ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Эквапресс®

Регистрационный номер: ЛП-№(002982)-(РГ-RU)

Торговое наименование: Эквапресс®

Группировочное наименование: амлодипин + индапамид + лизиноприл

Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением

Состав

1 капсула содержит:

Дозировка 5 мг + 1,5 мг + 10 мг

Действующие вещества: амлодипина безилат – 6,934 мг (эквивалентно амлодипину 5 мг), индапамид – 1,5 мг, лизиноприла дигидрат – 10,888 мг (эквивалентно лизиноприлу 10 мг).

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, кальция гидрофосфата дигидрат, маннитол, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, тальк, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, Опадрай II белый (содержит: поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол-3350, тальк), твердая желатиновая капсула (содержит: краситель железа оксид желтый, титана диоксид, вода, желатин).

Дозировка 10 мг + 1,5 мг + 20 мг

Действующие вещества: амлодипина безилат – 13,868 мг (эквивалентно амлодипину 10 мг), индапамид – 1,5 мг, лизиноприла дигидрат – 21,776 мг (эквивалентно лизиноприлу 20 мг).

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, кальция гидрофосфата дигидрат, маннитол, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, тальк, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, Опадрай II белый (содержит: поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол-3350, тальк), твердая желатиновая капсула (содержит: краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный, титана диоксид, вода, желатин).

Дозировка 5 мг + 1,5 мг + 20 мг

Действующие вещества: амлодипина безилат – 6,934 мг (эквивалентно амлодипину 5 мг), индапамид – 1,5 мг, лизиноприла дигидрат – 21,776 мг (эквивалентно лизиноприлу 20 мг).

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза, кальция гидрофосфата дигидрат, маннитол, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, тальк, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, Опадрай II белый (содержит: поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол-3350, тальк), твердая желатиновая капсула (содержит: краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный, вода, желатин).

Описание

Дозировка 5 мг + 1,5 мг + 10 мг

Твердые желатиновые капсулы желтого цвета, размер № 1. Содержимое капсул – 1 круглая, двояковыпуклая таблетка белого цвета, с гравировкой «CF4» на одной стороне (содержит амлодипин и лизиноприл) и 1 овальная, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, белого цвета, с гравировкой «CP3» на одной стороне и риской на другой стороне (содержит индапамид).

Дозировка 10 мг + 1,5 мг + 20 мг

Твердые желатиновые капсулы светло-оранжевого цвета, размер № 1. Содержимое капсул – 2 круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой «CF4» на одной стороне (содержат амлодипин и лизиноприл) и 1 овальная, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, белого цвета, с гравировкой «CP3» на одной стороне и риской на другой стороне (содержит индапамид).

Дозировка 5 мг + 1,5 мг + 20 мг

Твердые желатиновые капсулы темно-оранжевого цвета, размер № 0. Содержимое капсул – 2 круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой «CF1» на одной стороне (содержат амлодипин и лизиноприл) и 1 овальная, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, белого цвета, с гравировкой «CP3» на одной стороне и риской на другой стороне (содержит индапамид).

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), комбинации; ингибиторы АПФ, другие комбинации.

Код АТХ: C09BX

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эквапресс® – фиксированная комбинация антигипертензивных компонентов

амлодипина, индапамида и лизиноприла, которые обладают взаимодополняющими механизмами действия, позволяющими контролировать артериальное давление (АД), а также синергично оказывают кардиопротективное действие.

Комбинация амлодипина, индапамида и лизиноприла позволяет предотвратить возможное развитие побочных эффектов, возникающих при назначении отдельных компонентов препарата. Например, расширяя артериолы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК) могут вызывать задержку натрия и жидкости в организме, что приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) блокирует этот процесс и нормализует ответ организма на солевую нагрузку.

Ингибиторы АПФ значительно снижают гипокалиемию, вызванную диуретиками.

Амлодипин

Производное дигидропиридина – блокатор «медленных» кальциевых каналов, который оказывает антигипертензивное и антиангинальное действие. Блокирует «медленные» 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. вызванный курением).

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

Оказывает длительное дозозависимое антигипертензивное действие. Антигипертензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов. При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч (в положении «лежа» и «стоя»).

Ортостатическая гипотензия при применении амлодипина встречается достаточно редко. Амлодипин 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, 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 при терапии пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Значимое снижение АД наблюдается через 6–10 ч, длительность эффекта – 24 ч.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (включая коронарный атеросклероз с поражением одного сосуда и до стеноза 3-х и более артерий, атеросклероз сонных артерий), перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (ЧТКА), или у пациентов со стенокардией, применение амлодипина предупреждает развитие утолщения интимы-медии сонных артерий, снижает летальность от инфаркта миокарда, инсульта, ЧТКА, аорто-коронарного шунтирования; приводит к снижению числа госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН); снижает частоту вмешательств, направленных на восстановление коронарного кровотока.

Не повышает показатель смертности или развития осложнений и летальных исходов у пациентов с ХСН (III–IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)) на фоне терапии дигоксином, диуретиками и ингибиторами АПФ. У пациентов с ХСН (III–IV функциональный класс по классификации NYHA) неишемической этиологии при применении амлодипина существует вероятность возникновения отека легких.

Индапамид

Индапамид относится к производным сульфонамида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют всасывание ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. При этом увеличивается выделение почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, что сопровождается увеличением диуреза и антигипертензивным эффектом. В клинических исследованиях при применении индапамида в режиме монотерапии в дозах, не оказывающих выраженного диуретического эффекта, был продемонстрирован 24-часовой антигипертензивный эффект.

Антигипертензивная активность индапамида связана с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением артериолярного и общего периферического сосудистого сопротивления.

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при определенной дозе достигают плато терапевтического эффекта, в то время как частота побочных эффектов продолжает увеличиваться при дальнейшем повышении дозы препарата. Поэтому не следует увеличивать дозу препарата, если при приеме рекомендованной дозы не достигнут терапевтический эффект.

В краткосрочных, среднесрочных и долгосрочных исследованиях с участием пациентов с артериальной гипертензией было показано, что индапамид:

- не влияет на показатели липидного обмена, включая концентрацию триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности;
- не влияет на углеводный обмен, в том числе у пациентов с сахарным диабетом.

Лизиноприл

Лизиноприл – ингибитор АПФ, подавляет трансформацию ангиотензина I в ангиотензин II. Снижение концентрации ангиотензина II приводит к прямому снижению секреции альдостерона. Лизиноприл подавляет деградацию брадикинина и повышает синтез простагландинов. Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, АД, преднагрузку и давление в легочных капиллярах. У пациентов с ХСН увеличивает минутный объем крови и повышает устойчивость миокарда к нагрузкам. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты объясняются его воздействием на тканевую ренин-ангиотензиновую систему. При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа.

Лизиноприл улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

У пациентов с ХСН ингибиторы АПФ увеличивают ожидаемую продолжительность жизни; у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе при отсутствии клинических проявлений сердечной недостаточности лизиноприл замедляет прогрессирование дисфункции левого желудочка.

У пациентов с ХСН лизиноприл начинает действовать в течение 1 часа после приема внутрь. Максимальный эффект достигается в течение 6–7 ч; длительность эффекта – 24 часа. У пациентов с артериальной гипертензией эффект проявляется в течение первых дней после начала лечения; стабилизация эффекта наступает в течение 1–2 месяцев лечения. Случаи выраженного повышения АД после резкой отмены препарата не зарегистрированы. Лизиноприл обеспечивает как снижение АД, так и уменьшение альбуминурии. У пациентов с гипергликемией препарат способствует восстановлению функции поврежденного эндотелия клубочков. У пациентов с сахарным диабетом лизиноприл не оказывает влияния на концентрацию глюкозы в плазме крови; прием

препарата не приводит к учащению случаев гипогликемии.

Фармакокинетика

Амлодипин

Всасывание

После приема внутрь амлодипин хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Средняя абсолютная биодоступность составляет 64–80%, C_{max} в сыворотке крови наблюдается через 6–12 ч. Равновесные концентрации (Css) достигаются после 7–8 дней терапии. Прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина.

Распределение и связывание с белками плазмы крови

Средний объем распределения составляет 21 л/кг массы тела, что указывает на то, что большая часть препарата находится в тканях, а меньшая – в крови. Большая часть амлодипина, находящегося в крови (97,5%), связывается с белками плазмы крови. Амлодипин проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм/выведение

Амлодипин подвергается медленному, но активному метаболизму в печени при отсутствии значимого эффекта «первичного прохождения» через печень. Метаболиты не обладают существенной фармакологической активностью. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови варьирует от 35 до 50 ч, что позволяет принимать лекарственный препарат один раз в сутки. $T_{1/2}$ при повторном применении – примерно 45 ч. Около 60% принятой внутрь дозы выводится почками преимущественно в виде метаболитов, 10% – в неизмененном 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). Амлодипин не удаляется из плазмы крови при гемодиализе.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пожилых пациентов (старше 65 лет) выведение амлодипина замедлено ($T_{1/2}$ – 65 ч) по сравнению с молодыми пациентами, однако эта разница не имеет клинического значения.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Удлинение $T_{1/2}$ у пациентов с печеночной недостаточностью предполагает, что при длительном применении кумуляция препарата в организме будет выше ($T_{1/2}$ – до 60 ч).

Пациенты с почечной недостаточностью

Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на кинетику амлодипина.

Индапамид

Действующее вещество находится в специальном матриксе-носителе, который обеспечивает медленное контролируемое высвобождение индапамида в желудочно-

кишечном тракте.

Всасывание

Высвобожденный индапамид быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Прием пищи незначительно увеличивает время всасывания препарата, не влияя при этом на полноту абсорбции. C_{max} достигается через 12 ч после однократного приема внутрь. При многократном приеме колебания концентрации индапамида в плазме крови сглаживаются. Существует индивидуальная вариабельность показателей всасывания препарата.

Распределение и связывание с белками плазмы крови

Около 79% препарата связывается с белками плазмы крови. Период полувыведения составляет 14–24 часа (в среднем, 18 ч). Равновесная концентрация достигается через 7 дней после начала терапии.

Многократный прием не приводит к кумуляции препарата.

Выведение

Индапамид выводится, главным образом, в виде неактивных метаболитов почками (70% от введенной дозы) и через кишечник (22%).

Группа высокого риска

Фармакокинетика индапамида не изменяется у пациентов с почечной недостаточностью.

Лизиноприл

Всасывание

При приеме внутрь в желудочно-кишечном тракте всасывается около 25% лизиноприла. Прием пищи не влияет на всасывание. Абсорбция составляет в среднем 30%, биодоступность – 29%.

Распределение и связывание с белками плазмы крови

Максимальная концентрация (C_{max}) достигается через 6–8 ч после приема внутрь. Степень связывания с белками плазмы крови низкая. Лизиноприл плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Лизиноприл не подвергается биотрансформации в организме человека.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 12 ч.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью

У пациентов с ХСН абсорбция и клиренс лизиноприла снижены. У данной категории пациентов абсолютная биодоступность лизиноприла снижается примерно на 16%.

Пациенты с почечной недостаточностью

Нарушение функции почек приводит к увеличению AUC (площадь под кривой «концентрация–время») и периода полувыведения лизиноприла, но эти изменения становятся клинически значимыми только тогда, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается ниже 30 мл/мин/1,73 $м^2$. При легкой и умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) от 30 до 80 мл/мин) среднее значение AUC увеличивается на 13%, в то время как при тяжелой почечной недостаточности (КК от 5 до 30 мл/мин) наблюдается увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с циррозом печени всасывание лизиноприла снижается (приблизительно на 30%), однако воздействие препарата увеличивается (приблизительно на 50%) по сравнению со здоровыми добровольцами из-за снижения клиренса.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста концентрация лизиноприла в плазме крови и площадь под кривой «концентрация–время» в 2 раза выше, чем у пациентов молодого возраста.

Показания к применению

Препарат Эквапресс показан к применению у взрослых старше 18 лет.

Артериальная гипертензия (пациенты, которым требуется комбинированная терапия).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к амлодипину или другим производным дигидропиридина.
- Гиперчувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ.
- Гиперчувствительность к индапамиду или другим производным сульфонамида.
- Гиперчувствительность к вспомогательным веществам препарата.
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.).
- Ангионевротический отек в прошлом, включая связанный с применением ингибиторов АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин).
- Печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени.
- Гипокалиемия.
- Гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, при тяжелом аортальном стенозе, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии), гемодинамически значимый митральный стеноз.

- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда.
- Шок (включая кардиогенный).
- Нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала).
- Одновременное применение препарата Эквапресс® и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.
- Беременность и грудное вскармливание.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Наследственная непереносимость лактозы, галактоземия, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

Аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, стенокардия Принцметала, артериальная гипотензия, цереброваскулярные заболевания (включая недостаточность мозгового кровообращения), ишемическая болезнь сердца, коронарная недостаточность, ХСН неишемической этиологии III–IV класса, острый инфаркт миокарда (а также в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда), синдром слабости синусового узла, тяжелые аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (включая системную красную волчанку, склеродермию), миелосупрессия, сахарный диабет, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, состояние после трансплантации почки, почечная недостаточность, азотемия, первичный альдостеронизм, диета с ограничением соли, состояния, связанные со снижением объема циркулирующей крови (включая рвоту и диарею), пожилые пациенты, печеночная недостаточность, аллергическая реакция на пенициллин в анамнезе.

