

## **Склад**

*діючі речовини:* 1 таблетка містить лізиноприлу дигідрату в перерахунку на 100% речовину 10 мг і гідрохлортіазиду 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 плоскоциліндричної форми зі скошеними краями та рискою з одного боку.

## **Фармакотерапевтична група**

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) і діуретики.

Код АТС С09В А03.

## **Фармакодинаміка**

Лізіноприлід - комбінований препарат з фіксованою дозою лізиноприла, інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), і гідрохлортіазиду, гідрохлортіазиду. Обидва компоненти виявляють взаємодоповнюючий і адитивний антигіпертензивний ефект.

Лізіноприл є інгібітором пептидил-діпептідази. Він пригнічує АПФ, що каталізує перетворення ангіотензину I в вазоконстрикторний пептид - ангіотензин II. Ангіотензин II також стимулює секрецію альдостерону в корі надниркових залоз. Пригнічення АПФ викликає зменшення концентрації ангіотензину II, що призводить до зниження вазопресорної активності та зменшення секреції альдостерону. Подальше зниження може привести до підвищення вмісту калію в сироватці крові.

Незважаючи на те, що механізмом, за допомогою якого лізіноприл знижує артеріальний тиск, вважається первинна супресія-ангіотензин-альдостеронової системи, лізіноприл знижує артеріальний тиск навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією. АПФ ідентичний кініназу II, що руйнує брадикінін ферменту. Невідомо, чи грають підвищені рівні брадикініну, потужного вазодилаторного пептиду, яку-небудь роль в терапевтичному дії лізіноприлу.

Гідрохлортіазид є діуретиком і антигіпертензивним речовиною. Він впливає на механізм реабсорбції електролітів в дистальному тубулярна відділі нирок і збільшує екскрецію натрію і хлориду приблизно однаково. Натрійурез може супроводжуватися деякою втратою калію і бікарбонатів. Механізм антигіпертензивної дії тіазидів невідомий. Тіазиди звичайно не впливають на нормальний артеріальний тиск.

## **Фармакокінетика**

Одночасний прийом лізиноприлу і гідрохлоротіазиду виявляє слабе або не проявляє ніякого впливу на біодоступність обох компонентів. Не було жодного клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії між двома компонентами при їх прийомі в 1 таблетці.

### Лізиноприл

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

*Розподіл.* Ймовірно, лізиноприл не зв'язується з білками сироватки крові, крім циркулюючого АПФ.

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

*Елімінація.* Лізиноприл не піддається метаболізму і виводиться нирками повністю в 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 в сироватці крові свідчить про пролонговану термінальній фазі, яка не є наслідком накопичення лікарського засобу. Ця термінальна фаза, можливо, свідчить про насичення зв'язування з АПФ і не пропорційна дозі.

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

*Пацієнти похилого віку.* Пацієнти похилого віку мають більш високі значення АУС в плазмі крові (зросли приблизно на 60%) у порівнянні з більш молодими добровольцями.

*Порушення функції нирок.* Порушення функції нирок знижує елімінацію лізиноприла, який виводиться нирками, але це зниження стає клінічно значущим тільки в тому випадку, якщо швидкість гломерулярної фільтрації нижче 30 мл/хв. При легкого та середнього ступеня тяжкості ниркової недостатності.

Лізиноприл можна вивести з організму шляхом діалізу. В протягом 4 годин гемодіалізу концентрації лізиноприлу в плазмі крові зменшилися в середньому на 60%, кліренс на діалізі був в 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 виведення з сечею), але посилення його ефекту (близько 50%), у порівнянні з таким у здорових добровольців, внаслідок зменшення кліренсу.

