

Склад

діючі речовини: 1 таблетка містить лізиноприлу дигідрату у перерахуванні на 100 % речовину 10 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), магнію стеарат, кальцію гідрофосфат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований.

Лікарська форма

Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки білого або майже білого кольору плоско-циліндричної форми зі скошеними краями і рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і діуретики.

Код АТС С09В А03.

Фармакодинаміка

Лізиноприд - комбінований препарат з фіксованою дозою лізиноприлу, інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), і гідрохлоротіазиду, тіазидного діуретика. Обидва компоненти виявляють взаємодоповнювальний та адитивний антигіпертензивний ефект.

Лізиноприл є інгібітором пептидил-дипептидази. Він пригнічує АПФ, який каталізує перетворення ангіотензину I у вазоконстрикторний пептид - ангіотензин II. Ангіотензин II також стимулює секрецію альдостерону у корі надниркових залоз. Пригнічення АПФ спричиняє зменшення концентрації ангіотензину II, що призводить до зниження вазопресорної активності і зменшення секреції альдостерону. Подальше зниження може призвести до підвищення вмісту калію в сироватці крові.

Незважаючи на те, що механізмом, за допомогою якого лізиноприл знижує артеріальний тиск, вважається первинна супресія ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, лізиноприл знижує артеріальний тиск навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією. АПФ ідентичний кініназі II, ферменту, який руйнує брадикінін. Невідомо, чи відіграють підвищені рівні брадикініну, потужного вазодилаторного пептиду, якусь роль у терапевтичній дії

лізиноприлу.

Гідрохлоротіазид є діуретиком та антигіпертензивною речовиною. Він впливає на механізм реабсорбції електролітів у дистальному тубулярному відділі нирок і збільшує екскрецію натрію та хлориду приблизно однаково. Натрійурез може супроводжуватися деякою втратою калію та бікарбонатів. Механізм антигіпертензивної дії тіазидів невідомий. Тіазиди зазвичай не впливають на нормальний артеріальний тиск.

Немеланомний рак шкіри

Результати двох фармакоепідеміологічних досліджень, що базувалися на даних Датського національного реєстру онкологічних захворювань, продемонстрували кумулятивний дозозалежний зв'язок між гідрохлоротіазидом (ГХТЗ) та виникненням базальноклітинної карциноми (БКК) і плоскоклітинної карциноми (ПКК).

Одне дослідження включало популяцію з 71533 пацієнтів з БКК і 8629 пацієнтів з ПКК, яких порівнювали з 1430833 і 172462 пацієнтами з контрольної популяції відповідно. Застосування високих доз ГХТЗ ($\geq 50\,000$ мг кумулятивно) було пов'язано зі скоригованим коефіцієнтом ризику (КР) 1,29 (95% довірчий інтервал (СІ): 1,23-1,35) для БКК і 3,98 (95% СІ: 3,68-4,31) для ПКК. Чіткий кумулятивний дозозалежний зв'язок спостерігався як для БКК, так і для ПКК.

Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губи (ПКК) і застосуванням ГХТЗ: 633 випадки раку губи (ПКК) порівнювали з 63067 пацієнтами контрольної популяції, використовуючи стратегію випадкової вибіркової сукупності. Кумулятивний дозозалежний зв'язок був продемонстрований зі скоригованим КР 2,1 (95% СІ: 1,7-2,6), що збільшувався до КР 3,9 (3,0-4,9) для високих доз (~ 25000 мг) і КР 7,7 (5,7-10,5) для найвищої кумулятивної дози (~ 100000 мг) (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика

Одночасний прийом лізиноприлу і гідрохлоротіазиду виявляє слабкий або не виявляє ніякого впливу на біодоступність обох компонентів. Не було жодних клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій між двома компонентами при їх прийомі в 1 таблетці.

Лізиноприл

Абсорбція

Після перорального прийому лізиноприлу пік концентрації у плазмі крові досягається протягом приблизно 7 годин. На підставі даних про виведення з сечею середня величина абсорбції лізиноприлу у діапазоні вивчених доз (5-80 мг) становить приблизно 25 % з міжіндивідуальною варіацією 6-60 %. Абсолютна біодоступність знижується приблизно на 16 % у пацієнтів із серцевою недостатністю. Абсорбція лізиноприлу не залежить від прийому їжі.

Розподіл

Імовірно, лізиноприл не зв'язується з білками сироватки крові, окрім циркулюючого АПФ.

Відомо, що лізиноприл погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Елімінація

Лізиноприл не піддається метаболізму і виводиться нирками повністю у незміненому вигляді. При багаторазовому введенні лізиноприл має ефективний напівперіод кумуляції 12,6 години. Кліренс лізиноприлу у здорових добровольців становить приблизно 50 мл/хв. Зменшення концентрації у сироватці крові свідчить про пролонговану термінальну фазу, яка не є наслідком кумуляції препарату. Ця термінальна фаза, можливо, свідчить про насичення зв'язування з АПФ і не пропорційна до дози.

Серцева недостатність. Пацієнти з серцевою недостатністю піддаються більшому впливу лізиноприлу порівняно зі здоровими добровольцями (збільшення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) у середньому на 125 %). На підставі даних про виведення лізиноприлу з сечею з'ясувалося, що відзначається знижена приблизно на 16 % абсорбція порівняно зі здоровими добровольцями.