Ослабленные пациенты или пациенты, получающие комбинированную терапию препаратами, удлиняющими интервал QT на ЭКГ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, или антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА II) (повышенный риск

развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и почечной недостаточности при двойной блокаде РААС); нарушения водно-электролитного баланса; удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ); гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом); гиперпаратиреоз; у пациентов негроидной расы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Эквапресс® при беременности противопоказано.

Адекватно контролируемые клинические исследования применения препарата Эквапресс® при беременности не проводились. При установлении беременности прием препарата Эквапресс® нужно немедленно прекратить. Планирующие беременность пациентки должны перейти на другой гипотензивный препарат с установленным профилем безопасности при беременности.

Амлодипин

Безопасность амлодипина при беременности не установлена, поэтому применение его во время беременности возможно только в случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Индапамид

Как правило, диуретики противопоказаны во время беременности. Запрещено применять данные препараты для снижения физиологического отека во время беременности. Диуретики могут привести к фетоплацентарной недостаточности и нарушению внутриутробного развития.

Лизиноприл

Прием ингибиторов АПФ беременными женщинами во 2–3 триместрах может приводить к смерти плода или новорожденного. Для выявления возможного выраженного снижения АД, олигурии и гиперкалиемии показан тщательный контроль состояния новорожденных и детей грудного возраста, матери которых принимали ингибиторы АПФ в пренатальный период. Возможно развитие маловодия, а также гипоплазии лицевых костей, деформации костей лица и черепа, гипоплазии легких и нарушения развития почек у новорожденных. Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции. Лизиноприл проникает через плацентарный барьер. Лизиноприл противопоказан при беременности.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Эквапресс® противопоказано во время грудного вскармливания.

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина в период грудного вскармливания не установлена. Опыт применения препарата показывает, что амлодипин выделяется в женское грудное молоко. Среднее соотношение молоко/плазма для концентрации амлодипина составило 0,85 среди 31 кормящей женщины, которые страдали артериальной гипертензией, обусловленной беременностью, и получали амлодипин в начальной дозировке 5 мг в сутки. Дозировка препарата при необходимости корректировалась (в зависимости от средней суточной дозы и веса: 6 мг и 98,7 мкг/кг соответственно). Предполагаемая суточная доза амлодипина, получаемая младенцем через грудное молоко составляет 4,17 мкг/кг.

Применение амлодипина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Индапамид

Не рекомендован кормящим матерям (индапамид проникает в грудное молоко).

Лизиноприл

Отсутствуют данные о проникновении лизиноприла в грудное молоко. Во время лечения лизиноприлом необходимо прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Способ применения

Препарат Эквапресс® принимается внутрь, независимо от приема пищи.

Дозы

Комбинированные препараты с фиксированными дозами не рекомендуются для начальной терапии. Препарат Эквапресс® назначается взрослым пациентам, у которых достигнут адекватный контроль АД на фоне приема лизиноприла, амлодипина и индапамида, которые пациент принимает одновременно в тех же дозах, что и в комбинированном препарате: амлодипин 5 мг, индапамид 1,5 мг, лизиноприл 10 мг (Эквапресс® 5 мг + 1,5 мг + 10 мг), амлодипин 10 мг, индапамид 1,5 мг, лизиноприл 20 мг (Эквапресс® 10 мг + 1,5 мг + 20 мг), амлодипин 5 мг, индапамид 1,5 мг, лизиноприл 20 мг (Эквапресс® 5 мг + 1,5 мг + 20 мг).

Рекомендованная доза – 1 капсула в сутки, предпочтительно утром, в одно и то же время каждый день. Максимальная суточная доза – 1 капсула.

При развитии симптоматической артериальной гипотензии в начале лечения препаратом Эквапресс® пациенту следует лечь на спину, приостановить прием препарата и обратиться к врачу. Транзиторная артериальная гипотензия обычно не требует отмены препарата, однако следует оценить необходимость снижения дозы.

При необходимости подбора дозы следует применять лекарственные препараты

амлодипин, индапамид и лизиноприл раздельно.

Пропуск приема препарата

Если Вы забыли принять капсулу препарата Эквапресс®, то следующую дозу примите в обычное время. Не принимайте одновременно две капсулы для возмещения пропущенной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

На фоне терапии препаратом Эквапресс® необходим контроль функции почек, а также содержания калия и натрия в сыворотке крови. При ухудшении функции почек следует отменить препарат Эквапресс® и заменить его на индивидуально подобранную терапию из отдельных компонентов.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени возможно замедление выведения амлодипина. Для таких случаев точные рекомендации отсутствуют, поэтому препарат Эквапресс® следует применять с осторожностью у этих пациентов.

Дети и подростки (<18 лет)

Безопасность и эффективность препарата Эквапресс® у детей и подростков не установлены.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Данный препарат следует применять с осторожностью у пожилых пациентов.

Необходимо проводить контроль концентрации креатинина в плазме крови в соответствии с возрастом, массой тела и полом.

В клинических исследованиях не обнаружены изменения профиля эффективности и безопасности амлодипина или лизиноприла, зависимые от возраста.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось при лечении амлодипином, индапамидом и лизиноприлом в качестве монотерапии, являлись: головокружение, головная боль, сонливость, нарушения зрения, шум в ушах, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, снижение АД (и эффекты, связанные с гипотензией), кашель, одышка, желудочно-кишечные расстройства (боль в животе, запор, диарея, тошнота, диспепсия, рвота), макулопапулезная сыпь, мышечные спазмы, припухлость в области лодыжек, астения, отеки и усталость.

Следующие нежелательные лекарственные реакции (НЛР) были зарегистрированы во время раздельного применения амлодипина, индапамида и лизиноприла.

Частота определяется следующим образом: Очень часто – 1/10 назначений (≥10%), Часто –

1/100 назначений (≥1% и <10%), Нечасто – 1/1000 назначений (≥0,1% и <1%), Редко – 1/10000 назначений (≥0,01% и <0,1%), Очень редко – менее 1/10000 назначений (<0,01%), Частота неизвестна (частоту нельзя оценить на основе имеющихся данных).

Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их значимости.

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Амлодипин**	**Индапамид**	**Лизиноприл**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Снижение гемоглобина	-	-	Редко
	Снижение гематокрита	-	-	Редко
	Угнетение костно-мозгового кроветворения	-	-	Очень редко
	Лейкопения	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Тромбоцитопения	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Агранулоцитоз	-	Очень редко	Очень редко
	Апластическая анемия	-	Очень редко	
	Гемолитическая анемия	-	Очень редко	Очень редко
	Нейтропения	-	-	Очень редко
	Анемия	-	-	Очень редко
	Лимфаденопатия	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергические реакции	Очень редко	-	-
	Аутоиммунные нарушения	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны эндокринной системы	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	-	-	Редко
Нарушения со стороны обмена	Гипергликемия	Очень редко	-	-
	Гипогликемия	-	-	Очень редко

веществ и питания	Гиперкальциемия	-	Очень редко	-
	Снижение содержания калия и развитие гипокалиемии (особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска см. «Особые указания»)	-	Частота неизвестна	-
	Гипонатриемия (см. «Особые указания»)	-	Частота неизвестна	-
Нарушения психики	Лабильность настроения	Нечасто	-	Нечасто
	Нарушения сна	-	-	Нечасто
	Галлюцинации	-	-	Нечасто
	Бессонница	Нечасто	-	-
	Тревожность	Нечасто	-	-
	Депрессия	Нечасто	-	Частота неизвестна
	Спутанность сознания	Редко	-	Редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	-	Часто
	Головная боль	Часто	Редко	Часто
	Сонливость	Часто	-	-
	Повышенная утомляемость	-	Редко	--
	Вертиго	-	Редко	Нечасто
	Парестезия	Нечасто	Редко	Нечасто
	Дисгевзия	Нечасто	-	Нечасто
	Обморок	Нечасто	Частота неизвестна	Частота неизвестна
	Тремор	Нечасто	-	-
	Гипестезия	Нечасто	-	-
	Паросмия (нарушение обоняния)	-	-	Редко

	Гипертонус мышц	Очень редко	-	-
	Периферическая нейропатия	Очень редко	-	-
	Экстрапирамидные нарушения	Частота неизвестна	-	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения (включая диплопию)	Часто	Частота неизвестна	-
	Миопия	-	Частота неизвестна	-
	Нечеткое зрение	-	Частота неизвестна	-
	Хориоидальный выпот	-	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Шум в ушах	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Часто	-	Нечасто
	Инфаркт миокарда	Очень редко	-	Нечасто
	Тахикардия	-	-	Нечасто
	Желудочковая тахикардия	Нечасто	-	-
	Аритмия	Нечасто	Очень редко	-
	Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (потенциально с летальным исходом)	-	Частота неизвестна	-
	Брадикардия	Нечасто	-	-
	Фибрилляция предсердий	Нечасто	-	-
Нарушения со	Ортостатическая	-	-	Часто

стороны сосудов	гипотензия и связанные с ней симптомы			
	«Приливы» крови к коже лица	Часто	-	-
	Острое нарушение мозгового кровообращения (вследствие выраженного снижения АД у групп пациентов повышенного риска)	-	-	Нечасто
	Синдром Рейно	-	-	Нечасто
	Васкулит	Очень редко	-	-
	Гипотензия	Нечасто	-	-
	Выраженное снижение АД	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Часто	-	-
	Кашель	Нечасто	-	Часто
	Ринит	Нечасто	-	Нечасто
	Бронхоспазм	-	-	Очень редко
	Аллергический альвеолит	-	-	Очень редко
	Эозинофильная пневмония	-	-	Очень редко
	Синусит	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе	Часто	-	Нечасто
	Тошнота	Часто	Редко	Нечасто
	Диспепсия	Часто	-	Нечасто
	Изменение ритма дефекации	Часто	-	-
	Диарея	Часто	-	Часто
	Запор	Часто	Редко	-

	Рвота	Нечасто	Нечасто	Часто
	Сухость во рту	Нечасто	Редко	Редко
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Гастрит	Очень редко	-	-
	Интестинальный ангионевротический отек	-	-	Очень редко
	Гиперплазия десен	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит	Очень редко	Частота неизвестна	-
	Гепатит (включая печеночно-клеточный или холестатический)	-	-	Очень редко
	Желтуха	Очень редко	-	Очень редко
	Печеночная недостаточность	-	-	Очень редко
	Возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности	-	Частота неизвестна	-
	Нарушение функции печени	-	Очень редко	-
	Повышение активности «печеночных» ферментов (преимущественно в связи с холестазом)	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция	Нечасто	-	Редко
	Реакции повышенной чувствительности	-	Часто	-
	Макулопапулезная сыпь	-	Часто	-

	Экзантема	Нечасто	-	-
	Пурпура	Нечасто	Нечасто	-
	Депигментация кожи	Нечасто	-	-
	Гипергидроз	Нечасто	-	Очень редко
	Кожный зуд	Нечасто	-	Нечасто
	Сыпь	Нечасто	-	Нечасто
	Крапивница	Нечасто	Очень редко	Редко
	Псориаз	-	-	Редко
	Мультиформная эритема	Очень редко	-	Очень редко
	Ангионевротический отек	Очень редко	Очень редко	Редко
	Эксфолиативный дерматит	Очень редко	-	-
	Токсический эпидермальный некролиз	Частота неизвестна	Очень редко	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Отек Квинке	Очень редко	-	-
	Фоточувствительность	Очень редко	Частота неизвестна	-
	Вульгарная пузырчатка	-	-	Очень редко
	Доброкачественный лимфаденоз кожи*	-	-	Очень редко
	Обострение уже имеющейся острой системной красной волчанки	-	Частота неизвестна	-
	Повышенная чувствительность / ангионевротический отек лица, рук и ног,	-	-	Редко

	губ, языка, голосовой щели и/или гортани			
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Мышечные судороги	Часто	-	-
	Припухлость в области лодыжек	Часто	-	-
	Артралгия	Нечасто	-	-
	Миалгия	Нечасто	-	-
	Боль в спине	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение функции почек	-	-	Часто
	Расстройство мочеиспускания	Нечасто	-	-
	Никтурия	Нечасто	-	-
	Учащенное мочеиспускание	Нечасто	-	-
	Острая почечная недостаточность	-	-	Редко
	Почечная недостаточность	-	Очень редко	-
	Уремия	-	-	Редко
	Олигурия	-	-	Очень редко
	Анурия	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Гинекомастия	Нечасто	-	Редко
	Импотенция	Нечасто	-	Нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Отеки	Очень часто	-	-
	Повышенная утомляемость	Часто	-	Нечасто
	Астения	Часто	-	Нечасто
	Боль в грудной клетке	Нечасто	-	-
	Боль	Нечасто	-	-
	Недомогание	Нечасто	-	-

Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации креатинина и мочевины	-	-	Нечасто
	Гиперкалиемия	-	-	Нечасто
	Гипербилирубинемия	-	-	Редко
	Повышение активности «печеночных» ферментов	-	Частота неизвестна	Нечасто
	Гипонатриемия	-	-	Редко
	Удлинение интервала QT на ЭКГ (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»)	-	Частота неизвестна	-
	Повышение концентрации мочевой кислоты (см. «Особые указания»)	-	Частота неизвестна	-
	Повышение концентрации глюкозы в крови (см. «Особые указания»)	-	Частота неизвестна	-
	Снижение или повышение массы тела	Нечасто	-	-

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

Передозировка

Передозировка амлодипина

Симптомы: существенное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (существует риск развития значительной и стойкой гипотензии, с развитием шока и летальным исходом).

