические реакции
	частота неизвестна	Анафилактические / анафилктоидные реакции	
Со стороны эндокринной системы	одионые	Синдром неадекватной секреции АДГ (СНС АДГ)	
Со стороны обмена веществ и питания	редкие	Гипогликемия	Гипергликемия
Со стороны психики	редкие	Изменения настроения, нарушения сна, галлюцинации	Бессонница, изменения настроения (включая беспокойство), депрессия

одиочные	Спутанность сознания	Спутанность сознания	
частота неизвестна	депрессия		
Со стороны нервной системы	частые	Головокружение, головная боль	Сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения)
	редкие	Вертиго, парестезии, дисгевзия	Синкопе, тремор, дисгевзия, гипестезия, парестезии
	одиочные	расстройства обоняния	
	редкие		Гипертонус, периферическая нейропатия
	частота неизвестна	синкопе	экстрапирамидные нарушения
Со стороны органа зрения	частые		Нарушение зрения (включая диплопии)
Со стороны органов слуха и равновесия	редкие		Звон в ушах
Со стороны сердца	частые		пальпитация
	редкие	Инфаркт миокарда, вероятно, на фоне чрезмерного снижения артериального давления у пациентов из группы высокого риска (см. Раздел «Особенности применения»), тахикардия, пальпитация	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляция предсердий)

редкие		инфаркт миокарда	
Со стороны сосудистой системы	частые	Ортостатические эффекты (в т. ч. ортостатическая гипотензия)	гиперемия кожи
	редкие	Острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт), вероятно на фоне чрезмерного снижения артериального давления у пациентов из группы высокого риска (см. Раздел «Особенности применения»), тахикардия, синдром Рейно	артериальная гипотензия
	редкие		васкулит
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	частые	кашель	одышка
	редкие	ринит	Кашель, ринит
	редкие	Бронхоспазм, аллергический альвеолит / эозинофильная пневмония, синусит	
Со стороны желудочно-кишечного тракта	частые	Диарея, рвота	Боль в животе, тошнота диспепсия, нарушение дефекации (диарея, запор)

редкие	Боль в животе, тошнота, диспепсия	Рвота, сухость во рту	
одиночные	Сухость во рту		
редкие	Панкреатит, ангионевротический отек кишечника	Панкреатит, гастрит, гиперплазия десен	
Со стороны пищеварительной системы	редкие	Печеночная недостаточность, гепатит - гепатоцеллюлярный или холестатический, желтуха (см. Раздел «Особенности применения»)	Гепатит, желтуха, повышение уровня печеночных ферментов **
Со стороны кожи и подкожных тканей	редкие	Сыпь, зуд	Алопеция, пурпура, изменение окраски кожи, гипергидроз, зуд, сыпь, сыпь, крапивница
	одиночные	Псориаз, крапивница, алопеция, повышенная чувствительность / ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и / или гортани (см. Раздел «Особенности применения»)	

редкие	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса - Джонсона, мультиформная эритема, пузырчатка, потение, доброкачественный лимфаденоз кожи *	Отек Квинке, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, ангионевротический отек, френский синдром	
частота неизвестна		Токсический эпидермальный некролиз	
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	частые		Припухлость лодыжек (голеностопного сустава), мышечные судороги
	редкие		Артралгия, миалгия, боль в спине
Со стороны почек и мочевыводящих путей	частые	Нарушение функции почек	
	редкие		Расстройство мочеиспускания, никтурия, увеличение частоты мочеиспускания
	одиночные	Острая почечная недостаточность, уремия	
	редкие	Олигурия / анурия	
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез	редкие	импотенция	Импотенция, гинекомастия
	одиночные	гинекомастия	

Общие нарушения и нарушения в месте введения	очень часто		отеки
	частые	-	Утомляемость, астения
	редкие	Утомляемость, астения	Боль в груди, боль, недомогание
Исследование	редкие	Повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия, повышение активности печеночных ферментов	Увеличение массы тела, уменьшение массы тела
	одиночные	Увеличение билирубина в сыворотке крови, гипонатриемия	

\* Сообщалось о симптомокомплексе, который может включать один или несколько из следующих симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия / артрит, положительная реакция на антинуклеарные антитела (АНА), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, сыпь на коже, фотосенсибилизация или другие изменения со стороны кожи.

\*\* Чаще всего ассоциировалось с холестазом.

Данные клинических исследований по безопасности позволяют предположить, что лизиноприл обычно хорошо переносится детьми и подростками с артериальной гипертензией, и профиль безопасности в этой возрастной группе сравним с таковым у взрослых.

#### *Сообщение о подозреваемых побочных реакции*

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации препарата играют важную роль и позволяют наблюдение за соотношением «польза / риск» при применении лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых побочных реакции через государственную систему сообщений о побочных реакциях.

#### **Срок годности**

2 года.

#### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной упаковке.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

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

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).