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку мають більш високі значення AUC у плазмі крові (збільшені приблизно на 60 %) порівняно з молодшими добровольцями.

Порушення функції нирок

Порушення функції нирок знижує елімінацію лізиноприлу, який виводиться нирками, але це зниження стає клінічно значущим тільки тоді, коли швидкість гломерулярної фільтрації нижче 30 мл/хв. При легкій та середнього ступеня тяжкості нирковій недостатності (кліренс креатиніну ≥ 30 -< 80 мл/хв) середня AUC була збільшена тільки на 13 %, у той час як при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну ≥ 5 -< 30 мл/хв) - у 4,5 раза.

Лізиноприл можна вивести з організму шляхом діалізу. Протягом 4 годин гемодіалізу концентрації лізиноприлу у плазмі крові зменшилася в середньому на 60 %, кліренс на діалізі був у діапазоні від 40 до 55 мл/хв.

Порушення функції печінки

Порушення функції печінки у пацієнтів з цирозом призводило до зменшення абсорбції лізиноприлу (близько 30 % при визначенні за виведенням із сечею), але посилення його ефекту (приблизно 50 %), порівняно з таким у здорових добровольців, внаслідок зменшення кліренсу.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид швидко всмоктується з травного тракту. У людини приблизно 70 % перорально прийнятої терапевтичної дози всмоктується в основному у дванадцятипалій кишці і верхніх відділах тонкої кишки. Прийом їжі не впливає на всмоктування, і пікова концентрація досягається протягом 2-4 годин після прийому. Повідомлялося, що об'єм розподілу становить від 0,8 до 3 л/кг. Гідрохлоротіазид не метаболізується, але швидко виводиться нирками. Принаймні 61 % дози виводиться у незміненому вигляді протягом 24 годин. Період напіввиведення становить від 8 до 12 годин, і 95 % абсорбованого гідрохлоротіазиду виводиться нирками. Після перорального прийому гідрохлоротіазиду діурез починається через 2 години, пік настає приблизно через 4 години і триває 6-12 годин. Гідрохлоротіазид проникає через плаценту, але не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Показання

Протипоказання

- Гіперчутливість до лізиноприлу та до інших інгібіторів АПФ, до гідрохлоротіазиду і похідних сульфонамідів або до інших компонентів препарату.
- Ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Гемодинамічно значущий стеноз аортального або мітрального клапана або гіпертрофічна кардіоміопатія.
- Тяжка ниркова недостатність або термінальна стадія захворювання
- Тяжке захворювання печінки.
- Загострення подагри.
- Анурія.

- Гіперурикемія.
- Гіперальдостеронізм.
- Стеноз ниркової артерії (білатеральний або однобічний).
- Кардіогенний шок.
- Стан із нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда.
- Проведення гемодіалізу з використанням високопроточних мембран (наприклад AN 69).
- Рівень креатиніну в сироватці крові > 220 мкмоль/л.
- Одночасне застосування аліскірен-вмісних препаратів пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням ниркової функції (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).
- Планування вагітності.
- Період вагітності або годування груддю.
- Дитячий вік (до 18 років).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Діуретики. Застосування на піку терапії лізиноприлом діуретику забезпечить додатковий антигіпертензивний ефект.

Після першої дози препарату. Лізиноприд може розвинути симптоматична гіпотензія; розвиток даного стану більш імовірний у пацієнтів зі зневодненням та/або нестачею солі у результаті попередньої терапії діуретиками. Застосування діуретиків потрібно припинити до початку терапії Лізинопридом.

Харчові добавки, що містять калій, калійзберігаючі діуретики або замінники солі, що містять калій. Виведення калію на тлі прийому тіазидних діуретиків зазвичай послаблюється калійзберігаючим ефектом лізиноприлу. Використання харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих речовин або замінників солі, що містять калій, особливо у пацієнтів з порушеною функцією нирок, може призвести до значного збільшення вмісту калію в сироватці крові. Якщо одночасне застосування препарату і будь-якої з цих речовин є необхідним, вони повинні застосовуватися з обережністю на тлі частого контролю вмісту калію в сироватці крові.

Трициклічні антидепресанти/антипсихотичні препарати/анестетики.

Одночасне застосування деяких анестетиків, трициклічних антидепресантів або антипсихотичних препаратів та інгібіторів АПФ може призвести до додаткового зниження артеріального тиску.

Наркотичні/антипсихотичні препарати На тлі прийому інгібіторів АПФ може розвинути ортостатична гіпотензія.

Барбітурати або наркотики. Можливе посилення ортостатичної гіпотензії.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)/протиревматичні препарати. Тривале застосування НПЗЗ (селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилова кислота більше 3 г/добу і неселективні НПЗЗ) може зменшувати гіпотензивну дію як інгібітора АПФ, так і тіазиду. Одночасне застосування НПЗЗ та інгібіторів АПФ може погіршувати функцію нирок. Цей ефект зазвичай минулий. У рідкісних випадках може розвинути гостра ниркова недостатність, у першу чергу у пацієнтів з порушеною функцією нирок, що буває у людей літнього віку, і у пацієнтів у стані дегідратації.

У деяких пацієнтів призначення НПЗЗ може знизити діуретичний, натрійуретичний та антигіпертензивний ефект діуретиків.

Повідомлялося про підвищення рівня калію в сироватці крові, спричинене застосуванням НПЗЗ та інгібіторами АПФ, що може призвести до порушення функції нирок.