### Гідрохлортіазид

Гідрохлортіазид швидко всмоктується з травного тракту. У людини приблизно 70% перорально прийнятої терапевтичної дози всмоктується в основному у дванадцятипалій кишці та 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. Гідрохлортіазид не метаболізується, але швидко виводиться нирками. Як мінімум 61% дози виводиться в незміненому вигляді протягом 24 годин. Період напіввиведення становить від 8 до 12 годин, і 95% абсорбованого гідрохлортіазиду виводиться нирками. Після перорального прийому гідрохлортіазиду діурез починається через 2 години, пік настає приблизно через 4 години та триває 6-12 годин. Гідрохлортіазид проникає через плаценту, але не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

### **Показання**

Артеріальна гіпертензія легкого або середнього ступеня тяжкості, яка має стабільний протягом на тлі терапії лізиноприлом та гідрохлортіазидом в тому ж дозуванні.

### **Протипоказання**

- Гіперчувствительность до лізиноприла та іншого інгібітору АПФ, до гідрохлоротіазиду та виробничих сульфонамідів або інших компонентів препарату.
- Ангіоневротичний отек в анамнезі, пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ.
- Наслідний або ідіопатичний ангіоневротичний отек.
- Гемодинамічно значущий стеноз аортального або мітрального клапана або гіпертрофічна кардіоміопатія.
- Тяжелая почечная недостатність або термінальна стадія захворювання. тяжелое захворювання печені.
- Обострение подагри.
- Анурия.
- Гіперурикемия.
- Гіперальдостеронізм.
- Стеноз почечної артерії (двосторонній або односторонній).
- Кардіогенний шок.
- Стан з нестабільною гемодинамікою після острого інфаркту міокарда.
- Проведення гемодіалізу з використанням високопроточних мембран (наприклад, 69).
- Уровень креатиніни в сироватці через 220 мкмоль / л.
- Одночасне застосування аліскиренсодержащих препаратів пацієнтів із сахарним діабетом або порушенням функцій починається (СКФ 2).
- Планирование беременности.
- Период беременности и кормления грудью.
- Дитячий вік (до 18 років).

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

*Діуретики.* Застосування на піку терапії лізиноприлом діуретика призведе до додаткового антигіпертензивного ефекту.

Після першої дози препарату Лізіноприлід може розвинути симптоматична гіпотензія; розвиток даного стану більш імовірно у зневоднених пацієнтів та / або дефіцитом солі в результаті попередньої терапії діуретиками. Застосування діуретиків має бути припинено до початку терапії Лізіноприлідом.

Харчові добавки, що містять калій, калійзберігаючі замітники солі, що містять калій. Виведення калію на тлі прийому тiazиднихдіуретиків зазвичай послаблюється калійзберігаючим ефектом лізиноприлу. Використання харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих речовин або заміників 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-якого 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 розвинутися 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 і інгібіторів АПФ може погіршувати функцію нирок. Цей ефект зазвичай тимчасовий. У рідкісних випадках може розвинутися гостра ниркова недостатність, в першу чергу у пацієнтів з порушеною функцією нирок, що буває у людей похилого віку, і у пацієнтів в стані дегідратації.

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

Повідомлялося про підвищення рівня калію в сироватці крові, викликане застосуванням НПЗЗ і інгібіторами АПФ, що може привести до порушення функції нирок.

*Симпатоміметики.* Симпатоміметики можуть зменшувати гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

*Інші антигіпертензивні препарати.* Антигіпертензивний ефект Лізінопризиду може бути посилений при одночасному призначенні інших препаратів, що, ймовірно, може викликати ортостатичну гіпотензію. Одночасне застосування гліцерілтринітрата і інших нітратів або інших вазодилататорів може додатково знижувати артеріальний тиск.

*Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики, β-блокатори, нітрати.* Лізінопризид 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 привести до посилення цукрознижувальної дії з ризиком розвитку гіпоглікемії. Можливість розвитку цього феномена є більш вірогідною, протягом перших 2 тижнів комбінованої терапії та у пацієнтів з порушеною функцією нирок.

Можливо зниження толерантності до глюкози, тому може знадобитися зміна дозування протидіабетичного лікарського засобу.