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля (особенно в течение первых 2 ч после передозировки), придание пациенту горизонтального положения с приподнятыми нижними конечностями, активная поддержка функции сердечно-сосудистой системы, контроль показателей функции сердца и легких, контроль объема циркулирующей крови и диуреза. При отсутствии противопоказаний для восстановления сосудистого тонуса и АД может оказаться целесообразным назначение вазоконстрикторов. Внутривенные инъекции глюконата кальция могут способствовать прекращению последствий блокады кальциевых каналов. Так как амлодипин в значительной степени связывается с белками сыворотки крови, гемодиализ неэффективен при лечении передозировки амлодипина.

Передозировка индапамида

Не отмечены токсические эффекты индапамида при передозировке даже в очень высоких дозах (до 40 мг, т.е. в 27 раз выше терапевтической дозы).

Признаки острого отравления индапамидом в первую очередь связаны с нарушением водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия). Клинические симптомы передозировки могут включать тошноту, рвоту, снижение АД, судороги, головокружение, сонливость, спутанность сознания, полиурию или олигурию, приводящую к анурии (за счет гиповолемии).

К мероприятиям неотложной помощи относятся выведение препарата из организма, промывание желудка и/или прием активированного угля с восстановлением водно-электролитного баланса.

Передозировка лизиноприла

Симптомы: значительное снижение АД, сухость во рту, сонливость, задержка мочеиспускания, запор, беспокойство, повышенная раздражительность.

Лечение: симптоматическая терапия, внутривенное введение 0,9% раствора хлорида натрия и, если можно, вазопрессоров, контроль АД, контроль водно-электролитного баланса. Возможно проведение гемодиализа (см. «Особые указания: пациенты, находящиеся на гемодиализе»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Амлодипин

Противопоказанные сочетания лекарственных средств

Дантролен (внутривенное введение)

У лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапсом на фоне применения верапамила и внутривенного введения дантролена, сопровождавшиеся гиперкалиемией. Вследствие риска развития гиперкалиемии следует исключить одновременный прием препарата Эквапресс®, содержащего амлодипин, блокатор «медленных» кальциевых каналов, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

Нерекомендуемые комбинации лекарственных средств

Грейпфрутовый сок

Прием амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов может увеличиваться биодоступность амлодипина, что приводит к усилению эффектов снижения АД.

Комбинации лекарственных средств, требующие особой осторожности при применении

Индукторы изофермента CYP3A4

Данные о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику амлодипина отсутствуют. Одновременный прием индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, препаратов Зверобоя продырявленного) и амлодипина может привести к снижению плазменной концентрации амлодипина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Эквапресс® и индукторов изофермента CYP3A4.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Одновременный прием амлодипина и сильных, либо умеренных ингибиторов CYP3A4 (ингибиторы протеазы, например, ритонавир, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды, например, эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к существенному увеличению концентрации амлодипина. Клинические проявления указанных фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В связи с этим может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы препарата Эквапресс®.

Комбинации лекарственных средств, требующие осторожности при применении

Симвастатин

Многократный прием амлодипина в дозе 10 мг в комбинации с симвастатином в дозе 80 мг приводил к увеличению экспозиции симвастатина на 77% по сравнению с монотерапией

симвастатином. Таким образом, пациентам, получающим амлодипин, следует принимать симвастатин в суточной дозе не выше 20 мг.

Препараты кальция

Могут уменьшать эффект БМКК.

Препараты лития

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

Баклофен

Усиление антигипертензивного эффекта. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости – корректировать дозу амлодипина.

Амифостин

Возможно усиление антигипертензивного действия амлодипина.

Глюкокортикостероиды

Снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Трициклические антидепрессанты, нейролептики, изофлуран

Существует повышенный риск ортостатической гипотензии и усиления антигипертензивного эффекта (аддитивный эффект).

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 пациентов и корректировать дозу такролимуса при необходимости.

Тасонермин

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.

Ингибиторы mTOR

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус представляют собой субстраты изофермента CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию.

Другие взаимодействия с амлодипином

Для лечения артериальной гипертензии амлодипин можно безопасно применять с *тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ*. У пациентов со стабильной стенокардией возможно одновременное применение амлодипина с другими антиангинальными препаратами, такими как *нитраты* длительного и короткого действия, *бета-адреноблокаторы*.

Вероятно усиление антиангинального и антигипертензивного действия БМКК при одновременном применении с тиазидными и петлевыми диуретиками, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами, а также усиление их антигипертензивного действия при назначении с альфа-1-адреноблокаторами и нейролептиками.

Амлодипин не вызывает отрицательного инотропного эффекта. Тем не менее, некоторые БМКК могут увеличивать выраженность отрицательного инотропного эффекта антиаритмических препаратов, которые вызывают удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).

В отличие от других БМКК, не выявлено значимого взаимодействия амлодипина (3-е поколение БМКК) и *НПВП*, включая индометацин.

Безопасно назначать амлодипин с *пероральными гипогликемическими препаратами*.

Однократный прием *силденафила* в дозе 100 мг пациентами с эссенциальной артериальной гипертензией не оказывал влияния на фармакокинетику амлодипина.

Совместный многократный прием амлодипина в дозе 10 мг и *аторвастатина* в дозе 80 мг приводил к незначимому изменению фармакокинетических параметров аторвастатина в состоянии равновесной концентрации.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь): амлодипин не оказывает значимого влияния на фармакокинетику этанола при однократном и многократном применении в дозе 10 мг.

Исследования взаимодействия *циклоспорина* и амлодипина у здоровых добровольцев и в особых группах пациентов не проводились, за исключением пациентов после трансплантации почки. Различные исследования взаимодействия амлодипина с циклоспорином у пациентов после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может либо не приводить к какому-либо эффекту, либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40%. Следует проводить контроль концентрации циклоспорина у пациентов после трансплантации почки.

При одновременном применении амлодипина и *дигоксина* почечный клиренс и концентрация дигоксина в сыворотке крови не меняются.

При одновременном применении *варфарина* с амлодипином протромбиновое время не изменяется.

При одновременном применении с *циметидином* фармакокинетика амлодипина не изменяется.

Амлодипин не влияет на степень связывания *дигоксина, фенитоина, варфарина* и *индометацина* с белками плазмы крови *in vitro*.

Алюминий и магнийсодержащие антациды: однократный прием таких антацидов совместно с амлодипином не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Индапамид

Противопоказанные комбинации лекарственных средств

Препараты лития

При одновременном применении индапамида и препаратов лития, так же как и при соблюдении бессолевой диеты, может наблюдаться повышение концентрации лития в плазме крови вследствие снижения его выведения, сопровождающееся появлением признаков передозировки. При необходимости диуретические препараты могут быть использованы в сочетании с препаратами лития, при этом следует тщательно контролировать содержание лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

Комбинации лекарственных средств, требующие особой осторожности при применении

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

- Антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и IC класса (флекаинид).
- Антиаритмические лекарственные препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, дронедарон).
- Нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульпирид, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол); пимозид, сертиндол.
- Антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам).
- Антибактериальные средства: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол.

- Противогрибковые средства ряда азолов (вориконазол, итраконозол, кетоконазол, флуконазол).
- Противомалярийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин).
- Антиангинальные средства (ранолазин, бепридил).
- Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус, анагрелид).
- Противорвотные средства (ондансетрон).
- Средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (цизаприд, домперидон).
- Антигистаминные средства (астемизол, терфенадин, мизоластин).
- Прочие: пентамидин, дифеманил, винкамин при внутривенном введении, вазопрессин, терлипрессин, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, теродилин, цилостазол.

Повышение риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска – гипокалиемия).

Перед назначением комбинированной терапии индапамидом и указанными выше препаратами следует провести исследование с целью выявления гипокалиемии и при необходимости провести коррекцию. Необходим контроль клинического состояния пациента, контроль уровня электролитов плазмы крови, показателей ЭКГ.

У пациентов с гипокалиемией необходимо использовать препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Нестероидные противовоспалительные препараты (при системном применении), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, высокие дозы салициловой кислоты (>3 г/сут)

Возможно снижение антигипертензивного эффекта индапамида.

Существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения клубочковой фильтрации. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.

Ингибиторы АПФ

Назначение ингибиторов АПФ пациентам с изначально сниженной концентрацией ионов натрия в крови (особенно пациентам со стенозом почечной артерии) сопровождается риском внезапной артериальной гипотензии и/или острой почечной недостаточности. *Пациентам с артериальной гипертензией* и возможно сниженным вследствие приема диуретиков содержанием ионов натрия в плазме крови необходимо:

- За 3 дня до начала лечения ингибитором АПФ прекратить прием диуретика. В дальнейшем, при необходимости, прием некалийсберегающего диуретика можно

возобновить.

- Или начать терапию ингибитором АПФ с низких доз с последующим постепенным увеличением дозы в случае необходимости.

При *хронической сердечной недостаточности* лечение ингибиторами АПФ следует назначать с самых низких доз с возможным предварительным снижением доз диуретиков. *Во всех случаях* в первые недели приема ингибиторов АПФ у пациентов необходимо контролировать функцию почек (содержание креатинина в плазме крови).

Другие препараты, которые могут вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (при внутривенном введении), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника

Увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект).

Необходим постоянный контроль концентрации калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Рекомендуется использовать слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Баклофен

Отмечается усиление антигипертензивного эффекта.

Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов.

При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Аллопуринол

Совместное применение с индапамидом может повышать риск развития гиперчувствительности при лечении аллопуринолом.

Комбинации лекарственных средств, требующие осторожности при применении

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен, эплеренон)

Комбинированная терапия индапамидом и калийсберегающими диуретиками целесообразна у некоторых пациентов, однако при этом не исключается возможность развития гипокалиемии или гиперкалиемии (особенно у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с почечной недостаточностью).

Необходимо контролировать концентрацию калия в плазме крови, показатели ЭКГ и, при

необходимости, корректировать терапию.

Метформин

Функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне диуретиков, особенно петлевых, при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза.

Не следует применять метформин, если уровень креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные препараты

При дегидратации, вызванной диуретиками, увеличивается риск острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ.

Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты (нейролептики)

Препараты этих классов усиливают антигипертензивное действие индапамида и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Соли кальция

При одновременном применении повышается риск гиперкальциемии за счет снижения выведения ионов кальция почками.

Циклоспорин, такролимус

Возможно повышение содержания креатинина в плазме крови без изменения концентрации циркулирующего циклоспорина, даже при нормальном объеме циркулирующей крови и содержании натрия в плазме крови.

Глюкокортикостероидные препараты, тетракозактид (при системном применении)

Снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия, вызванная кортикостероидами).

Лизиноприл

Противопоказанные комбинации лекарственных средств

Алискирен

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) противопоказан.

Назначение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано пациентам с диабетической нефропатией.

Нерекомендуемые комбинации лекарственных средств

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II)

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, хронической сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД.

Препараты калия, калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон) или калийсодержащие заменители соли

Возможно развитие гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Ингибиторы АПФ не должны применяться одновременно с веществами, повышающими содержание калия в плазме крови, за исключением случаев гипокалиемии. Сочетание лизиноприла и указанных выше средств не рекомендуется. Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови.

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение лизиноприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить регулярный контроль концентрации лития в сыворотке крови.

Комбинации лекарственных средств, требующие особой осторожности при применении

Инсулин и пероральные гипогликемические средства

Эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь) может усиливать их гипогликемическое действие вплоть до развития гипогликемии. Данный эффект, вероятнее всего, можно наблюдать в течение первых недель одновременной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен

Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать уровень АД и, в случае необходимости, корректировать дозу гипотензивных препаратов.

Диуретики

У пациентов, принимающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии ингибитором АПФ может наблюдаться значительное снижение АД. Риск развития антигипертензивных эффектов можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии ингибиторами АПФ. При артериальной гипертензии у пациентов с предшествующей терапией диуретиками, которая могла привести к избыточному выведению жидкости и/или солей, диуретики должны быть отменены до начала применения препарата Эквапресс®.

Функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения препарата Эквапресс®.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥3 г/сут

Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей 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 ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пожилых пациентов. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и тщательно контролировать функцию почек как в начале лечения, так и в процессе лечения.

Эстрамустин, ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

Одновременное применение эстрамустина с ингибиторами АПФ сопровождается повышенным риском развития ангионевротического отека.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных

препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Ингибиторы ДПП-4 (глиптины)

Линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин – при совместном применении с ингибиторами АПФ возрастает риск возникновения ангионевротического отека вследствие подавления активности дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) глиптином.