Симпатоміметики. Симпатоміметики можуть зменшувати гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Інші антигіпертензивні препарати. Антигіпертензивний ефект Лізинопризиду може бути посилений при одночасному призначенні інших препаратів, що, імовірно, може спричинити ортостатичну гіпотензію. Одночасне застосування гліцерилтринітрату та інших нітратів або інших вазодилататорів може додатково знижувати артеріальний тиск.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики, β-блокатори, нітрати.

Лізинопризид можна застосовувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітиками, β-блокаторами та/або нітратами.

Протидіабетичні препарати. Відомо, що одночасне застосування інгібіторів АПФ і протидіабетичних лікарських засобів (інсулін, пероральні гіпоглікемічні препарати) може призвести до посилення цукрознижувальної дії з ризиком розвитку гіпоглікемії. Можливість розвитку цього феномена більш імовірна протягом перших 2 тижнів комбінованої терапії та у пацієнтів з порушеною функцією нирок.

Можливе зниження толерантності до глюкози, тому може виникнути потреба у зміні дозування протидіабетичного лікарського засобу.

Антиподагричні засоби (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол). Одночасне застосування інгібіторів АПФ та алопуринолу підвищує ризик ушкодження нирок і може призвести до збільшення ризику лейкопенії.

Може виникнути потреба у корекції дози урикозуричних засобів, оскільки гідрохлоротіазид може збільшувати рівень сечової кислоти в сироватці крові. Можливо, виникне необхідність збільшення дози пробенециду чи сульфінпіразону. При одночасному застосуванні тіазидів можливе підвищення частоти реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Циклоспорин. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та циклоспорину збільшує ризик ушкодження нирок і гіперкаліємії.

Ловастатин. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та ловастатину збільшує ризик гіперкаліємії.

Цитостатики, імуносупресанти, прокаїнамід. Одночасне застосування з інгібіторами АПФ може призвести до збільшення ризику лейкопенії.

Золото. Нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи гіперемію, нудоту, запаморочення та артеріальну гіпотензію, які можуть проявлятися у тяжкій формі) внаслідок ін'єкцій золота (наприклад натрію ауротіомалат) спостерігаються частіше у пацієнтів, які одночасно приймають лізіноприл.

Амфотерицин В (парентерально), карбенексолон, кортикостероїди, кортикотропін (АКТГ) або стимулюючі проносні. Гідрохлоротіазид може посилювати порушення водно-електролітного балансу, особливо гіпокаліємію.

Серцеві глікозиди. Існує підвищений ризик передозування серцевими глікозидами у зв'язку з гіпокаліємією, спричиненою тіазидами.

Холестирамін і коlestипол. Можуть знижувати або погіршувати абсорбцію гідрохлоротіазиду, тому Лізінопризид слід приймати принаймні за 1 годину або через 4-6 годин після прийому цих препаратів.

Недеполяризуючі м'язові релаксанти (наприклад тубокурарин).

Гідрохлоротіазид може посилювати дію даних препаратів.

Лікарські засоби, що спричиняють шлуночкову тахікардію типу «пірует».

Унаслідок ризику розвитку гіперкаліємії одночасне застосування гідрохлоротіазиду і лікарських засобів, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові та які можуть спричинити шлуночкову тахікардію типу «пірует», слід проводити з обережністю.

Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові та ЕКГ-обстеження, якщо гідрохлоротіазид приймають одночасно з препаратами, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові, та з нижчезазначеними препаратами, які спричиняють поліморфну тахікардію

піруетного типу (шлуночкову тахікардію), у тому числі з деякими антиаритмічними засобами, такими як:

- антиаритмічні засоби класу Ia (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі нейролептики (наприклад тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульпірид, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші лікарські засоби (наприклад, бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін для внутрішньовенного введення).

Соталол. Спричинена тіазидами гіпокаліємія може підвищувати ризик розвитку спричиненої соталолом аритмії.

Препарати літію. Препарати літію зазвичай не слід призначати одночасно з діуретиками або інгібіторами АПФ. Діуретичні препарати та інгібітори АПФ зменшують нирковий кліренс літію і підвищують ризик інтоксикації літієм. Якщо все-таки є необхідність призначення даної комбінації препаратів, рівень літію слід ретельно відстежувати.

Триметоприм. Одночасне застосування інгібіторів АПФ і тіазидів з триметопримом збільшує ризик гіперкаліємії.

Кортикостероїди, АКТГ Посилена втрата електролітів, особливо гіпокаліємія.

Пресорні аміни (наприклад епінефрин (адреналін)). Можливе зниження відповіді на дію пресорних амінів, але не настільки, щоб припинити їх застосування.

Алкоголь. Алкоголь може посилювати гіпотензивний ефект будь-яких антигіпертензивних препаратів.

Антациди. Знижують біодоступність інгібіторів АПФ.

Метформін. Застосовувати з обережністю з огляду на ризик лактатного ацидозу за рахунок можливої обумовленої гідрохлоротіазидом функціональної ниркової недостатності.

Антихолінергічні засоби (атропін, біпериден). Через ослаблення моторики травного тракту та зменшення швидкості евакуації зі шлунка біодоступність діуретиків тіазидного типу збільшується.

Цитотоксичні засоби (наприклад циклофосфамід, метотрексат). Тіазиди можуть зменшувати виведення нирками цитотоксичних лікарських засобів і потенціювати їх мієлосупресорний ефект.

