

## **Состав**

*действующие вещества:* 1 таблетка содержит лизиноприла дигидрата в пересчете на 100% вещество 10 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг

*вспомогательные вещества:* маннит (Е 421), магния стеарат, кальция гидрофосфат, крахмал кукурузный, крахмал кукурузный кукурузный.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:*

таблетки белого или почти белого цвета плоско-цилиндрической формы со скошенными краями и насечкой с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы АПФ (ИАПФ) и диуретики.

Код АТС С09В А03.

## **Фармакодинамика**

Лизиноприд - комбинированный препарат с фиксированной дозой лизиноприла, ингибитора АПФ (АПФ), и гидрохлоротиазида, тиазидного диуретика. Оба компонента проявляют взаимодополняющий и аддитивный антигипертензивный эффект.

Лизиноприл является ингибитором пептидил-дипептидаза. Он подавляет АПФ, который катализирует превращение ангиотензина I в вазоконстрикторный пептид - ангиотензин II. Ангиотензин II также стимулирует секрецию альдостерона в коре надпочечников. Подавление АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II, что приводит к снижению вазопрессорной активности и уменьшению секреции альдостерона. Дальнейшее снижение может привести к повышению содержания калия в сыворотке крови.

Несмотря на то, что механизмом, с помощью которого лизиноприл снижает артериальное давление, считается первичная угнетение ренин-ангиотензин-, лизиноприл снижает артериальное давление даже у пациентов с низкорениновой гипертензией. АПФ идентичен кининазе II, фермента, который разрушает брадикинин. Неизвестно, играют ли повышенные уровни брадикинина, мощного вазодилататорного пептида, какую-то роль в

терапевтическом действии лизиноприла.

Гидрохлоротиазид является диуретиком и антигипертензивным веществом. Он влияет на механизм реабсорбции электролитов в дистальном тубулярном отделе почек и увеличивает выведение натрия и хлорида примерно одинаково.

Натрийурез может сопровождаться некоторой потерей калия и бикарбонатов. Механизм антигипертензивного действия тиазидов неизвестен. Тиазиды обычно не влияют на нормальное артериальное давление.

### *Немеланомного рак кожи*

Результаты двух фармакоэпидемиологических исследований, базировавшихся на данных Датского национального реестра онкологических заболеваний, продемонстрировали кумулятивную дозозависимую связь между гидрохлоротиазидом (ГХТЗ) и возникновением базальноклеточной карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПКК).

Одно исследование включало популяцию с 71533 пациентов с БКК и 8629 пациентов с ПКК, которых сравнивали с 1430833 и 172462 пациентами из контрольной популяции соответственно. Применение высоких доз ГХТЗ ( $\geq 50\ 000$  мг кумулятивно) было связано с скорректированным коэффициентом риска (КР) 1,29 (95% доверительный интервал (CI): 1,23-1,35) для БКК и 3,98 (95% CI : 3,68-4,31) для ПКК. Четкий кумулятивная дозозависимая связь наблюдалась как для БКК, так и для ПКК.

Другое исследование показало возможную связь между раком губы (ПКК) и применением ГХТЗ: 633 случая рака губы (ПКК) сравнивали с 63067 пациентами контрольной популяции, используя стратегию случайной выборочной совокупности. Кумулятивную дозозависимую связь была продемонстрирована со скорректированным КР 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), что увеличивался до КР3,9 (3,0-4,9) для высоких доз (~ 25000 мг) и КР 7,7 (5,7-10,5) для высокой кумулятивной дозы (~ 100 000 мг) (см. раздел «Особенности применения»).

### **Фармакокинетика**

Одновременный прием лизиноприла и гидрохлоротиазида оказывает слабый или не проявляет никакого влияния на биодоступность обоих компонентов. Не было никаких клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между двумя компонентами при их приеме в 1 таблетке.