Комбинации лекарственных средств, требующие осторожности при применении

Другие антигипертензивные средства (например, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, диуретики) и вазодилататоры

Возможно усиление антигипертензивного эффекта препарата. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами, поскольку при этом возможно дополнительное снижение АД.

Антациды и холестирамин

Одновременное применение с антацидами и холестирамином приводит к подавлению желудочно-кишечной абсорбции.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии, барбитураты, фенотиазин, этанол

При совместном приеме возможно усиление действия лизиноприла.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Миорелаксанты

Одновременное применение миорелаксантов с ингибиторами АПФ может приводить к выраженному снижению артериального давления.

Препараты золота

При применении ингибиторов АПФ, в том числе лизиноприла, пациентами, получающими внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), были описаны редкие случаи нитритоидных реакций (симптомокомплекс, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию).

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол и триметоприм)

Повышенный риск развития гиперкалиемии.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС: эсциталопрам, пароксетин, флуоксетин, сертралин)

При одновременном применении с СИОЗС возможно развитие выраженной гипонатриемии.

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики (5-фторурацил, винкристин, доцетаксел)

Возможно развитие лейкопении.

Тканевые активаторы плазминогена

В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Особые указания

В случае госпитализации сообщите лечащему врачу, что Вы принимаете препарат Эквапресс®.

При применении препарата Эквапресс® необходимо учитывать особые указания, касающиеся отдельных компонентов препарата.

Связанные с амлодипином

Необходимо поддержание гигиены зубов и наблюдение стоматологом (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться $T_{1/2}$ и снижаться клиренс амлодипина. Изменение доз не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами данной категории.

Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлены.

Несмотря на отсутствие у БМКК синдрома «отмены», прекращение лечения амлодипином желательно проводить, постепенно уменьшая дозу препарата.

На фоне применения амлодипина у пациентов с ХСН III и IV класса по NYHA неишемического генеза отмечалось повышение частоты развития отека легких, несмотря на отсутствие признаков ухудшения сердечной недостаточности.

Влияние на фертильность

У некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов, были обнаружены обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов, что может быть клинически значимым при проведении экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Однако в настоящее время нет достаточных клинических данных относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность. В доклиническом исследовании были выявлены нежелательные влияния на фертильность у самцов.

Связанные с индапамидом

Нарушение функции печени

При назначении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков пациентам с нарушением функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии, особенно при наличии электролитного дисбаланса. В этом случае необходимо прекратить применение диуретиков.

Фотосенсибилизация

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков отмечались случаи развития фотосенсибилизации (см. раздел «Побочное действие»). При развитии фотосенсибилизации показана отмена этих препаратов. При необходимости продолжить лечение рекомендована защита кожи от солнечных лучей или искусственного УФ-излучения.

Водно-электролитный баланс

- *Содержание натрия в плазме крови*

До начала лечения следует определить содержание натрия в плазме крови и регулярно контролировать этот показатель. Все диуретики могут вызывать гипонатриемию, что может приводить к крайне тяжелым последствиям. Необходим постоянный контроль содержания натрия в плазме крови, так как вначале его снижение может не иметь клинических проявлений. Особенно тщательно контроль содержания натрия следует проводить у пациентов с циррозом печени и у пожилых (см. разделы «Побочное действие» и «Передозировка»).

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, приводящую иногда к крайне тяжелым последствиям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу: частота и степень выраженности этого эффекта незначительны.

- *Содержание калия в плазме крови*

На фоне терапии тиазидными и тиазидоподобными диуретиками возможно резкое снижение содержания калия в плазме крови, а также развитие гипокалиемии. Необходимо предотвращать риск развития гипокалиемии (<3,4 ммоль/л) у следующих групп пациентов: пожилые, ослабленные пациенты и/или получающие сочетанную медикаментозную терапию, пациенты с циррозом печени, периферическими отеками и асцитом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. У таких пациентов гипокалиемия усиливает токсические эффекты сердечных гликозидов и повышает риск аритмий. Кроме этого, к группе высокого риска относятся пациенты с удлиненным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано ли это увеличение врожденными причинами или действием

лекарственных препаратов.

Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых аритмий, особенно нарушений сердечного ритма, которые могут привести к летальному исходу. Первое измерение содержания калия в плазме крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При выявлении гипокалиемии показано назначение соответствующей терапии.

- *Содержание кальция в плазме крови*

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики снижают выведение кальция с мочой, что приводит к незначительному временному повышению содержания кальция в плазме крови. Гиперкальциемия с клиническими проявлениями может быть результатом ранее недиагностированного гиперпаратиреоза.

Следует отменить прием диуретиков до исследования функции паращитовидных желез.

- *Глюкоза плазмы крови*

Показан контроль концентрации глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

- *Мочевая кислота*

У страдающих подагрой пациентов возможно увеличение частоты приступов подагры или обострение ее течения.

Диуретики и функция почек

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики наиболее эффективны у пациентов с нормальной или несколько сниженной функцией почек (креатинин плазмы крови у взрослых <25 мг/л или 220 мкмоль/л). Концентрация креатинина в плазме крови у пожилых пациентов оценивается в зависимости от возраста, массы тела и пола.

В начале лечения у пациентов может отмечаться снижение скорости клубочковой фильтрации из-за гиповолемии, которая может быть связана с потерей воды и натрия вследствие действия диуретиков. С этим может быть связано повышение концентрации мочевой кислоты и креатинина в плазме крови. При сохраненной функции почек подобная транзиторная функциональная почечная недостаточность, как правило, проходит без осложнений. Однако при наличии почечной недостаточности общее состояние пациентов может ухудшаться.

Хориоидальный выпот / Острая миопия / Вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды и их производные могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой миопии и острому приступу вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазу, которые проявляются, как правило, в течение

нескольких часов или недель от начала терапии тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При проявлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием тиазидного/тиазидоподобного диуретика. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы является аллергическая реакция на производные сульфонамида или пенициллин в анамнезе.

Спортсмены

Индапамид может давать положительный результат допинг-контроля у спортсменов.

Связанные с лизиноприлом

Симптоматическая артериальная гипотензия

Чаще всего выраженное снижение АД связано с гиповолемией, вызванной применением диуретиков, снижением количества соли в пище, диализом, диареей или рвотой (см. «Взаимодействия с другими лекарственными средствами», «Побочное действие»). У пациентов с ХСН, независимо от того, связана ли она с почечной недостаточностью, возможно развитие артериальной гипотензии. Обнаружено, что у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью такое состояние возникает чаще в связи с назначением высоких доз диуретиков, гипонатриемией или нарушением функции почек. У таких пациентов требуется проводить тщательный врачебный контроль (необходимо тщательно подбирать дозы лизиноприла и диуретиков). Те же указания касаются пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

При значительном снижении АД пациента рекомендуется поместить в положение лежа, если необходимо, внутривенно вводить 0,9% раствор натрия хлорида.

Транзиторная гипотензивная реакция не является противопоказанием для приема следующей дозы лизиноприла.

У пациентов с ХСН, но с нормальным или сниженным АД, применение лизиноприла может привести к снижению АД; обычно это не служит основанием для отмены препарата. В случае если артериальная гипотензия переходит в симптоматическую, необходимо уменьшение дозы препарата или прекращение лечения препаратом. У пациентов с риском развития симптоматической артериальной гипотензии (при низкосолевой или бессолевой диете), независимо от наличия гипонатриемии, а также у пациентов, получающих диуретики в высоких дозах, необходимо компенсировать гиповолемию или недостаток натрия до начала лечения.

Необходимо контролировать АД при приеме первой дозы лизиноприла.

Нарушение функции почек

У пациентов с ХСН значительное снижение АД на фоне назначения ингибиторов АПФ может привести к усилению нарушений функции почек. Зарегистрированы случаи острой почечной недостаточности.

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки на фоне применения ингибиторов АПФ отмечалось повышение концентрации мочевины и креатинина сыворотки крови; обычно такие нарушения были преходящими и прекращались после отмены терапии. Они чаще встречались у пациентов с почечной недостаточностью.

У пациентов с острым инфарктом миокарда и выраженным нарушением функции почек (концентрация креатинина сыворотки крови >177 мкмоль/л и/или протеинурия >500 мг/сут) лизиноприл назначать не следует. При развитии нарушений функции почек во время лечения (концентрация креатинина сыворотки крови >265 мкмоль/л или удвоение в сравнении с исходным показателем) показана отмена лизиноприла.

Повышенная чувствительность, ангионевротический отек

В редких случаях на фоне применения ингибиторов АПФ, включая лизиноприл, отмечалось развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани. В таких случаях требуется немедленная отмена лизиноприла; показан контроль состояния пациентов до полного разрешения симптоматики. Обычно ангионевротический отек лица и губ носит временный характер и не требует лечения; тем не менее, возможно назначение антигистаминных препаратов.

Ангионевротический отек гортани может приводить к смерти. Отек языка, надгортанника или гортани может привести к вторичной обструкции дыхательных путей. В таком случае необходимо немедленно ввести 0,3–0,5 мл 1:1000 раствора адреналина подкожно, а также обеспечить проходимость дыхательных путей.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивался ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечалась боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой или рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии органов брюшной полости, ультразвукового исследования или во время хирургического вмешательства. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека

кишечника.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанном с приемом ингибиторов АПФ, риск его развития при применении ингибиторов АПФ выше (см. «Противопоказания»).

Анафилактические реакции, связанные с десенсибилизацией к перепончатокрылым насекомым

В очень редких случаях у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время проведения десенсибилизации к перепончатокрылым насекомым возможно развитие жизнеугрожающих анафилактических реакций, поэтому необходимо временно отменять ингибиторы АПФ перед проведением десенсибилизации.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Анафилактические реакции также возникали у пациентов, которым проводился гемодиализ с использованием диализных мембран с высокой проницаемостью (например, AN69), одновременно получавших ингибиторы АПФ. У таких пациентов показано использование других диализных мембран или других гипотензивных препаратов.

Кашель

Терапия ингибиторами АПФ может вызывать кашель, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики. Продолжительный сухой кашель обычно прекращается после отмены ингибиторов АПФ.

Хирургические вмешательства / общая анестезия

Применение гипотензивных препаратов при объемном хирургическом вмешательстве или во время проведения общей анестезии может привести к угнетению образования ангиотензина II вследствие компенсаторной секреции ренина.

Значимое снижение АД, ассоциируемое с этим эффектом, можно предотвратить увеличением объема циркулирующей крови.

Пациенты, принимающие ингибиторы АПФ, должны сообщить об этом хирургу/анестезиологу до проведения хирургического вмешательства (включая стоматологические процедуры).

Калий сыворотки крови

Сообщалось о случаях гиперкалиемии.

К факторам риска гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, сахарный диабет, терапия калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен и амилорид), использование препаратов калия и заменителей соли на основе калия, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

При необходимости комбинированного использования лизиноприла и этих препаратов

показан регулярный контроль концентрации калия в сыворотке крови.

Двойная блокада РААС

Доказано, что одновременное назначение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, не рекомендуется комбинированное назначение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена для двойной блокады РААС.

Если есть абсолютные показания к двойной блокаде РААС, то она должна проводиться под тщательным наблюдением специалиста с частым контролем функции почек, содержания электролитов и АД.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Нейтропения / агранулоцитоз / тромбоцитопения / анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следует назначать препарат Эквапресс® пациентам с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида или при комбинации этих факторов риска, особенно пациентам с нарушенной функцией почек. У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении препарата Эквапресс® таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в плазме крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Митральный стеноз / аортальный стеноз / гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с митральным стенозом, а также пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия).

Печеночная недостаточность

Очень редко на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При

прогрессировании этого синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует отменить препарат Эквапресс® и тщательно наблюдать пациента.

Этнические различия

У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне приема ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек. Ингибиторы АПФ, возможно, оказывают менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина.

Вспомогательные вещества

Препарат Эквапресс® содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Препарат Эквапресс® содержит маннитол. Может оказывать слабое слабительное действие.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Отсутствуют данные о влиянии препарата Эквапресс® на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Учитывая возможность снижения АД, риск развития головокружения, сонливости и подобных побочных эффектов, пациенты должны соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасной деятельности, требующей особого внимания и быстрой реакции (вождение транспорта, работа с движущимися механизмами, работа диспетчером и оператором и т.д.).

Форма выпуска

Капсулы с модифицированным высвобождением, 5 мг + 1,5 мг + 10 мг, 10 мг + 1,5 мг + 20 мг, 5 мг + 1,5 мг + 20 мг.

По 14 капсул в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец (держатель) регистрационного удостоверения:

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Производитель:

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

В случае расфасовки и/или упаковки на АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС» дополнительно указывают:

Расфасовано/Упаковано:

АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, стр. 43/5

Выпускающий контроль качества:

АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40

или

Упаковано:

АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, стр. 43/5

Выпускающий контроль качества:

АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40

В случае расфасовки на Гедеон Рихтер Румыния А.О. и упаковки на АО «ГЕДЕОН

РИХТЕР – РУС» дополнительно указывают:

Расфасовано:

Гедеон Рихтер Румыния А.О.,

540306, Тыргу-Муреш, ул. Куза Водэ 99–105, Румыния

Упаковано:

АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, стр. 43/5

Выпускающий контроль качества:

АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40

В случае расфасовки и упаковки на Гедеон Рихтер Румыния А.О. указывают:

Производитель/Выпускающий контроль качества:

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Расфасовано/Упаковано:

Гедеон Рихтер Румыния А.О.,

540306, Тыргу-Муреш, ул. Куза Водэ 99–105, Румыния

Претензии потребителей направлять по адресу:

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 (495) 363–39–50

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эквапресс, 5 мг + 1,5 мг + 10 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Эквапресс, 10 мг + 1,5 мг + 20 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Эквапресс, 5 мг + 1,5 мг + 20 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Эквапресс, 5 мг + 1,5 мг + 10 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Действующие вещества: амлодипин, индапамид и лизиноприл.