Метилдопа. Повідомлялося про окремі випадки виникнення гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду та метилдопи.

Вплив на результати лабораторних аналізів. Через вплив на обмін кальцію тіазиди можуть впливати на результати оцінки функції паращитовидної залози.

Карбамазепін. З огляду на ризик симптомної гіпонатріємії необхідний клінічний та біологічний моніторинг.

Йодовмісні контрастні засоби. У разі індукованої діуретиками дегідратації підвищується ризик розвитку гострої ниркової недостатності, переважно при застосуванні високих доз йодовмісних контрастних засобів. Пацієнти потребують регідратації до введення йодовмісних препаратів.

β-блокатори та діазоксид. Одночасне застосування тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, з β-блокаторами може підвищувати ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діаксозиду.

Амантадин. Тіазиди, у тому числі гідрохлоротіазид, можуть збільшувати ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

Особливості застосування

Немеланомний рак шкіри

Підвищення ризику виникнення немеланомного раку шкіри (НМРШ) зі збільшенням кумулятивної дози ГХТЗ було виявлено в двох фармакоепідеміологічних дослідженнях. Фотосенсибілізувальна дія ГХТЗ може бути механізмом розвитку цієї патології.

Пацієнтів, які приймають ГХТЗ окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами, слід поінформувати про ризик розвитку НМРШ, особливо при тривалому застосуванні, про необхідність регулярно оглядати шкіру та негайно повідомляти лікаря про нові ураження або про будь-які підозрілі новоутворення на шкірі, зміни уражень шкіри або родимок.

Для зниження ризику розвитку раку шкіри пацієнтів слід поінформувати про можливі профілактичні заходи, такі як обмеження впливу сонячного світла і УФ-опромінення, а в разі їх впливу - про необхідність адекватного захисту шкірних

покривів. Необхідно в найкоротші терміни обстежити підозрілі ураження шкірних покривів, включаючи гістологічне дослідження біопсійного матеріалу.

Пацієнтам, які раніше перенесли НМРШ, також може знадобитися перегляд застосування ГХТЗ.

Подвійна блокада ренін - ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоційоване з підвищеним ризиком артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та порушення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність).

Якщо ж терапія з використанням подвійної блокади абсолютно потрібна, то її необхідно проводити тільки під наглядом фахівців і при постійному ретельному моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску. Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Артеріальна гіпотензія і порушення водно-електролітного балансу

Як і на тлі будь-якої іншої антигіпертензивної терапії, у деяких пацієнтів може розвинути артеріальна гіпотензія.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією розвиток гіпотензивного стану більш імовірний при нестачі рідини, наприклад, на тлі терапії діуретиками, дієти з обмеженням солі, діалізу, діареї або блювання або у разі тяжкої ренінзалежної гіпертензії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»). Симптоматична гіпотензія також спостерігається у пацієнтів із серцевою недостатністю з або без ниркової недостатності.

Цей стан більш імовірний у пацієнтів з тяжкими ступенями серцевої недостатності як наслідок застосування високих доз петльових діуретиків, гіпонатріємії або функціональної ниркової недостатності.

Пацієнти з ризиком розвитку симптоматичної гіпотензії на початку терапії та у період корекції дози повинні перебувати під ретельним наглядом.

У таких пацієнтів через певні інтервали часу слід визначати рівень електролітів у сироватці крові.

Особливу увагу слід приділяти терапії пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, оскільки надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

При розвитку артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину і, якщо необхідно, почати внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. Транзиторна гіпотензивна відповідь не є протипоказанням до продовження терапії. Після відновлення ефективного об'єму крові та артеріального тиску можливе відновлення терапії зниженою дозою або застосування одного з компонентів препарату окремо.

Пацієнти повинні перебувати під відповідним медичним наглядом, щоб вчасно виявити клінічні ознаки порушення водно-сольового балансу (наприклад гіповолемію, гіпонатріємію, гіпохлоремічний алкалоз, гіпомагніємію чи гіпокаліємію), що можуть розвиватися у разі одночасної діареї чи блювання. У теплу пору року у пацієнтів з набряками може виникати гіпонатріємія за рахунок розрідження крові. По можливості слід усунути гіповолемію та/або зменшення об'єму міжклітинної рідини до початку лікування лізиноприлом і ретельно проконтролювати вплив початкової дози на артеріальний тиск. У разі розвитку гострого інфаркту міокарда заборонено застосовувати лізиноприл, якщо лікування судинорозширювальними препаратами може погіршити гемодинамічний статус пацієнта (наприклад, якщо систолічний артеріальний тиск становить 100 мм рт. ст. або нижче) або у разі кардіогенного шоку.

Стеноз аортального та мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія.

Як і при терапії іншими інгібіторами АПФ, лізиноприл слід з обережністю застосовувати пацієнтам з обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка. Якщо обструкція є гемодинамічно значущою, то прийом Лізиноприду протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення функції нирок

Тіазиди не прийнятні для застосування пацієнтам з нирковою недостатністю, вони неефективні при кліренсі креатиніну 30 мл/хв або нижче (тяжка ниркова недостатність).

Лізиноприд не можна призначати пацієнтам з легкою або помірно вираженою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну від > 30 мл/хв до < 80 мл/хв), поки шляхом титрування окремих компонентів не буде встановлено, що пацієнту необхідні саме такі дози, як у комбінованій таблетці.