### *Лизиноприл*

#### *Абсорбция*

После приема лизиноприла максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение примерно 7 часов. На основании данных о выведении с мочой средняя величина абсорбции лизиноприла в диапазоне изученных доз (5-80 мг) составляет примерно 25% из межиндивидуальной вариацией 6-60%. Биодоступность снижается примерно на 16% у пациентов с сердечной недостаточностью. Абсорбция лизиноприла не зависит от приема пищи.

### *Розподил*

Вероятно, лизиноприл не связывается с белками плазмы крови, кроме циркулирующего АПФ.

Известно, что лизиноприл плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

### *Елиминация*

Лизиноприл не поддается метаболизму и выводится почками полностью в неизмененном виде. При многократном введении лизиноприл имеет эффективный полупериод кумуляции 12,6 часа. Клиренс лизиноприла у здоровых добровольцев составляет примерно 50 мл / мин. Уменьшение концентрации в сыворотке крови свидетельствует о пролонгированной терминальной фазе, которая не является следствием кумуляции препарата. Эта терминальная фаза, возможно, свидетельствует о насыщении связывания с АПФ и не пропорциональна дозе.

*Сердечная недостаточность.* Пациенты с сердечной недостаточностью подвергаются большему воздействию лизиноприла по сравнению со здоровыми добровольцами (увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в среднем на 125%). На основании данных о выводе лизиноприла с мочой выяснилось, что отмечается снижена примерно на 16% абсорбция по сравнению со здоровыми добровольцами.

### *Пациенты пожилого возраста.*

Пациенты летнего возраста имеют более высокие значения AUC в плазме крови (увеличены примерно на 60%) по сравнению с младшими добровольцами.

### *Нарушение функции почек*

Порухения функции почек снижает элиминацию лизиноприла, который выводится почками, но это снижение становится клинически значимым только тогда, когда скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл / мин. При легкой и средней степени тяжести почечной недостаточности (клиренс креатинина  $\geq 30$ - $<80$  мл / мин) средняя AUC была увеличена только на 13%, в то время как при

тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина  $\geq 5$ - $<30$  мл / мин) - в 4,5 раза.

Лизиноприл можно вывести из организма путем диализа. В течение 4 часов гемодиализа концентрации лизиноприла в плазме крови уменьшилась в среднем на 60%, клиренс на диализе был в диапазоне от 40 до 55 мл / мин.

### *Нарушение функции печени*

Порушения функции печени у пациентов с циррозом приводило к уменьшению абсорбции лизиноприла (около 30% при определении по выводу с мочой), но усиленное его эффекта (примерно 50%) по сравнению со здоровыми добровольцев, вследствие уменьшения клиренса.

### *Гидрохлоротиазид*

Гидрохлоротиазид быстро всасывается из пищеварительного тракта. У человека примерно 70% перорально принятой терапевтической дозы всасывается в основном в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тонкой кишки. Прием пищи не влияет на всасывание, и максимальная концентрация достигается в течение 2-4 часов после приема. Сообщалось, что объем распределения составляет от 0,8 до 3 л / кг. Гидрохлоротиазид не метаболизируется, но быстро выводится почками. По крайней мере 61% дозы выводится в неизменном виде в течение 24 часов. Период полувыведения составляет от 8 до 12 часов, и 95% абсорбированного гидрохлоротиазида выводится почками. После приема гидрохлоротиазида диурез начинается через 2 часа, пик наступает примерно через 4 часа и продолжается 6-12 часов. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту, но не проникает через гематоэнцефалический барьер.

## **Показания**

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к лизиноприлу и другим ингибиторам АПФ, к гидрохлоротиазиду и производным сульфонида или другим компонентам препарата.
- Ангioneвротический отек в анамнезе, связанный с применением ингибиторов АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангioneвротический отек.
- Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана или гипертрофическая кардиомиопатия.
- Тяжелая почечная недостаточность или терминальная стадия заболевания.
- Тяжелое заболевание печени.