Каждая капсула с модифицированным высвобождением содержит амлодипина безилат – 6,934 мг (эквивалентно амлодипину 5 мг), индапамид – 1,5 мг, лизиноприла дигидрат – 10,888 мг (эквивалентно лизиноприлу 10 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: маннитол, лактозы моногидрат (см. раздел 4.3, 4.4).

Эквапресс, 10 мг + 1,5 мг + 20 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Действующие вещества: амлодипин, индапамид и лизиноприл.

Каждая капсула с модифицированным высвобождением содержит амлодипина безилат – 13,868 мг (эквивалентно амлодипину 10 мг), индапамид – 1,5 мг, лизиноприла дигидрат – 21,776 мг (эквивалентно лизиноприлу 20 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: маннитол, лактозы моногидрат (см. разделы 4.3, 4.4).

Эквапресс, 5 мг + 1,5 мг + 20 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Действующие вещества: амлодипин, индапамид и лизиноприл.

Каждая капсула с модифицированным высвобождением содержит амлодипина безилат – 6,934 мг (эквивалентно амлодипину 5 мг), индапамид – 1,5 мг, лизиноприла дигидрат – 21,776 мг (эквивалентно лизиноприлу 20 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: маннитол, лактозы моногидрат (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы с модифицированным высвобождением

Эквапресс, 5 мг + 1,5 мг + 10 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы желтого цвета, размер № 1. Содержимое капсул – 1 круглая,

двояковыпуклая таблетка белого цвета, с гравировкой «CF4» на одной стороне (содержит амлодипин и лизиноприл) и 1 овальная, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, белого цвета, с гравировкой «CP3» на одной стороне и риской на другой стороне (содержит индапамид).

Эквапресс, 10 мг + 1,5 мг + 20 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы светло-оранжевого цвета, размер № 1. Содержимое капсул – 2 круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой «CF4» на одной стороне (содержат амлодипин и лизиноприл) и 1 овальная, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, белого цвета, с гравировкой «CP3» на одной стороне и риской на другой стороне (содержит индапамид).

Эквапресс, 5 мг + 1,5 мг + 20 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы темно-оранжевого цвета, размер № 0. Содержимое капсул – 2 круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой «CF1» на одной стороне (содержат амлодипин и лизиноприл) и 1 овальная, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, белого цвета, с гравировкой «CP3» на одной стороне и риской на другой стороне (содержит индапамид).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Эквапресс показан к применению у взрослых старше 18 лет.

Артериальная гипертензия (пациенты, которым требуется комбинированная терапия).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Комбинированные препараты с фиксированными дозами не рекомендуются для начальной терапии. Препарат Эквапресс назначается взрослым пациентам, у которых достигнут адекватный контроль артериального давления (АД) на фоне приема лизиноприла, амлодипина и индапамида, которые пациент принимает одновременно в тех же дозах, что и в комбинированном препарате: амлодипин 5 мг, индапамид 1,5 мг, лизиноприл 10 мг (Эквапресс 5 мг + 1,5 мг + 10 мг), амлодипин 10 мг, индапамид 1,5 мг, лизиноприл 20 мг (Эквапресс 10 мг + 1,5 мг + 20 мг), амлодипин 5 мг, индапамид 1,5 мг, лизиноприл 20 мг (Эквапресс 5 мг + 1,5 мг + 20 мг).

Режим дозирования

Рекомендованная доза – 1 капсула в сутки, предпочтительно утром, в одно и то же время каждый день. Максимальная суточная доза – 1 капсула.

При развитии симптоматической артериальной гипотензии в начале лечения препаратом Эквапресс пациенту следует лечь на спину, приостановить прием препарата и обратиться к

врачу. Транзиторная артериальная гипотензия обычно не требует отмены препарата, однако следует оценить необходимость снижения дозы.

При необходимости подбора дозы следует применять лекарственные препараты амлодипин, индапамид и лизиноприл раздельно.

Пропуск приема препарата

В случае пропуска приема капсулы препарата Эквапресс следующую дозу пациенту надо принять в обычное время. Недопустим прием одновременно двух капсул препарата для возмещения пропущенной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данный препарат следует применять с осторожностью у пожилых пациентов.

Необходимо проводить контроль концентрации креатинина в плазме крови в соответствии с возрастом, массой тела и полом.

В клинических исследованиях не обнаружены изменения профиля эффективности и безопасности амлодипина или лизиноприла, зависимые от возраста.

Пациенты с нарушением функции почек

На фоне терапии препаратом Эквапресс необходим контроль функции почек, а также содержания калия и натрия в сыворотке крови. При ухудшении функции почек следует отменить препарат Эквапресс и заменить его на индивидуально подобранную терапию из отдельных компонентов.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени возможно замедление выведения амлодипина. Для таких случаев точные рекомендации отсутствуют, поэтому препарат Эквапресс следует применять с осторожностью у этих пациентов.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Эквапресс у детей и подростков до 18 лет не установлены.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к амлодипину или другим производным дигидропиридина, к лизиноприлу (или другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), к индапамиду (или другим производным сульфонамида) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.).

- Ангионевротический отек в анамнезе, включая связанный с применением ингибиторов АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин).
- Печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени.
- Гипокалиемия.
- Гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, при тяжелом аортальном стенозе, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии), гемодинамически значимый митральный стеноз.
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда.
- Шок (включая кардиогенный).
- Нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала).
- Одновременное применение препарата Эквапресс и препаратов, содержащих алискирен, пациентами с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела).
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.
- Беременность и грудное вскармливание.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

<u>При следующих заболеваниях и состояниях препарат Эквапресс необходимо принимать с осторожностью</u>

Аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, стенокардия Принцметала, артериальная гипотензия, цереброваскулярные заболевания (включая недостаточность мозгового кровообращения), ишемическая болезнь сердца, коронарная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) неишемической этиологии III–IV класса, острый инфаркт миокарда (а также в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда), синдром слабости синусового узла, тяжелые аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани

(включая системную красную волчанку, склеродермию), миелосупрессия, сахарный диабет, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, состояние после трансплантации почки, почечная недостаточность, азотемия, первичный альдостеронизм, диета с ограничением соли, состояния, связанные со снижением объема циркулирующей крови (включая рвоту и диарею), пожилые пациенты, печеночная недостаточность, аллергическая реакция на пенициллин в анамнезе.

Ослабленные пациенты или пациенты, получающие комбинированную терапию препаратами, удлиняющими интервал QT на электрокардиограмме (ЭКГ) (см. раздел 4.5); одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен или АРА II (повышенный риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и почечной недостаточности при двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)); нарушения водно-электролитного баланса; удлинение интервала QT на ЭКГ; гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом); гиперпаратиреоз; у пациентов негроидной расы.

Особые указания

При применении препарата Эквапресс необходимо учитывать особые указания, касающиеся отдельных компонентов препарата.

Амлодипин

Необходимо поддержание гигиены зубов и наблюдение стоматологом (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться период полувыведения ($T_{1/2}$) и снижаться клиренс амлодипина. Изменение доз не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами данной категории.

Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлены.

Несмотря на отсутствие у блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК) синдрома «отмены», прекращение лечения амлодипином желательно проводить, постепенно уменьшая дозу препарата.

На фоне применения амлодипина у пациентов с ХСН III и IV класса по NYHA неишемического генеза отмечалось повышение частоты развития отека легких, несмотря на отсутствие признаков ухудшения сердечной недостаточности.

Влияние на фертильность

У некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов, были обнаружены обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов, что может быть клинически значимым при проведении экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Однако в настоящее время нет достаточных клинических данных относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность. В доклиническом исследовании были выявлены нежелательные влияния на фертильность у самцов.

Индапамид

Нарушение функции печени

При назначении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков пациентам с нарушением функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии, особенно при наличии электролитного дисбаланса. В этом случае необходимо прекратить применение диуретиков.

Фотосенсибилизация

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков отмечались случаи развития фотосенсибилизации (см. раздел 4.8). При развитии фотосенсибилизации на фоне терапии показана отмена этих препаратов. При необходимости продолжить лечение рекомендована защита кожи от солнечных лучей или искусственного УФ-излучения.

Водно-электролитный баланс

- *Содержание натрия в плазме крови*

До начала лечения следует определить содержание натрия в плазме крови и регулярно контролировать этот показатель. Все диуретики могут вызывать гипонатриемию, что может приводить к крайне тяжелым последствиям. Необходим постоянный контроль содержания натрия в плазме крови, так как вначале его снижение может не иметь клинических проявлений. Особенно тщательно контроль содержания натрия следует проводить у пациентов с циррозом печени и у пожилых (см. разделы 4.8 и 4.9).

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, приводящую иногда к крайне тяжелым последствиям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу: частота и степень выраженности этого эффекта незначительны.

- *Содержание калия в плазме крови*

На фоне терапии тиазидными и тиазидоподобными диуретиками возможно резкое снижение содержания калия в плазме крови, а также развитие гипокалиемии. Необходимо предотвращать риск развития гипокалиемии (<3,4 ммоль/л) у следующих групп пациентов: пожилые, ослабленные пациенты и/или получающие сочетанную медикаментозную терапию, пациенты с циррозом печени, периферическими отеками и асцитом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. У таких пациентов гипокалиемия усиливает токсические эффекты сердечных гликозидов и повышает риск аритмий. Кроме

этого, к группе высокого риска относятся пациенты с удлиненным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано ли это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных препаратов.

Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых аритмий, особенно нарушений сердечного ритма, которые могут привести к летальному исходу. Первое измерение содержания калия в плазме крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При выявлении гипокалиемии показано назначение соответствующей терапии.

- *Содержание кальция в плазме крови*

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики снижают выведение кальция почками, что приводит к незначимому временному повышению содержания кальция в плазме крови. Гиперкальциемия с клиническими проявлениями может быть результатом ранее недиагностированного гиперпаратиреоза. Следует отменить прием диуретиков до исследования функции паращитовидных желез.

- *Глюкоза плазмы крови*

Показан контроль концентрации глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

- *Мочевая кислота*

У пациентов с подагрой возможно увеличение частоты приступов подагры или обострение ее течения.

Диуретики и функция почек

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики наиболее эффективны у пациентов с нормальной или несколько сниженной функцией почек (креатинин плазмы крови у взрослых <25 мг/л или 220 мкмоль/л). Концентрация креатинина в плазме крови у пожилых пациентов оценивается в зависимости от возраста, массы тела и пола.

В начале лечения у пациентов может отмечаться снижение скорости клубочковой фильтрации из-за гиповолемии, которая может быть связана с потерей воды и натрия вследствие действия диуретиков. С этим может быть связано повышение концентрации мочевой кислоты и креатинина в плазме крови. При сохраненной функции почек подобная транзиторная функциональная почечная недостаточность, как правило, проходит без осложнений. Однако при наличии почечной недостаточности общее состояние пациентов может ухудшаться.

Хориоидальный выпот /Острая миопия / Вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфаниламиды и их производные могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой миопии и

острому приступу вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают внезапное снижение остроты зрения или боль в глазу, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При проявлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием тиазидного/тиазидоподобного диуретика. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы является аллергическая реакция на производные сульфонамида или пенициллин в анамнезе.

Спортсмены

Индапамид может давать положительный результат допинг-контроля у спортсменов.

Лизиноприл

Симптоматическая артериальная гипотензия

Чаще всего выраженное снижение АД связано с гиповолемией, вызванной применением диуретиков, снижением количества соли в пище, диализом, диареей или рвотой (см. разделы 4.5, 4.8). У пациентов с ХСН, независимо от того, связана ли она с почечной недостаточностью, возможно развитие артериальной гипотензии. Обнаружено, что у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью такое состояние возникает чаще в связи с назначением высоких доз диуретиков, гипонатриемией или нарушением функции почек. У таких пациентов требуется проводить тщательный врачебный контроль (необходимо тщательно подбирать дозы лизиноприла и диуретиков). Те же указания касаются пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

При значительном снижении АД пациента рекомендуется поместить в положение лежа, если необходимо, внутривенно вводить 0,9% раствор натрия хлорида.

Транзиторная гипотензивная реакция не является противопоказанием для приема следующей дозы лизиноприла.

У пациентов с ХСН, но с нормальным или сниженным АД, применение лизиноприла может привести к снижению АД; обычно это не служит основанием для отмены препарата. В случае если артериальная гипотензия переходит в симптоматическую, необходимо уменьшение дозы препарата или прекращение лечения препаратом. У пациентов с риском развития симптоматической артериальной гипотензии (при низкосолевой или бессолевой диете), независимо от наличия гипонатриемии, а также у пациентов, получающих диуретики в высоких дозах, необходимо компенсировать гиповолемию или недостаток

натрия до начала лечения.