При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу лізиноприлу слід підбирати залежно від показників кліренсу креатиніну та від клінічної реакції на лікування. Для таких пацієнтів рекомендований постійний моніторинг концентрації калію та креатиніну в крові. У пацієнтів із серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія, що виникає після початку терапії

інгібіторами АПФ, може спричинити порушення функції нирок. Повідомлялося про гостру ниркову недостатність, яка в таких випадках, як правило, оборотна.

У деяких пацієнтів з одnobічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки, які отримували терапію інгібіторами АПФ, спостерігалось збільшення концентрації сечовини крові і креатиніну сироватки, зазвичай оборотне після припинення терапії. Імовірність розвитку даного стану вища у пацієнтів з нирковою недостатністю. Якщо також наявна реноваскулярна гіпертензія, існує підвищений ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності. Лікування таких пацієнтів слід починати з низьких доз під ретельним медичним контролем, потрібне обережне титрування дози. Оскільки лікування діуретиками може сприяти розвитку вищеописаних ситуацій, протягом перших кількох тижнів терапії Лізинопризидом слід контролювати функцію нирок.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які не мають в анамнезі захворювань нирок, при одночасному застосуванні лізиноприлу і діуретика розвивалося, як правило, слабе транзиторне збільшення концентрації сечовини крові та креатиніну сироватки крові. Якщо таке відбувається на тлі терапії Лізинопризидом, слід припинити прийом комбінованого препарату. Поновлення терапії можливе після зниження дозування або одним із компонентів препарату окремо.

Стан після пересадки нирки

Оскільки даних про застосування лізиноприлу пацієнтам після пересадки нирки немає, призначення препарату даній групі пацієнтів не рекомендується.

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі

Застосування препарату Лізинопризид не показано пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі з приводу ниркової недостатності.

Анафілактичні реакції у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі

Повідомлялося про високий ризик розвитку анафілактичних реакцій у пацієнтів, яким проводиться гемодіаліз через мембрани з високою гідравлічною проникністю (наприклад, AN 69) з одночасною терапією інгібіторами АПФ. Для таких пацієнтів слід розглянути використання іншого типу діалізної мембрани або призначення іншої групи гіпотензивних препаратів.

Захворювання печінки, печінкова недостатність

Дуже рідко прийом інгібіторів АПФ асоціюється з синдромом, що починається з холестатичної жовтяниці і прогресує до фульмінантного некрозу, іноді з летальним наслідком. Механізм цього синдрому неясний. Пацієнти, у яких на тлі прийому препарату розвинулася жовтяниця або спостерігається виражене підвищення печінкових ферментів, повинні припинити прийом Лізиноприду та перебувати під відповідним медичним наглядом.

Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеною функцією печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки препарат може спричиняти внутрішньопечінковий холестаз, а навіть мінімальні зміни водно-сольового балансу здатні спровокувати розвиток печінкової коми.

Хірургічне втручання/анестезія

У пацієнтів під час проведення великого хірургічного втручання або під час анестезії препаратами, що спричиняють артеріальну гіпотензію, лізиноприл може додатково блокувати утворення ангіотензину II при компенсаторному вивільненні реніну. Якщо розвиток артеріальної гіпотензії вважається наслідком цього механізму, її можна усунути шляхом введення великої кількості рідини.

Метаболічні та ендокринні ефекти

Відомо, що одночасне призначення інгібіторів АПФ та протидіабетичних препаратів (інсуліну, пероральних гіпоглікемічних препаратів) може спричинити підвищення концентрації глюкози крові та знизити ризик розвитку гіпоглікемії. Цей феномен з більшою імовірністю розвивається протягом перших тижнів комбінованої терапії та у разі ниркової недостатності.

Терапія тіазидами може знижувати толерантність до глюкози. Може бути потрібна корекція дози протидіабетичних препаратів, включаючи інсулін. Тіазиди можуть зменшувати виділення кальцію з сечею і можуть спричинити стрибкоподібне і незначне підвищення вмісту кальцію в сироватці крові. Виражена гіперкаліємія може бути ознакою прихованого гіперпаратиреозу. Слід припинити прийом тіазидних діуретиків до проведення тестів з оцінки функції паратиреоїдних залоз. Збільшення концентрації холестерину і тригліцеридів може бути пов'язано з терапією тіазидними діуретиками.

Терапія тіазидами може прискорити появу гіперурикемії і/або подагри у деяких пацієнтів. Однак лізиноприл може підвищувати рівень сечової кислоти в сечі і тим самим послаблювати гіперурикемічний ефект гідрохлоротіазиду.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про поодинокі випадки розвитку ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосових зв'язок та/або гортані у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ, включаючи лізиноприл. Дані явища можуть розвинутиися на будь-якому етапі лікування. У цьому випадку слід негайно відмінити лізиноприл і встановити відповідний нагляд, щоб переконатися у повному зникненні симптомів до виписки пацієнта. Навіть тоді, коли наявний лише набряк язика без розвитку порушення дихання, може бути потрібне тривале спостереження за пацієнтом, оскільки терапії антигістамінними і кортикостероїдними препаратами може бути недостатньо.