- Обострение подагры.
- Анурия.
- Гиперурикемия.
- Гиперальдостеронизм.
- Стеноз почечной артерии (билатеральные или односторонний).
- Кардиогенный шок.
- Состояние с нестабильной гемодинамикой после острого инфаркта миокарда.
- Проведение гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например AN 69).
- Уровень креатинина в сыворотке крови > 220 мкмоль / л.
- Одновременное применение алискирен-содержащих препаратов пациентам с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ <60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>).
- Планирование беременности.
- Период беременности и кормления грудью.
- Детский возраст (до 18 лет).

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

*Диуретики.* Применение на пике терапии лизиноприлом диуретика обеспечит дополнительный антигипертензивный эффект.

*После первой дозы препарата.* Лизиноприд может развиваться симптоматическая гипотензия развитие данного состояния более вероятно у пациентов с обезвоживанием и / или нехваткой соли в результате предшествующей терапии диуретиками. Применение диуретиков следует прекратить до начала терапии Лизинопридом.

*Пищевые добавки, содержащие калий, калийсберегающие диуретики или заменители соли, содержащие калий.* Выведение калия на фоне приема тиазидных диуретиков обычно ослабляется калийсберегающим эффектом лизиноприла. Использование пищевых добавок, содержащих калий, калийсберегающих веществ или заменителей соли, содержащих калий, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, может привести к значительному увеличению содержания калия в сыворотке крови. Если одновременное применение препарата и любой из этих веществ необходимо, они должны применяться с осторожностью на фоне частого контроля содержания калия в сыворотке крови.

*Трициклические антидепрессанты / антипсихотические препараты / анестетики.* Одновременное применение некоторых анестетиков, трициклических антидепрессантов или антипсихотических препаратов и ингибиторов АПФ может привести к дополнительному снижению артериального давления.

*Наркотические / антипсихотические препараты.* На фоне приема ингибиторов АПФ может развиваться ортостатическая гипотензия.

*Барбитураты или наркотики.* Возможно усиление ортостатической гипотензии.

*Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) / противовоспалительные препараты.* Длительное применение НПВП (селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловая кислота более 3 г / сут и неселективные НПВС) может уменьшать гипотензивное действие как ингибитора АПФ, так и тиазиду. Одновременное применение НПВП и ингибиторов АПФ может ухудшать функцию почек. Этот эффект обычно преходящий. В редких случаях может развиваться острая почечная недостаточность, в первую очередь у пациентов с нарушенной функцией почек, бывает у людей пожилого возраста, и у пациентов в состоянии дегидратации.

У некоторых пациентов назначение НПВП может снизить диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффект диуретиков.

Сообщалось о повышении уровня калия в сыворотке крови, вызванное приемом НПВС и ингибиторы АПФ, что может привести к нарушению функции почек.

*Симпатомиметики.* Симпатомиметики могут уменьшать гипотензивное действие ингибиторов АПФ.

*Другие антигипертензивные препараты.* Антигипертензивный эффект Лизиноприда может быть усилен при одновременном назначении других препаратов, что, вероятно, может привести к ортостатической гипотензии. Одновременное применение глицерилтринитрата и других нитратов или других вазодилататоров может дополнительно снижать артериальное давление.

*Ацетилсалициловая кислота, тромболитиков,  $\beta$ -блокаторы, нитраты.* Лизиноприд можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками,  $\beta$ -блокаторами и / или нитратами.

*Противодиабетические препараты.* Известно, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических лекарственных средств (инсулин, пероральные гипогликемические препараты) может привести к усилению сахароснижающего действия с риском развития гипогликемии. Возможность

развития этого феномена более вероятно в течение первых 2 недель комбинированной терапии и у пациентов с нарушенной функцией почек.

Возможно снижение толерантности к глюкозе, поэтому может возникнуть необходимость в изменении дозы противодиабетических лекарственных средства.