Необходимо контролировать АД при приеме первой дозы лизиноприла.

Нарушение функции почек

У пациентов с ХСН значительное снижение АД на фоне назначения ингибиторов АПФ может привести к усилению нарушений функции почек. Зарегистрированы случаи острой почечной недостаточности.

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки на фоне применения ингибиторов АПФ отмечалось повышение концентрации мочевины и креатинина сыворотки крови; обычно такие нарушения были преходящими и прекращались после отмены терапии. Они чаще встречались у пациентов с почечной недостаточностью.

У пациентов с острым инфарктом миокарда и выраженным нарушением функции почек (концентрация креатинина сыворотки крови >177 мкмоль/л и/или протеинурия >500 мг/сут) лизиноприл назначать не следует. При развитии нарушений функции почек во время лечения (концентрация креатинина сыворотки крови >265 мкмоль/л или удвоение в сравнении с исходным показателем) показана отмена лизиноприла.

Повышенная чувствительность, ангионевротический отек

В редких случаях на фоне применения ингибиторов АПФ, включая лизиноприл, отмечалось развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани. В таких случаях требуется немедленная отмена лизиноприла; показан контроль состояния пациентов до полного разрешения симптоматики. Обычно ангионевротический отек лица и губ носит временный характер и не требует лечения; тем не менее, возможно назначение антигистаминных препаратов.

Ангионевротический отек гортани может приводить к смерти. Отек языка, надгортанника или гортани может привести к вторичной обструкции дыхательных путей. В таком случае необходимо немедленно ввести 0,3–0,5 мл 1:1000 раствора адреналина подкожно, а также обеспечить проходимость дыхательных путей.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивался ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечалась боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой или рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии органов брюшной полости, ультразвукового исследования или во время хирургического вмешательства. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной

диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанном с приемом ингибиторов АПФ, риск его развития при применении ингибиторов АПФ выше (см. раздел 4.3).

Анафилактические реакции, связанные с десенсибилизацией к перепончатокрылым насекомым

В очень редких случаях у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время проведения десенсибилизации к перепончатокрылым насекомым возможно развитие жизнеугрожающих анафилактических реакций, поэтому необходимо временно отменять ингибиторы АПФ перед проведением десенсибилизации.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Анафилактические реакции также возникали у пациентов, которым проводился гемодиализ с использованием диализных мембран с высокой проницаемостью (например, AN69), одновременно получавших ингибиторы АПФ. У таких пациентов показано использование других диализных мембран или других гипотензивных препаратов.

Кашель

Терапия ингибиторами АПФ может вызывать кашель, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики. Продолжительный сухой кашель обычно прекращается после отмены ингибиторов АПФ.

Хирургические вмешательства / общая анестезия

Применение гипотензивных препаратов при объемном хирургическом вмешательстве или во время проведения общей анестезии может привести к угнетению образования ангиотензина II вследствие компенсаторной секреции ренина.

Значимое снижение АД, ассоциируемое с этим эффектом, можно предотвратить увеличением объема циркулирующей крови.

Пациенты, принимающие ингибиторы АПФ, должны сообщить об этом хирургу/анестезиологу до проведения хирургического вмешательства (включая стоматологические процедуры).

Калий сыворотки крови

Сообщалось о случаях гиперкалиемии.

К факторам риска гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, сахарный диабет, терапия калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен и амилорид), использование препаратов калия и заменителей соли на основе калия, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

При необходимости комбинированного использования лизиноприла и этих препаратов показан регулярный контроль концентрации калия в сыворотке крови.

Двойная блокада РААС

Доказано, что одновременное назначение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, не рекомендуется комбинированное назначение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена для двойной блокады РААС.

Если есть абсолютные показания к двойной блокаде РААС, то она должна проводиться под тщательным наблюдением специалиста с частым контролем функции почек, содержания электролитов и АД.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следует назначать препарат Эквапресс пациентам с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида или при комбинации этих факторов риска, особенно пациентам с нарушенной функцией почек. У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении препарата Эквапресс таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в плазме крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Митральный стеноз / аортальный стеноз / гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с митральным стенозом, а также пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия).

Печеночная недостаточность

Очень редко на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При

прогрессировании этого синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует отменить препарат Эквапресс и тщательно наблюдать пациента.

Этнические различия

У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне приема ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек. Ингибиторы АПФ, возможно, оказывают менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозы моногидрат. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать данный препарат.

Препарат содержит маннитол. Может оказывать слабое слабительное действие.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Амлодипин

Противопоказанные сочетания лекарственных средств

Дантролен (внутривенное введение)

У лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапсом на фоне применения верапамила и внутривенного введения дантролена, сопровождавшиеся гиперкалиемией. Вследствие риска развития гиперкалиемии следует исключить одновременный прием препарата Эквапресс, содержащего амлодипин, блокатор «медленных» кальциевых каналов, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

Нерекомендуемые комбинации лекарственных средств

Грейпфрутовый сок

Прием амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку у некоторых пациентов может увеличиваться биодоступность амлодипина, что приводит к усилению эффектов снижения АД.

Комбинации лекарственных средств, требующие особой осторожности при применении

Индукторы изофермента CYP3A4

Данные о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику амлодипина отсутствуют. Одновременный прием индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, препаратов зверобоя продырявленного) и амлодипина может привести к снижению плазменной концентрации амлодипина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Эквапресс и индукторов изофермента CYP3A4.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Одновременный прием амлодипина и сильных, либо умеренных ингибиторов CYP3A4 (ингибиторы протеазы, например, ритонавир, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды, например, эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к существенному увеличению концентрации амлодипина. Клинические проявления указанных фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В связи с этим может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы препарата Эквапресс.

Комбинации лекарственных средств, требующие осторожности при применении

Симвастатин

Многократный прием амлодипина в дозе 10 мг в комбинации с симвастатином в дозе 80 мг приводил к увеличению экспозиции симвастатина на 77% по сравнению с монотерапией симвастатином. Таким образом, пациентам, получающим амлодипин, следует принимать симвастатин в суточной дозе не выше 20 мг.

Препараты кальция

Могут уменьшать эффект БМКК.

Препараты лития

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

Баклофен

Усиление антигипертензивного эффекта. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости – корректировать дозу амлодипина.

Амифостин

Возможно усиление антигипертензивного действия амлодипина.

Глюкокортикостероиды

Снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Трициклические антидепрессанты, нейролептики, изофлуран

Существует повышенный риск ортостатической гипотензии и усиления

антигипертензивного эффекта (аддитивный эффект).

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 пациентов и корректировать дозу такролимуса при необходимости.

Тасонермин

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.

Ингибиторы mTOR

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус представляют собой субстраты изофермента CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию.

Другие взаимодействия с амлодипином

Для лечения артериальной гипертензии амлодипин можно безопасно применять с *тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ*. У пациентов со стабильной стенокардией возможно одновременное применение амлодипина с другими антиангинальными препаратами, такими как *нитраты* длительного и короткого действия, *бета-адреноблокаторы*.

Вероятно, усиление антиангинального и антигипертензивного действия БМКК при одновременном применении с тиазидными и петлевыми диуретиками, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами, а также усиление их антигипертензивного действия при назначении с альфа-1-адреноблокаторами и нейролептиками.

Амлодипин не вызывает отрицательного инотропного эффекта. Тем не менее, некоторые БМКК могут увеличивать выраженность отрицательного инотропного эффекта антиаритмических препаратов, которые вызывают удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).

В отличие от других БМКК, не выявлено значимого взаимодействия амлодипина (3-е поколение БМКК) и *нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)*, включая индометацин.

Безопасно назначать амлодипин с *пероральными гипогликемическими препаратами*.

Однократный прием *силденафила* в дозе 100 мг пациентами с эссенциальной артериальной

гипертензией не оказывал влияния на фармакокинетику амлодипина.

Совместный многократный прием амлодипина в дозе 10 мг и *аторвастатина* в дозе 80 мг приводил к незначимому изменению фармакокинетических параметров аторвастатина в состоянии равновесной концентрации.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь): амлодипин не оказывает значимого влияния на фармакокинетику этанола при однократном и многократном применении в дозе 10 мг.

Исследования взаимодействия *циклоспорина* и амлодипина у здоровых добровольцев и в особых группах пациентов не проводились, за исключением пациентов после трансплантации почки. Различные исследования взаимодействия амлодипина с циклоспорином у пациентов после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может либо не приводить к какому-либо эффекту, либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40%. Следует проводить контроль концентрации циклоспорина у пациентов после трансплантации почки.

При одновременном применении амлодипина и *дигоксина* почечный клиренс и концентрация дигоксина в сыворотке крови не меняются.

При одновременном применении *варфарина* с амлодипином протромбиновое время не изменяется.

При одновременном применении с *циметидином* фармакокинетика амлодипина не изменяется.

Амлодипин не влияет на степень связывания *дигоксина, фенитоина, варфарина* и *индометацина* с белками плазмы крови *in vitro*.

Алюминий и магнийсодержащие антациды: однократный прием таких антацидов совместно с амлодипином не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Индапамид

Противопоказанные комбинации лекарственных средств

Препараты лития

При одновременном применении индапамида и препаратов лития так же, как и при соблюдении бессолевой диеты, может наблюдаться повышение концентрации лития в плазме крови вследствие снижения его выведения, сопровождающееся появлением признаков передозировки. При необходимости диуретические препараты могут быть использованы в сочетании с препаратами лития, при этом следует тщательно контролировать содержание лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

Комбинации лекарственных средств, требующие особой осторожности при применении

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

- Антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и IC класса (флекаинид).
- Антиаритмические лекарственные препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, дронедарон).
- Нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульпирид, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол); пимозид, сертиндол.
- Антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам).
- Антибактериальные средства: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол.
- Противогрибковые средства ряда азолов (вориконазол, итраконозол, кетоконазол, флуконазол).
- Противомалярийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин).
- Антиангинальные средства (ранолазин, бепридил).
- Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус, анагрелид).
- Противорвотные средства (ондансетрон).
- Средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (цизаприд, домперидон).
- Антигистаминные средства (астемизол, терфенадин, мизоластин).
- Прочие: пентамидин, дифеманил, винкамин при внутривенном введении, вазопрессин, терлипрессин, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, теродилин, цилостазол.

Повышение риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска – гипокалиемия).

Перед назначением комбинированной терапии индапамидом и указанными выше препаратами следует провести исследование с целью выявления гипокалиемии и при необходимости провести коррекцию. Необходим контроль клинического состояния пациента, контроль уровня электролитов плазмы крови, показателей ЭКГ.

У пациентов с гипокалиемией необходимо использовать препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Нестероидные противовоспалительные препараты (при системном применении), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), высокие дозы салициловой кислоты (>3 г/сут)

Возможно снижение антигипертензивного эффекта индапамида.

Существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения клубочковой фильтрации. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.

Ингибиторы АПФ

Назначение ингибиторов АПФ пациентам с изначально сниженной концентрацией ионов натрия в крови (особенно пациентам со стенозом почечной артерии) сопровождается риском внезапной артериальной гипотензии и/или острой почечной недостаточности. Пациентам с артериальной гипертензией и возможно сниженным вследствие приема диуретиков содержанием ионов натрия в плазме крови необходимо:

- За 3 дня до начала лечения ингибитором АПФ прекратить прием диуретика. В дальнейшем, при необходимости, прием некалийсберегающего диуретика можно возобновить.
- Или начать терапию ингибитором АПФ с низких доз с последующим постепенным увеличением дозы в случае необходимости.

При хронической сердечной недостаточности лечение ингибиторами АПФ следует назначать с самых низких доз с возможным предварительным снижением доз диуретиков. Во всех случаях в первые недели приема ингибиторов АПФ у пациентов необходимо контролировать функцию почек (содержание креатинина в плазме крови).

Другие препараты, которые могут вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (при внутривенном введении), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника

Увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект).

Необходим постоянный контроль концентрации калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Рекомендуется использовать слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Баклофен

Отмечается усиление антигипертензивного эффекта.

Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и в начале лечения тщательно контролировать функцию почек.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов.

При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Аллопуринол

Совместное применение с индапамидом может повышать риск развития гиперчувствительности при лечении аллопуринолом.

Комбинации лекарственных средств, требующие осторожности при применении

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен, эплеренон)

Комбинированная терапия индапамидом и калийсберегающими диуретиками целесообразна у некоторых пациентов, однако при этом не исключается возможность развития гипокалиемии или гиперкалиемии (особенно у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с почечной недостаточностью).

Необходимо контролировать концентрацию калия в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Метформин

Функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне диуретиков, особенно петлевых, при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза.

Не следует применять метформин, если уровень креатинина в плазме крови превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие контрастные препараты

При дегидратации, вызванной диуретиками, увеличивается риск острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ.

Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты (нейролептики)

Препараты этих классов усиливают антигипертензивное действие индапамида и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Соли кальция

При одновременном применении повышается риск гиперкальциемии за счет снижения

выведения ионов кальция почками.