*Антиподагрических кошти (пробенецид, сульфінпіразон і алопуринол).* Одночасне застосування інгібіторів АПФ і алопуринолу підвищує ризик пошкодження нирок і може привести до збільшення ризику лейкопенії.

Може виникнути потреба в регулюванні дози урикозуричних засобів, оскільки гідрохлортіазид може збільшувати рівень сечової кислоти в сироватці крові. Можливо, виникне необхідність збільшення дози пробенециду або сульфінпіразона. При одночасному застосуванні тіазидів можливе підвищення частоти реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

*Циклоспорин.* Одночасне застосування інгібіторів АПФ і циклоспорину підвищує ризик пошкодження нирок і гіперкаліємії.

*Ловастатин.* Одночасне застосування інгібіторів АПФ і ловастатину збільшує ризик гіперкаліємії.

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

*Золото.* Нітрітоїдні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи гіперемію, нудоту, запаморочення і гіпотензії, які можуть проявлятися у важкій формі) внаслідок ін'єкцій золота (наприклад натрію ауротіомалата) спостерігаються частіше у пацієнтів, які одночасно приймають лізиноприл.

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

*Серцеві глікозиди.* Існує підвищений ризик передозування серцевими глікозидами в зв'язку з гіпокаліємією, викликані тиазидами.

*Холестирамін і колестипол.* Можуть знижувати або погіршувати абсорбцію гідрохлортіазиду, тому Лізіноприлід слід приймати принаймні за 1 годину або через 4-6 години після прийому цих препаратів.

*Недеполяризує м'язові релаксанти (наприклад тубокурарин).*

Гідрохлоротіазид може посилювати дію даних препаратів.

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

Внаслідок ризику розвитку гіперкаліємії одночасне застосування гідрохлоротіазиду та лікарських засобів, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові та які можуть викликати 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, і з наступними препаратами, що викликають поліморфну тахікардію піруетного типу (шлуночкову тахікардію), в 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 тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, тріфторперазін, 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.* Викликана тiazидами гіпокаліємія може підвищувати ризик розвитку викликаної соталолом аритмії.

*Препарати літію.* Препарати літію зазвичай не слід призначати одночасно з діуретиками або інгібіторами АПФ. Диуретические 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 тiazидів з триметопримом збільшує ризик гіперкаліємії.

*Кортикостероїди, АКТГ.* Посилена втрата електролітів, особливо гіпокаліємія.

*Пресорні аміни (наприклад адреналін (адреналін)).* Можливо 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 через ризик лактатацидозу за рахунок можливої обумовленої гідрохлортіазидом 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 підсилювати їх міелосупресорний ефект.

*Метилдопа.* Повідомлялося про готельних випадках виникнення гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлортіазиду і метилдопи.

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

*Карбамазепін.* Зважаючи на ризик симптомної гипонатриєми необхідний клінічний і 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 вимагають регідратації до введення йодосодержащих препаратів.

*β-блокатори та діазоксид.* Одночасне застосування тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлортіазиду, з β-блокаторами може підвищувати ризик гіперглікемії. Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діаксозиду.

*Амантадин.* Тіазиди, в тому числі гідрохлортіазид, можуть збільшувати ризик побічних ефектів, викликаних амантадином.

## **Особливості застосування**

### *Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)*

Одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірен асоційоване з підвищеним ризиком гіпотензії, гіперкаліємії і порушенням 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 і 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 розвинутися артеріальна гіпотензія.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією розвиток гіпотензивної стану найбільш імовірно при нестачі рідини, наприклад, на тлі терапії діуретиками, дієти з обмеженням солі, діалізу, діареї або блювоти або в разі тяжкої ренінзалежною гіпертензії (див. Розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»). Симптоматична гіпотензія також спостерігається у пацієнтів з серцевою недостатністю з або без ниркової недостатності.