Дуже рідко повідомлялося про летальні випадки ангіоневротичного набряку внаслідок набряку гортані або язика. У разі, коли розвивається набряк язика, голосової щілини або гортані, що з великою імовірністю може спричинити обструкцію дихальних шляхів, слід негайно починати відповідну невідкладну терапію. Вона може включати призначення адреналіну та/або підтримку прохідності дихальних шляхів пацієнта. Пацієнт повинен перебувати під пильним медичним наглядом до повного і стійкого зникнення симптомів.

Ангіоневротичний набряк також може вражати кишечник і проявлятися гострим болем у животі, нудотою, блюванням і діареєю.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, не пов'язаним з прийомом інгібіторів АПФ, можуть мати підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку на тлі терапії інгібіторами АПФ.

У пацієнтів, які отримують терапію тіазидами, реакція гіперчутливості може розвинутиися незалежно від наявності або відсутності в анамнезі алергії або бронхіальної астми. Повідомлялося про загострення або активацію системного червоного вовчака на тлі застосування тіазидів.

Раса

Частота розвитку ангіоневротичного набряку на тлі застосування інгібіторів АПФ вища у пацієнтів негроїдної раси порівняно з пацієнтами інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, лізиноприл може менш ефективно знижувати артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси порівняно з пацієнтами інших рас, що, можливо, є наслідком більшої частоти низькоренізової гіпертензії у цих пацієнтів.

Анафілактичні реакції у зв'язку з аферезом ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

У рідкісних випадках у пацієнтів, які отримують терапію інгібіторами АПФ, розвивалися загрозливі для життя анафілактичні реакції під час аферезу ЛПНЩ сульфатом декстрану. Цих симптомів можна уникнути шляхом тимчасового

припинення терапії інгібіторами АПФ перед кожним аферезом.

Десенсибілізація

У пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ під час десенсибілізуючої терапії (наприклад, отрутою перетинчастокрилих комах), розвивається безперервна анафілактична реакція. У цих же пацієнтів такої реакції вдавалося уникнути, тимчасово відмовившись від терапії інгібіторами АПФ, але вона з'являлася знову при випадковому повторному призначенні препарату.

Гіперкаліємія

У деяких пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ, включаючи лізиноприл, спостерігалось підвищення вмісту калію в сироватці крові. Група ризику розвитку гіперкаліємії включала пацієнтів з нирковою недостатністю, цукровим діабетом і тих, хто застосовує одночасно калійзберігаючі діуретики, харчові добавки з калієм чи замінники солі, які містять калій, а також пацієнтів, які приймають інші лікарські засоби, які можуть підвищувати рівень калію в сироватці крові (наприклад гепарин). Якщо одночасний прийом вищезазначених засобів вважається необхідним, рекомендується регулярний контроль калію в сироватці крові.

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія

Повідомлялося про розвиток нейтропенії, агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які отримували терапію інгібіторами АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок без інших ускладнюючих чинників нейтропенія розвивається рідко. Нейтропенія та агранулоцитоз минають при припиненні прийому інгібіторів АПФ.

Пацієнтам з колагенозом судин, які отримують терапію імунодепресантами, алопуринолом або прокаїнамідом або мають поєднання цих ускладнюючих факторів, особливо на тлі вже існуючого порушення функції нирок, лізиноприл слід застосовувати з надзвичайною обережністю. У деяких з таких пацієнтів розвивалися серйозні інфекції, які в кількох випадках не відповідали на інтенсивну антибактеріальну терапію. При призначенні таким пацієнтам лізиноприлу слід регулярно контролювати кількість лейкоцитів, а пацієнту слід рекомендувати повідомляти про ознаки інфекцій.

Кашель

Повідомлялося про розвиток кашлю у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ. Кашель непродуктивний, постійний і припиняється після відміни терапії. Те, що інгібітори АПФ спричиняють кашель, слід враховувати при проведенні

диференціального діагнозу кашлю.

Препарати літію

Слід уникати поєднання прийому інгібіторів АПФ та препаратів літію.

Реакції фотосенсибілізації

Під час лікування тiazидними діуретиками повідомлялося про випадки реакцій фотосенсибілізації. Якщо під час лікування виникають реакції фотосенсибілізації, то рекомендовано відмінити препарат. Якщо лікар вважає, що потрібно повторно призначити препарат, рекомендовано захистити ділянки тіла, які піддаються впливу сонячних променів чи штучного УФ-опромінення.

Лабораторні показники

Препарат може впливати на результати таких лабораторних аналізів: гідрохлоротіазид може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду у плазмі крові (лікування гідрохлоротіазидом слід припинити перед проведенням лабораторного обстеження з метою оцінки функції паращитовидної залози) та підвищувати концентрацію вільного білірубіну в сироватці крові.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Внаслідок розвитку побічних реакцій, особливо на початку терапії, препарат може слабо або помірно впливати на швидкість реакції, тому слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами. Ризик цього збільшується, якщо прийом Лізіноприділу поєднується з вживанням алкоголю.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти.

Якщо під час лікування цим препаратом підтверджується вагітність, його прийом необхідно негайно припинити і, якщо потрібно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Годування груддю

Препарат протипоказаний у період годування груддю.

Невідомо, чи проникають лізиноприл і гідрохлоротіазид в грудне молоко у кількості, достатній для впливу на дитину при застосуванні препарату навіть у терапевтичних дозах.

Оскільки існує можливість розвитку серйозних реакцій у новонароджених, які знаходяться на грудному вигодовуванні, слід прийняти рішення про припинення годування груддю або припинення прийому Лізинопразиду, беручи до уваги необхідність препарату для матері.