Циклоспорин, такролимус

Возможно повышение содержания креатинина в плазме крови без изменения концентрации циркулирующего циклоспорина, даже при нормальном объеме циркулирующей крови и содержании натрия в плазме крови.

Глюкокортикостероидные препараты, тетракозактид (при системном применении)

Снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия, вызванная кортикостероидами).

Лизиноприл

Противопоказанные комбинации лекарственных средств

Алискирен

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) противопоказан.

Назначение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано пациентам с диабетической нефропатией.

Нерекомендуемые комбинации лекарственных средств

АРА II

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, хронической сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременная терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД.

Препараты калия, калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон) или калийсодержащие заменители соли

Возможно развитие гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Ингибиторы АПФ не должны применяться одновременно с веществами, повышающими содержание калия в плазме крови, за исключением случаев гипокалиемии. Сочетание лизиноприла и указанных выше средств не рекомендуется. Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры

предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови.

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение лизиноприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить регулярный контроль концентрации лития в сыворотке крови.

Комбинации лекарственных средств, требующие особой осторожности при применении

Инсулин и пероральные гипогликемические средства

Эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь) может усиливать их гипогликемическое действие вплоть до развития гипогликемии. Данный эффект, вероятнее всего, можно наблюдать в течение первых недель одновременной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен

Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать уровень АД и, в случае необходимости, корректировать дозу гипотензивных препаратов.

Диуретики

У пациентов, принимающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии ингибитором АПФ может наблюдаться значительное снижение АД. Риск развития антигипертензивных эффектов можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии ингибиторами АПФ. При артериальной гипертензии у пациентов с предшествующей терапией диуретиками, которая могла привести к избыточному выведению жидкости и/или солей, диуретики должны быть отменены до начала применения препарата Эквапресс.

Функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения препарата Эквапресс.

НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥3 г/сут

Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП) может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек.

Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пожилых пациентов. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и тщательно контролировать функцию почек как в начале лечения, так и в процессе лечения.

Эстрамустин, ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

Одновременное применение эстрамустина с ингибиторами АПФ сопровождается повышенным риском развития ангионевротического отека.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – глиптины)

Линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин – при совместном применении с ингибиторами АПФ возрастает риск возникновения ангионевротического отека вследствие подавления активности ДПП-4 глиптином.

Комбинации лекарственных средств, требующие осторожности при применении

Другие антигипертензивные средства (например, бета-адреноблокаторы, БМКК, диуретики) и вазодилататоры

Возможно усиление антигипертензивного эффекта препарата. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами, поскольку при этом возможно дополнительное снижение АД.

Антациды и колестирамин

Одновременное применение с антацидами и колестирамином приводит к подавлению желудочно-кишечной абсорбции.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии, барбитураты, фенотиазин, этанол

При совместном приеме возможно усиление действия лизиноприла.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Миорелаксанты

Одновременное применение миорелаксантов с ингибиторами АПФ может приводить к выраженному снижению артериального давления.

Препараты золота

При применении ингибиторов АПФ, в том числе лизиноприла, пациентами, получающими внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), были описаны редкие случаи нитритоидных реакций (симптомокомплекс, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию).

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол и триметоприм)

Повышенный риск развития гиперкалиемии.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС: эсциталопрам, пароксетин, флуоксетин, сертралин)

При одновременном применении с СИОЗС возможно развитие выраженной гипонатриемии.

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики (5-фторурацил, винкристин, доцетаксел)

Возможно развитие лейкопении.

Тканевые активаторы плазминогена

В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

4.6. Беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Эквапресс при беременности противопоказано.

Адекватно контролируемые клинические исследования применения препарата Эквапресс у беременных женщин не проводились. При установлении беременности прием препарата Эквапресс нужно немедленно прекратить. Планирующие беременность пациентки должны перейти на другой гипотензивный препарат с установленным профилем безопасности при беременности.

Амлодипин

Безопасность амлодипина при беременности не установлена, поэтому применение его во время беременности возможно только в случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Индапамид

Как правило, диуретики противопоказаны во время беременности. Запрещено применять данные препараты для снижения физиологического отека во время беременности. Диуретики могут привести к фетоплацентарной недостаточности и нарушению

внутриутробного развития.

Лизиноприл

Прием ингибиторов АПФ беременными женщинами во 2–3 триместрах может приводить к смерти плода или новорожденного. Для выявления возможного выраженного снижения АД, олигурии и гиперкалиемии показан тщательный контроль состояния новорожденных и детей грудного возраста, матери которых принимали ингибиторы АПФ в пренатальный период. Возможно развитие маловодия, а также гипоплазии лицевых костей, деформации костей лица и черепа, гипоплазии легких и нарушения развития почек у новорожденных. Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции. Лизиноприл проникает через плацентарный барьер. Лизиноприл противопоказан при беременности.

Лактация

Применение препарата Эквапресс противопоказано в период грудного вскармливания.

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина в период грудного вскармливания не установлена. Опыт применения препарата показывает, что амлодипин выделяется в женское грудное молоко. Среднее соотношение молоко/плазма для концентрации амлодипина составило 0,85 среди 31 кормящей женщины, которые страдали артериальной гипертензией, обусловленной беременностью, и получали амлодипин в начальной дозировке 5 мг в сутки. Дозировка препарата при необходимости корректировалась (в зависимости от средней суточной дозы и веса: 6 мг и 98,7 мкг/кг соответственно). Предполагаемая суточная доза амлодипина, получаемая младенцем через грудное молоко составляет 4,17 мкг/кг.

Применение амлодипина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Индапамид

Не рекомендован кормящим матерям (индапамид проникает в грудное молоко).

Лизиноприл

Отсутствуют данные о проникновении лизиноприла в грудное молоко. Во время лечения лизиноприлом необходимо прекратить грудное вскармливание.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Отсутствуют данные о влиянии препарата Эквапресс на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Учитывая возможность снижения АД, риск развития головокружения, сонливости и подобных нежелательных реакций, пациенты

должны соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасной деятельности, требующей особого внимания и быстрой реакции (вождение транспорта, работа с движущимися механизмами, работа диспетчером и оператором и т.д.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось при лечении амлодипином, индапамидом и лизиноприлом в качестве монотерапии, являлись: головокружение, головная боль, сонливость, нарушения зрения, шум в ушах, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, снижение АД (и эффекты, связанные с гипотензией), кашель, одышка, желудочно-кишечные расстройства (боль в животе, запор, диарея, тошнота, диспепсия, рвота), макулопапулезная сыпь, мышечные спазмы, припухлость в области лодыжек, астения, отеки и усталость.

Табличное резюме нежелательных реакций

Следующие нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы при изолированном применении амлодипина, индапамида и лизиноприла.

Нежелательные реакции классифицировали по системно-органным классам и частоте с использованием следующих категорий: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основе имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Амлодипин**	**Индапамид**	**Лизиноприл**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Снижение гемоглобина	-	-	Редко
	Снижение гематокрита	-	-	Редко
	Угнетение костно-мозгового кроветворения	-	-	Очень редко
	Лейкопения	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Тромбоцитопения	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Агранулоцитоз	-	Очень редко	Очень редко
	Апластическая анемия	-	Очень редко	-
	Гемолитическая анемия	-	Очень редко	Очень редко

	Нейтропения	-	-	Очень редко
	Анемия	-	-	Очень редко
	Лимфаденопатия	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Аллергические реакции	Очень редко	-	-
	Аутоиммунные нарушения	-	-	Очень редко
Эндокринные нарушения	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	-	-	Редко
Нарушения метаболизма и питания	Гипергликемия	Очень редко	-	-
	Гипогликемия	-	-	Очень редко
	Гиперкальциемия	-	Очень редко	-
	Снижение содержания калия и развитие гипокалиемии (особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска см. раздел 4.4)	-	Частота неизвестна	-
	Гипонатриемия (см. раздел 4.4)	-	Частота неизвестна	-
Психические нарушения	Лабильность настроения	Нечасто	-	Нечасто
	Нарушения сна	-	-	Нечасто
	Галлюцинации	-	-	Нечасто
	Бессонница	Нечасто	-	-
	Тревожность	Нечасто	-	-
	Депрессия	Нечасто	-	Частота неизвестна
	Спутанность сознания	Редко	-	Редко
Нарушения со	Головокружение	Часто	-	Часто

стороны нервной системы	Головная боль	Часто	Редко	Часто
	Сонливость	Часто	-	-
	Повышенная утомляемость	-	Редко	-
	Вертиго	-	Редко	Нечасто
	Парестезия	Нечасто	Редко	Нечасто
	Дисгевзия	Нечасто	-	Нечасто
	Обморок	Нечасто	Частота неизвестна	Частота неизвестна
	Тремор	Нечасто	-	-
	Гипестезия	Нечасто	-	-
	Паросмия	-	-	Редко
	Гипертонус мышц	Очень редко	-	-
	Периферическая нейропатия	Очень редко	-	-
	Экстрапирамидные нарушения	Частота неизвестна	-	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения (включая диплопию)	Часто	Частота неизвестна	-
	Миопия	-	Частота неизвестна	-
	Нечеткое зрение	-	Частота неизвестна	-
	Хориоидальный выпот	-	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Шум в ушах	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Часто	-	Нечасто
	Инфаркт миокарда	Очень редко	-	Нечасто
	Тахикардия	-	-	Нечасто
	Желудочковая тахикардия	Нечасто	-	-

	Аритмия	Нечасто	Очень редко	-
	Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (потенциально с летальным исходом)	-	Частота неизвестна	-
	Брадикардия	Нечасто	-	-
	Фибрилляция предсердий	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны сосудов	Ортостатическая гипотензия и связанные с ней симптомы	-	-	Часто
	«Приливы» крови к коже лица	Часто	-	-
	Острое нарушение мозгового кровообращения (вследствие выраженного снижения АД у групп пациентов повышенного риска)	-	-	Нечасто
	Синдром Рейно	-	-	Нечасто
	Васкулит	Очень редко	-	-
	Гипотензия	Нечасто	-	-
	Выраженное снижение АД	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и	Одышка	Часто	-	-
	Кашель	Нечасто	-	Часто
	Ринит	Нечасто	-	Нечасто
	Бронхоспазм	-	-	Очень редко
	Аллергический	-	-	Очень редко

средостения	альвеолит			
	Эозинофильная пневмония	-	-	Очень редко
	Синусит	-	-	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	Часто	-	Нечасто
	Тошнота	Часто	Редко	Нечасто
	Диспепсия	Часто	-	Нечасто
	Изменение ритма дефекации	Часто	-	-
	Диарея	Часто	-	Часто
	Запор	Часто	Редко	-
	Рвота	Нечасто	Нечасто	Часто
	Сухость во рту	Нечасто	Редко	Редко
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Гастрит	Очень редко	-	-
	Интестинальный ангионевротический отек	-	-	Очень редко
	Гиперплазия десен	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит	Очень редко	Частота неизвестна	-
	Гепатит (включая печеночно-клеточный или холестатический)	-	-	Очень редко
	Желтуха	Очень редко	-	Очень редко
	Печеночная недостаточность	-	-	Очень редко
	Возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности	-	Частота неизвестна	-
	Нарушение функции печени	-	Очень редко	-

	Повышение активности «печеночных» ферментов (преимущественно в связи с холестазом)	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алопеция	Нечасто	-	Редко
	Реакции повышенной чувствительности	-	Часто	-
	Макулопапулезная сыпь	-	Часто	-
	Экзантема	Нечасто	-	-
	Пурпура	Нечасто	Нечасто	-
	Депигментация кожи	Нечасто	-	-
	Гипергидроз	Нечасто	-	Очень редко
	Кожный зуд	Нечасто	-	Нечасто
	Сыпь	Нечасто	-	Нечасто
	Крапивница	Нечасто	Очень редко	Редко
	Псориаз	-	-	Редко
	Мультиформная эритема	Очень редко	-	Очень редко
	Ангионевротический отек	Очень редко	Очень редко	Редко
	Эксфолиативный дерматит	Очень редко	-	-
	Токсический эпидермальный некролиз	Частота неизвестна	Очень редко	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Отек Квинке	Очень редко	-	-
	Фоточувствительность	Очень редко	Частота неизвестна	-
	Вульгарная	-	-	Очень редко

	пузырчатка			
	Доброкачественный лимфаденоз кожи*	-	-	Очень редко
	Обострение уже имеющейся острой системной красной волчанки	-	Частота неизвестна	-
	Повышенная чувствительность / ангионевротический отек лица, рук и ног, губ, языка, голосовой щели и/или гортани	-	-	Редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечные судороги	Часто	-	-
	Припухлость в области лодыжек	Часто	-	-
	Артралгия	Нечасто	-	-
	Миалгия	Нечасто	-	-
	Боль в спине	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение функции почек	-	-	Часто
	Расстройство мочеиспускания	Нечасто	-	-
	Никтурия	Нечасто	-	-
	Учащенное мочеиспускание	Нечасто	-	-
	Острая почечная недостаточность	-	-	Редко
	Почечная недостаточность	-	Очень редко	-
	Уремия	-	-	Редко
	Олигурия	-	-	Очень редко
	Анурия	-	-	Очень редко
Нарушения со	Гинекомастия	Нечасто	-	Редко

стороны репродуктивной системы и молочных желез	Импотенция	Нечасто	-	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Отеки	Очень часто	-	-
	Повышенная утомляемость	Часто	-	Нечасто
	Астения	Часто	-	Нечасто
	Боль в грудной клетке	Нечасто	-	-
	Боль	Нечасто	-	-
	Недомогание	Нечасто	-	-
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации креатинина и мочевины	-	-	Нечасто
	Гиперкалиемия	-	-	Нечасто
	Гипербилирубинемия	-	-	Редко
	Повышение активности «печеночных» ферментов	-	Частота неизвестна	Нечасто
	Гипонатриемия	-	-	Редко
	Удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы 4.4, 4.5)	-	Частота неизвестна	-
	Повышение концентрации мочевой кислоты (см. раздел 4.4)	-	Частота неизвестна	-
	Повышение концентрации глюкозы в крови (см. раздел 4.4)	-	Частота неизвестна	-
	Снижение или	Нечасто	-	-

	повышение массы тела			

Описание отдельных нежелательных реакций

Связанные с лизиноприлом

** Доброкачественный лимфаденоз кожи*

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

«Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения» (Росздравнадзор)

Адрес: 109012 г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Амлодипин

Существенное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (существует риск развития значительной и стойкой гипотензии, с развитием шока и летальным исходом).