Цей стан найбільш ймовірно у пацієнтів з важким ступенем серцевої недостатності як результат застосування високих доз петльових діуретиків, гіпонатріємії або функціональної ниркової недостатності.

Пацієнти з ризиком розвитку симптоматичної гіпотензії на початку терапії і в 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.

Транзиторний гіпотензивний 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 гиповолемию, гипонатриємию, гіпохлоремічний алкалоз, гіпомагніємію або гіпокаліємію), які можуть розвиватися в разі одночасної діареї або блювоти. У

теплу пору року у пацієнтів з набряками може виникати гіпонатріємія за рахунок розрідження крові. По можливості слід запобігти гиповолемию і / або зменшення обсягу міжклітинної рідини до початку лікування лізиноприлом та ретельно проконтролювати вплив початкової дози на артеріальний тиск. У разі розвитку гострого інфаркту міокарда забороняється застосовувати лізиноприл, якщо лікування судинорозширювальними препаратами може погіршити гемодинамічний статус пацієнта (наприклад, якщо систолічний артеріальний тиск становить 100 мм рт. Ст. Або нижче) або в 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 вивідного тракту лівого шлуночка. Якщо обструкція є гемодинамічно значущою, то прийом Лізінопразиду протипоказаний (див. Розділ «Протипоказання»).

### *Порушення функції нирок*

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

Лізінопразид не можна призначати пацієнтам з легкою або помірною нирковою недостатністю.

### *При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну)*

У деяких пацієнтів з однобічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки, які отримували терапію інгібіторами АПФ, спостерігалось збільшення концентрації сечовини крові та креатиніну сироватки, зазвичай оборотне після припинення терапії. Імовірність розвитку даного стану вище у пацієнтів з нирковою недостатністю. Якщо також має місце реноваскулярна гіпертензія, існує підвищений ризик розвитку тяжкої гіпотензії та ниркової недостатності. Лікування таких пацієнтів слід починати з низьких доз під ретельним медичним контролем, потрібно обережне титрування дози. Оскільки лікування діуретиками може сприяти розвитку вищеописаних ситуацій, протягом перших кількох тижнів терапії Лізінопразидом 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 Лізінопразидом, слід припинити прийом комбінованого препарату. Поновлення

терапії можливо після зниження дозування або одним з компонентів препарату окремо.

### *Стан після пересадки нирки*

Оскільки даних про застосування лізіноприлу пацієнтам після пересадки нирки немає, призначення Лізінопразіда цій групі пацієнтів не рекомендується.

### *Пацієнти, що знаходяться на гемодіалізі*

Застосування препарату Лізінопразид 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 гідравлічної 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, який починається з холестатичної жовтяниці та прогресує до фульмінантного некрозу, іноді з летальним результатом. Механізм цього синдрому неясний. Пацієнти, у яких на фоні прийому препарату розвинулася жовтяниця або спостерігається виражене підвищення печінкових ферментів, повинні припинити прийом Лізінопразіда і перебувати під відповідним медичним наглядом.

Тіазіди, в тому числі гідрохлоротіазид, слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеною функцією печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки препарат може викликати внутрішньопечінковий холестази, 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 викликають артеріальну гіпотензію, лізіноприл може додатково блокувати утворення ангіотензину II при компенсаторному вивільненні реніну. Якщо розвиток гіпотензії вважається наслідком цього механізму, її можна уникнути шляхом введення великої кількості рідини.

### *Метаболічні та ендокринні ефекти*

Відомо, що одночасне призначення інгібіторів АПФ і протидіабетичних препаратів (інсуліну, пероральних гіпоглікемічних препаратів) може привести до підвищення концентрації глюкози крові та зниження ризику розвитку гіпоглікемії. Цей феномен з більшою ймовірністю розвивається протягом перших тижнів комбінованої терапії і в разі ниркової недостатності.