Спосіб застосування та дози

Артеріальна гіпертензія

Дорослі

Застосування комбінованого препарату з фіксованою дозою не підходить для початку терапії. Комбінований препарат з фіксованою дозою може замінити комбінацію 10 мг або 20 мг лізиноприлу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду для пацієнтів, чий стан було стабілізовано на тлі терапії окремими активними речовинами у тих же дозуваннях, які призначалися у вигляді окремих препаратів. Звичайна доза - 1 таблетка 1 раз на добу. Як і будь-які інші лікарські засоби, які приймають 1 раз на добу, Лізинопразид слід приймати приблизно в один і той же час кожен день.

Якщо не вдається досягти бажаного терапевтичного ефекту протягом 2-4 тижнів лікування, дозу можна збільшити до 2 таблеток 1 раз на добу.

Попередня терапія діуретиками

Після прийому першої дози препарату Лізинопразид може розвинутися симптоматична гіпотензія; розвиток даного стану більш імовірний у пацієнтів зі зневодненням та/або дефіцитом солі у результаті попередньої терапії діуретиками. Терапію діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку терапії Лізинопразидом. Якщо це неможливо, слід починати лікування окремими компонентами у низькій дозі (лізиноприл у дозі 5 мг).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Лізинопразид не можна застосовувати як початкову терапію пацієнтам з нирковою недостатністю.

Пацієнтам зі слабкою або помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну більше 30 і менше 80 мл/хв) Лізинопразид можна застосовувати тільки після титрування дози окремих компонентів.

У даному випадку рекомендована доза лізиноприлу, що призначається у вигляді окремого препарату, становить 5-10 мг.

Пацієнти літнього віку

Відомо, що ефективність і переносимість лізиноприлу та гідрохлоротіазиду при їх одночасному призначенні були однакові як у пацієнтів літнього віку, так і у молодших пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

У діапазоні доз від 20 мг до 80 мг ефективність лізиноприлу була однаковою у літніх (понад 65 років) і більш молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією. У пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією монотерапія лізиноприлом була так само ефективна щодо зниження діастолічного артеріального тиску, як і монотерапія гідрохлортіазидом або атенололом. Якщо у пацієнта літнього віку спостерігається зниження функції нирок, слід скорегувати початкову дозу лізиноприлу.

Діти

Препарат не застосовують дітям, оскільки безпека та ефективність застосування препарату дітям (вік до 18 років) не встановлені.

Передозування

Ніякої особливої інформації про лікування передозування лізиноприлом/гідрохлоротіазидом немає.

Лізиноприл

Симптоми: артеріальна гіпотензія, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, циркуляторний шок, гіпервентиляція, тахікардія, прискорене серцебиття, брадикардія, запаморочення, неспокій і кашель.

Гідрохлоротіазид

Найчастіше спостерігаються симптоми, спричинені елімінацією електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія) і дегідратацією внаслідок надмірного застосування діуретиків: судоми; парез; ниркова недостатність; пригнічення свідомості, включаючи кому.

Симптоми: тахікардія, шок, слабкість, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м'язів, парестезія, виснаження, розлади свідомості, нудота, блювання, спрага, поліурія, олігурія, анурія, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини в крові (в основному ниркова

недостатність). При одночасному призначенні серцевих глікозидів гіпокаліємія може посилити серцеву аритмію.

Лікування: симптоматична та підтримувальна терапія. Лікування препаратом Лізиноприд слід припинити і за пацієнтом необхідно встановити ретельний нагляд. Терапевтичні заходи залежать від характеру і тяжкості симптомів. Слід вжити заходів для запобігання всмоктуванню для прискорення елімінації.

У разі розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину, припіднявши нижні кінцівки і швидко розпочати внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. Можна розглянути можливість лікування ангіотензином II (якщо це доступно). Як і всі інгібітори АПФ, лізиноприл може бути видалений із загального кровотоку шляхом гемодіалізу. Слід уникати застосування поліакрилнітрилової діалізної мембрани з високою гідравлічною проникністю. Слід контролювати електроліти та креатинін сироватки крові. Для лікування резистентної брадикардії показана установка кардіостимулятора. Слід проводити частий моніторинг основних показників життєдіяльності, електролітів і креатиніну сироватки крові.

Якщо у результаті даних заходів не було досягнуто бажаного результату, необхідне внутрішньовенне введення катехоламіну. Брадикардія також може бути зменшена шляхом прийому атропіну.

Побічні реакції

На тлі прийому окремих компонентів повідомлялося про побічні реакції, які потенційно можуть розвиватися і на тлі прийому препарату.