Индапамид

Не отмечены токсические эффекты индапамида при передозировке даже в очень высоких дозах (до 40 мг, т.е. в 27 раз выше терапевтической дозы).

Признаки острого отравления индапамидом в первую очередь связаны с нарушением водно-электролитного баланса (гипонатриемия, гипокалиемия). Клинические симптомы передозировки могут включать тошноту, рвоту, снижение АД, судороги, головокружение, сонливость, спутанность сознания, полиурию или олигурию, приводящую к анурии (за счет

гиповолемии).

Лизиноприл

Выраженное снижение АД, сухость во рту, сонливость, задержка мочеиспускания, запор, беспокойство, повышенная раздражительность.

Лечение

Амлодипин

Промывание желудка, назначение активированного угля (особенно в течение первых 2 ч после передозировки), придание пациенту горизонтального положения с приподнятыми нижними конечностями, активная поддержка функции сердечно-сосудистой системы, контроль показателей функции сердца и легких, контроль объема циркулирующей крови и диуреза. При отсутствии противопоказаний для восстановления сосудистого тонуса и АД может оказаться целесообразным назначение вазоконстрикторов. Внутривенные инъекции глюконата кальция могут способствовать прекращению последствий блокады кальциевых каналов. Так как амлодипин в значительной степени связывается с белками сыворотки крови, гемодиализ неэффективен при лечении передозировки амлодипина.

Индапамид

К мероприятиям неотложной помощи относятся выведение препарата из организма, промывание желудка и/или прием активированного угля с восстановлением водно-электролитного баланса.

Лизиноприл

Симптоматическая терапия, внутривенное введение 0,9% раствора хлорида натрия и, если можно, вазопрессоров, контроль АД, контроль водно-электролитного баланса. Возможно проведение гемодиализа (см. раздел 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), комбинации; ингибиторы АПФ, другие комбинации.

Код АТХ: C09BX

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Эквапресс – фиксированная комбинация антигипертензивных компонентов амлодипина, индапамида и лизиноприла, которые обладают взаимодополняющими механизмами действия, позволяющими контролировать артериальное давление, а также синергично оказывают кардиопротективное действие.

Комбинация амлодипина, индапамида и лизиноприла позволяет предотвратить возможное развитие нежелательных реакций, возникающих при назначении отдельных компонентов препарата. Например, расширяя артериолы, БМКК могут вызывать задержку натрия и жидкости в организме, что приводит к активации РААС. Ингибитор АПФ блокирует этот процесс и нормализует ответ организма на солевую нагрузку.

Ингибиторы АПФ значительно снижают гипокалиемию, вызванную диуретиками.

Амлодипин

Производное дигидропиридина – блокатор «медленных» кальциевых каналов, который оказывает антигипертензивное и антиангинальное действие. Блокирует «медленные» 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. вызванный курением).

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

Оказывает длительное дозозависимое антигипертензивное действие. Антигипертензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов. При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч (в положении «лежа» и «стоя»).

Ортостатическая гипотензия при применении амлодипина встречается достаточно редко. Амлодипин 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, 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 при терапии пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Значимое снижение АД наблюдается через 6−10 ч, длительность эффекта – 24 ч.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (включая коронарный атеросклероз с поражением одного сосуда и до стеноза 3-х и более артерий, атеросклероз сонных артерий), перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (ЧТКА), или у пациентов со стенокардией, применение амлодипина предупреждает развитие утолщения интимы-медии сонных артерий, снижает летальность от инфаркта миокарда, инсульта, ЧТКА, аорто-коронарного шунтирования; приводит к снижению числа госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и прогрессирования ХСН; снижает частоту вмешательств, направленных на восстановление коронарного кровотока.

Не повышает показатель смертности или развития осложнений и летальных исходов у пациентов с ХСН (III–IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)) на фоне терапии дигоксином, диуретиками и ингибиторами АПФ. У пациентов с ХСН (III–IV функциональный класс по классификации NYHA) неишемической этиологии при применении амлодипина существует вероятность возникновения отека легких.

Индапамид

Индапамид относится к производным сульфонамида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют всасывание ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. При этом увеличивается выделение почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, что сопровождается увеличением диуреза и антигипертензивным эффектом. В клинических исследованиях при применении индапамида в режиме монотерапии в дозах, не оказывающих выраженного диуретического эффекта, был продемонстрирован 24-часовой антигипертензивный эффект.

Антигипертензивная активность индапамида связана с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением артериолярного и общего периферического сосудистого сопротивления.

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при определенной дозе достигают плато терапевтического эффекта, в то время как частота нежелательных реакций продолжает увеличиваться при дальнейшем повышении дозы препарата. Поэтому не следует

увеличивать дозу препарата, если при приеме рекомендованной дозы не достигнут терапевтический эффект.

В краткосрочных, среднесрочных и долгосрочных исследованиях с участием пациентов с артериальной гипертензией было показано, что индапамид:

- не влияет на показатели липидного обмена, включая концентрацию триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности;
- не влияет на углеводный обмен, в том числе у пациентов с сахарным диабетом.

Лизиноприл

Лизиноприл – ингибитор АПФ, подавляет трансформацию ангиотензина I в ангиотензин II. Снижение концентрации ангиотензина II приводит к прямому снижению секреции альдостерона. Лизиноприл подавляет деградацию брадикинина и повышает синтез простагландинов. Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, АД, преднагрузку и давление в легочных капиллярах. У пациентов с ХСН увеличивает минутный объем крови и повышает устойчивость миокарда к нагрузкам. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты объясняются его воздействием на тканевую ренин-ангиотензиновую систему. При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа.

Лизиноприл улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

У пациентов с ХСН ингибиторы АПФ увеличивают ожидаемую продолжительность жизни; у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе при отсутствии клинических проявлений сердечной недостаточности лизиноприл замедляет прогрессирование дисфункции левого желудочка.

У пациентов с ХСН лизиноприл начинает действовать в течение 1 часа после приема внутрь. Максимальный эффект достигается в течение 6–7 ч; длительность эффекта – 24 часа. У пациентов с артериальной гипертензией эффект проявляется в течение первых дней после начала лечения; стабилизация эффекта наступает в течение 1–2 месяцев лечения. Случаи выраженного повышения АД после резкой отмены препарата не зарегистрированы. Лизиноприл обеспечивает как снижение АД, так и уменьшение альбуминурии. У пациентов с гипергликемией препарат способствует восстановлению функции поврежденного эндотелия клубочков. У пациентов с сахарным диабетом лизиноприл не оказывает влияния на концентрацию глюкозы в плазме крови; прием препарата не приводит к учащению случаев гипогликемии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Амлодипин

После приема внутрь амлодипин хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Средняя абсолютная биодоступность составляет 64–80%, C_{max} в сыворотке крови наблюдается через 6–12 ч. Равновесные концентрации (C_{ss}) достигаются после 7–8 дней терапии. Прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина.

Индапамид

Высвобожденный индапамид быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Прием пищи незначительно увеличивает время всасывания препарата, не влияя при этом на полноту абсорбции. C_{max} достигается через 12 ч после однократного приема внутрь. При многократном приеме колебания концентрации индапамида в плазме крови сглаживаются. Существует индивидуальная вариабельность показателей всасывания индапамида.

Лизиноприл

При приеме внутрь в желудочно-кишечном тракте всасывается около 25% лизиноприла. Прием пищи не влияет на всасывание. Средний уровень абсорбции – 30%; биодоступность – 29%.

Распределение

Амлодипин

Средний объем распределения составляет 21 л/кг массы тела, что указывает на то, что большая часть препарата находится в тканях, а меньшая – в крови. Большая часть амлодипина, находящегося в крови (97,5%), связывается с белками плазмы крови.

Амлодипин проникает через гематоэнцефалический барьер.

Индапамид

Приблизительно 79% препарата связывается с белками плазмы крови. T½ составляет 14–24 часа (в среднем, 18 часов). Равновесные концентрации достигаются через 7 дней после начала терапии. Многократный прием не приводит к кумуляции препарата.

Лизиноприл

C_{max} достигается через 6–8 часов после приема внутрь. Степень связывания с белками плазмы крови низкая. Лизиноприл плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Амлодипин

Амлодипин подвергается медленному, но активному метаболизму в печени при отсутствии значимого эффекта «первичного прохождения» через печень. Метаболиты не обладают существенной фармакологической активностью.

Лизиноприл

Лизиноприл не подвергается биотрансформации в организме человека.

Элиминация

Амлодипин

Т½ из плазмы крови варьирует от 35 до 50 ч, что позволяет принимать лекарственный препарат один раз в сутки. Т½ при повторном применении – примерно 45 ч. Около 60% принятой внутрь дозы выводится почками преимущественно в виде метаболитов, 10% – в неизмененном 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). Амлодипин не удаляется из плазмы крови при гемодиализе.

Индапамид

Индапамид выводится, главным образом, в виде неактивных метаболитов почками (70% от принятой дозы) и через кишечник (22%).

Лизиноприл

Т½ – 12 часов.

Особые группы пациентов

Амлодипин

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на кинетику амлодипина.

Печеночная недостаточность

Удлинение Т½ у пациентов с печеночной недостаточностью предполагает, что при длительном применении кумуляция препарата в организме будет выше (Т½ – до 60 ч).

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов (старше 65 лет) выведение амлодипина замедлено (Т½ – 65 ч) по сравнению с молодыми пациентами, однако эта разница не имеет клинического значения.

Индапамид

Почечная недостаточность

Фармакокинетика индапамида не изменяется у пациентов с почечной недостаточностью.

Лизиноприл

ХСН

У пациентов с ХСН абсорбция и клиренс лизиноприла снижены. У данной категории пациентов абсолютная биодоступность лизиноприла снижается примерно на 16%.

Почечная недостаточность

Нарушение функции почек приводит к увеличению AUC (площадь под кривой «концентрация–время») и периода полувыведения лизиноприла, но эти изменения становятся клинически значимыми только тогда, когда СКФ снижается ниже 30 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела. При легкой и умеренной почечной

недостаточности (КК от 30 до 80 мл/мин) среднее значение AUC увеличивается на 13%, в то время как при тяжелой почечной недостаточности (КК от 5 до 30 мл/мин) наблюдается увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза.

Печеночная недостаточность

У пациентов с циррозом печени всасывание лизиноприла снижается (приблизительно на 30%), однако воздействие препарата увеличивается (приблизительно на 50%) по сравнению со здоровыми добровольцами из-за снижения клиренса.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста концентрация лизиноприла в плазме крови и площадь под кривой «концентрация–время» в 2 раза выше, чем у пациентов молодого возраста.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Капсулы с модифицированным высвобождением, 5 мг + 1,5 мг + 10 мг

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза

Кальция гидрофосфата дигидрат

Маннитол

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Тальк

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Опадрай II белый (содержит: поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол-3350, тальк)

Твердая желатиновая капсула содержит:

Краситель железа оксид желтый

Титана диоксид

Вода

Желатин

Капсулы с модифицированным высвобождением, 10 мг + 1,5 мг + 20 мг

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза

Кальция гидрофосфата дигидрат

Маннитол

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Тальк

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Опадрай II белый (содержит: поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол-3350, тальк)

Твердая желатиновая капсула содержит:

Краситель железа оксид желтый

Краситель железа оксид красный

Титана диоксид

Вода

Желатин

Капсулы с модифицированным высвобождением, 5 мг + 1,5 мг + 20 мг

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза

Кальция гидрофосфата дигидрат

Маннитол

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Тальк

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Опадрай II белый (содержит: поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол-3350, тальк)

Твердая желатиновая капсула содержит:

Краситель железа оксид желтый

Краситель железа оксид красный

Вода

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 капсул в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

Телефон: +36-1-432-4000

Электронный адрес: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 (495) 363-39-50

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эквапресс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.