Терапія тіазидами може знижувати толерантність до глюкози. Може виникнути потреба в регулюванні дози антидіабетичних препаратів, включаючи інсулін. Тіазиди можуть зменшувати виділення кальцію з сечею і можуть викликати стрибкоподібне і незначне підвищення вмісту кальцію в сироватці крові. Виражена гіперкаліємія може бути ознакою прихованого гіперпаратиреозу. Слід припинити прийом тіазидних діуретиків до проведення тестів за оцінкою функції паратиреоїдних залоз. Збільшення концентрації холестерину і тригліцеридів може бути пов'язане 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 та тим самим послаблювати гіперурикемічний ефект гідрохлоротіазиду.

#### *Гіперчутливість / ангіоневротичний набряк*

Повідомлялося про поодинокі випадки розвитку ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосових зв'язок і / або гортані у пацієнтів, які отримують лікування інгібіторами АПФ, включаючи лізиноприл. Дані явища можуть розвинути на будь-якому етапі лікування. В цьому випадку слід негайно скасувати лізиноприл і встановити відповідний нагляд, щоб переконатися в повному зникненні симптомів до виписки пацієнта. Навіть в тих випадках, коли має місце тільки набряк мови без розвитку порушення дихання, може знадобитися тривале спостереження за пацієнтом, оскільки терапія антигістамінними та кортикостероїдними препаратами може бути недостатньою.

Дуже рідко повідомлялося про летальні випадки ангіоневротичного набряку в результаті набряку гортані чи язика. У випадках, коли розвивається набряк язика, голосової щілини або гортані, що з більшою ймовірністю може викликати обструкцію дихальних шляхів, слід негайно починати соотвєтствующою 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, блювотою і діареєю.

Пацієнти, у яких в анамнезі мав місце ангіоневротичний набряк, не пов'язаний з прийомом інгібіторів АПФ, можуть ставитися до групи підвищеного ризику

розвитку ангіоневротичного набряку на фоні терапії інгібіторами АПФ.

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

### *Раса*

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

### *Анафілактичні реакції в зв'язку з аферезом ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ)*

У рідкісних випадках у пацієнтів, які отримують терапію інгібіторами АПФ, розвивалися загрозові для життя анафілактичні реакції під час аферезу ліпопротеїнів низької щільності 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 анафілактичні реакції. 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 отримують 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 або замінники солі, що містять калій, а також пацієнтів, які приймають інші лікарські засоби, здатні 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 отримують терапію інгібіторами АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок без інших ускладнюючих чинників нейтропенія розвивається рідко. Нейтропенія і агранулоцитоз проходять при припиненні прийому інгібіторів АПФ.

Пацієнтам з колагенозом судин, які отримують терапію імунодепресантами, алопуринолом або прокаїнамідом або мають поєднання цих ускладнюючих чинників, 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 лізиноприла слід регулярно контролювати кількість лейкоцитів, а пацієнту слід порекомендувати 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 викликають 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 рекомендується припинити прийом препарату. Якщо лікар вважає, що потрібно повторно призначити препарат, рекомендується захищати ділянки тіла, які піддаються впливу сонячних променів або штучного УФ-опромінення.

## *Лабораторні показники*

Препарат може впливати на результати таких лабораторних аналізів: гідрохлоротіазид може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду в плазмі крові (лікування гідрохлоротіазидом слід припинити перед проведенням лабораторного обстеження з метою оцінки функції паращитовидної залози) і підвищувати концентрацію вільного білірубину 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 (див. Розділ «побічні реакції»), тому слід утримуватися від керування автотранспортом або іншими механізмами. Ризик цього збільшується, якщо прийом лізінопразіда 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 та, якщо потрібно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

### *Годування грудьми*

Препарат протипоказаний в період годування груддю.