Побічні ефекти, зумовлені лізиноприлом та іншими інгібіторами АПФ:

з боку системи крові: лімфаденопатія, анемія, агранулоцитоз, пригнічення діяльності кісткового мозку, гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія, аутоімунні захворювання;

з боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпотензія (включаючи ортостатичну гіпотензію), порушення мозкового кровообігу, феномен Рейно, інфаркт міокарда або інсульт, можливо, внаслідок вираженої артеріальної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику;

з боку психіки: зміни настрою, порушення сну, сплутаність свідомості, дезорієнтація;

з боку нервової системи: запаморочення, порушення рівноваги, парестезії, головний біль, порушення смаку, порушення нюху;

з боку органів слуху: вертиго;

з боку дихальної системи: кашель*, бронхоспазм, задишка, риніт, синусит, алергічний альвеоліт, еозинофільна пневмонія, інфекції верхніх дихальних шляхів;

з боку травного тракту: діарея, блювання, нудота, сухість у роті, глосит, панкреатит, ангіоневротичний набряк кишечника, абдомінальний біль, порушення травлення, зменшення апетиту, запор;

з боку гепатобіліарної системи: гепатит, гепатоцелюлярна або холестатична жовтяниця, печінкова недостатність**;

з боку шкіри: висипання, гіперчутливість, ангіоневротичний набряк***, симптомокомплекс****, алопеція, кропив'янка, свербіж, псоріаз, підсилене потовиділення, відчуття жару, гіперемія шкіри, тяжкі шкірні порушення (пемфігус, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса - Джонсона, мультиформна еритема, псевдолімфома шкіри);

з боку метаболізму: гіпоглікемія;

з боку кістково-м'язової системи: м'язові спазми, м'язова слабкість;

з боку ендокринної системи: неадекватна секреція антидіуретичного гормону;

з боку сечовидільної системи : олігурія/анурія, дисфункція нирок, гостра ниркова недостатність, протеїнурія;

загальні порушення: підвищена втомлюваність, астенія, дискомфорт у грудях;

з боку репродуктивної системи: імпотенція, гінекомастія;

*лабораторні показники*****:* підвищення активності печінкових ферментів, підвищення концентрації креатиніну сироватки крові, підвищення сечовини крові, зниження вмісту гемоглобіну, зниження гематокриту, підвищення білірубіну сироватки.

*Кашель, спричинений терапією інгібіторами АПФ, характеризується як постійний, непродуктивний, зникає при відміні препарату. Це слід брати до уваги при проведенні диференційної діагностики кашлю.

**Дуже рідко повідомлялося про пацієнтів, у яких небажаний розвиток гепатиту призводив до печінкової недостатності. Пацієнти, у яких на тлі терапії розвинулася жовтяниця або значно збільшилась активності печінкових ферментів, повинні припинити прийом препарату і пройти належне медичне

обстеження.

***Повідомлялося про поодинокі випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані.

****Повідомлялося про розвиток симптомокомплексу, який може включати один або декілька з таких симптомів: гарячка, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивні антинуклеарні антитіла (АНА), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія і лейкоцитоз, висипання, фотосенсибілізація або інші дерматологічні прояви.

*****Спостерігалось незначне підвищення концентрації креатиніну та сечовини сироватки крові. Ці явища зазвичай оборотні при припиненні прийому препарату. Повідомлялося про незначне зниження рівнів гемоглобіну і гематокриту, про пригнічення кісткового мозку, що проявляється анемією та/або тромбоцитопенією. Спостерігалися гіпер- або гіпокаліємія та гіпонатріємія. Повідомлялося про поодинокі випадки підвищення активності печінкових ферментів і/або вмісту білірубіну сироватки, але зв'язок з прийомом препарату, що містить лізиноприл та гідрохлоротіазид, не був встановлений.

Повідомлялося про окремі випадки розвитку синкопе і болю в грудях, але зв'язок з прийомом препарату, що містить лізиноприл та гідрохлоротіазид, встановити не вдалося.

Є повідомлення про розвиток нейропатії на тлі прийому інгібіторів АПФ.

Побічні ефекти, зумовлені гідрохлоротіазидом:

інфекції та інвазії: сіалоденіт;

з боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичну реакцію, шок;

з боку системи крові: лейкопенія, нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія, пригнічення функції кісткового мозку;

з боку метаболізму: анорексія; гіперглікемія; глюкозурія; гіперурикемія, що може провокувати подагричні напади у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання; порушення балансу електролітів, включаючи гіпонатріємію та гіпокаліємію; гіпомагніємія; гіперкальціємія; підвищення рівнів ліпідів крові; подагра; зниження толерантності до глюкози, що може зумовити маніфестацію латентного цукрового діабету; гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому;

з боку психіки: неспокій, депресія, зміни настрою, порушення сну, сплутаність свідомості, дезорієнтація, сонливість, нервозність;

з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, судоми, парестезія;

з боку органів зору: ксантопсія, тимчасові порушення зору;

з боку органів слуху: вертиго;

з боку серцево-судинної системи: аритмія, ортостатична артеріальна гіпотензія;

з боку дихальної системи: респіраторний дистрес-синдром, включаючи пневмоніт і набряк легенів;

з боку травного тракту: подразнення слизової оболонки шлунка, запор, сухість у роті, відчуття спраги, нудота, блювання;

з боку гепатобіліарної системи: жовтяниця (жовтяниця, зумовлена внутрішньопечінковим холестазом), панкреатит, холецистит;

з боку шкіри: васкуліт, некротизуючий ангіїт, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса - Джонсона, реакції фоточутливості, висип, екзема, шкірні вовчакоподібні реакції, реактивація шкірних проявів системного червоного вовчака, кропив'янка, пурпура;

з боку кістково-м'язової системи: м'язові спазми та біль;

з боку сечостатевої системи: ниркова недостатність, дисфункція нирок та інтерстиціальний нефрит, статеві розлади;

загальні порушення: виснаження.

Новоутворення: немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома і пласкоклітинна карцинома) (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»).

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістера в коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ТОВ «АСТРАФАРМ».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

08132, Україна, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).