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

Оскільки існує можливість розвитку серйозних реакцій у новонароджених, які перебувають на грудному вигодовуванні, слід прийняти рішення про припинення годування груддю або припинення прийому Лізінопразіда, 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 лізіноприлу та 12,5 мг для пацієнтів, чиї статки було стабілізовано на тлі терапії окремими активними речовинами в тому ж дозуванні, 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, Лізіноприл 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 Лізіноприл може розвинути симптоматична гіпотензія; розвиток даного стану найбільш імовірно у зневоднених пацієнтів та / або дефіцитом солі в результаті попередньої терапії діуретиками. Терапію діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку терапії Лізіноприлом. Якщо це неможливо, слід починати лікування окремими компонентами в меншій дозі (лізіноприл в дозі 5 мг).

### Пацієнти з нирковою недостатністю

Лізіноприл не можна застосовувати в якості початкової терапії пацієнтам з нирковою недостатністю.

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

В даному випадку рекомендована доза лізіноприлу, яка призначається у вигляді окремого препарату, становить 5-10 мг.

### *Пацієнти похилого віку*

Відомо, що ефективність і переносимість лізіноприлу і гідрохлоротіазиду при їх одночасному призначенні були однаковими як у пацієнтів похилого віку, так і у більш молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

В діапазоні доз від 20 мг до 80 мг ефективність лізіноприлу була однаковою у літніх (старше 65 років) і більш молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією. У пацієнтів похилого віку з артеріальною гіпертензією монотерапія лізіноприлом була також ефективна щодо зниження діастолічного артеріального тиску, як і монотерапія гідрохлоротіазидом або атенололом. Якщо у пацієнта похилого віку спостерігається зниження функції нирок, слід відкоригувати початкову дозу лізіноприлу.

### **Діти**



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

## **Передозування**

Ніякої особливої інформації про лікування передозування лізиноприлом / гідрохлортіазидом немає.

### Лізиноприл

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

### Гідрохлортіазид

Найчастіше спостерігаються симптоми, викликані 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, розлад свідомості, нудота, блювота, 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 підтримуюча терапія. Лікування препаратом Лізіноприл слід припинити, і за пацієнтом необхідно встановити ретельне спостереження. Терапевтичні заходи залежать від характеру і тяжкості симптомів. Слід вжити заходів для запобігання всмоктування і для прискорення елімінації.

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

Якщо в результаті даних заходів не було досягнуто бажаного результату, необхідно 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 гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику;

*з боку психіки:* зміна 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, блювота, 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, посилене 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 стомлюваність, астенія, дискомфорт у грудях;*

*з боку репродуктивної системи: імпотенція, гінекомастія;*

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

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

\*\* Дуже рідко повідомлялося про пацієнтів, у яких небажаний розвиток гепатиту призводило до печінкової недостатності. Пацієнти, у яких на фоні терапії розвинулася жовтяниця або значно збільшилася активність 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: лихоманка, 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 і 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 і / 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 і гідрохлортіазид, встановлено не було.

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

Є повідомлення про розвиток нейропатії на фоні прийому інгібіторів АПФ.

Побічні ефекти, зумовлені гідрохлортіазидом:

*інфекції та інвазії*: сіалоденіт;

*з боку імунної системи*: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні 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, яка може провокувати подагричні напади у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання; порушення балансу електролітів, включаючи гіпонатріємію і гіпокаліємію; гіпомагніємія; гіперкальціємія; підвищення рівнів ліпідів крові; подагра; зниження толерантності до глюкози, що може зумовити маніфестацію латентного цукрового діабету; гіпохлоремічний алкалоз, який може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому;

*з боку психіки*: занепокоєння, депресія, зміна настрою, порушення сну, сплутаність свідомості, дезорієнтація, сонливість, нервозність;

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

*з боку органів зору*: ксантопсія, тимчасове порушення зір;

*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, блювота;

*з боку печінки*: жовтяниця (жовтяниця, обумовлена внутрішньопечінковий холестаазом), 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 і інтерстиціальний нефрит, статеві розлади;

*загальні порушення:* виснаження.

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Умови зберігання**

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

Ооо «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](#).