*Антиподагрични средства (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол).*

Одновременное применение ингибиторов АПФ и аллопуринола повышает риск повреждения почек и может привести к увеличению риска лейкопении.

Может возникнуть необходимость в коррекции дозы урикозурических средств, поскольку гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Возможно, возникнет необходимость увеличения дозы пробенецида или сульфинпиразона. При одновременном применении тиазидов возможно повышение частоты реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

*Циклоспорин.* Одновременное применение ингибиторов АПФ и циклоспорина увеличивает риск повреждения почек и гиперкалиемии.

*Ловастатин.* Одновременное применение ингибиторов АПФ и ловастатина увеличивает риск гиперкалиемии.

*Цитостатики, иммунодепрессанты, прокаинамид.* Одновременное применение с ингибиторами АПФ может привести к увеличению риска лейкопении.

*Золото.* Нитритоидни реакции (симптомы вазодилатации, включая гиперемия, тошноту, головокружение и артериальную гипотензию, которые могут проявляться в тяжелой форме) в результате инъекций золота (например натрия ауротиомалат) наблюдаются чаще у пациентов, которые одновременно принимают лизиноприл.

*Амфотерицин В (парентерально), карбеноксолон, кортикостероиды, кортикотропин (АКТГ) или стимулирующие слабительные.* Гидрохлоротиазид может усиливать нарушения водно-электролитного баланса, особенно гипокалиемии.

*Сердечные гликозиды.* Существует повышенный риск передозировки сердечных гликозидов в связи с гипокалиемией, вызванной тиазидами.

*Холестирамин и колестипол.* Могут снижать или ухудшать абсорбцию гидрохлоротиазида, поэтому Лизиноприл следует принимать по крайней мере за 1 час или через 4-6 часов после приема этих препаратов.

*Недеполяризующие миорелаксанты (например тубокурарин).*

Гидрохлоротиазид может усиливать действие данных препаратов.

*Лекарственные средства, вызывающие желудочковую тахикардию типа «пируэт».* В результате риска развития гиперкалиемии одновременное применение гидрохлоротиазида и лекарственных средств, на эффекты которых влияют изменения уровня калия в сыворотке крови и которые могут повлечь желудочковую тахикардию типа «пируэт», следует проводить с осторожностью.

Рекомендуется периодический мониторинг уровня калия в сыворотке крови и ЭКГ-обследование, если гидрохлоротиазид принимают одновременно с препаратами, на эффекты которых влияют изменения уровня калия в сыворотке крови, и с нижеприведенными препаратами, вызывающими полиморфное тахикардию пируэт типа (желудочковой тахикардии), в том числе с некоторыми антиаритмическими средствами, такими как:

- антиаритмические средства класса Ia (например хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические средства класса III (например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- некоторые нейролептики (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, циаемемазин, сульпирид, сультопридом, амисульпирид, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- другие лекарственные средства (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для внутривенного введения, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин для внутривенного введения).

*Соталол.* Вызванная тиазидами гипокалиемия может повышать риск развития вызванной соталолом аритмии.

*Препараты лития.* Препараты лития обычно не следует назначать одновременно с диуретиками или ингибиторами АПФ. Диуретики препараты и ингибиторы АПФ уменьшают почечный клиренс лития и повышают риск интоксикации литием. Если все же есть необходимость назначения данной комбинации препаратов, уровень лития следует тщательно отслеживать.

*Триметоприм.* Одновременное применение ингибиторов АПФ и тиазидов с триметопримом увеличивает риск гиперкалиемии.

*Кортикостероиды, АКТГ.* Усиленная потеря электролитов, особенно гипокалиемия.

*Прессорные амины (например эпинефрин (адреналин)).* Возможно снижение ответа на действие прессорных аминов, но не настолько, чтобы прекратить их

применение.

*Алкоголь.* Алкоголь может усиливать гипотензивное действие любых антигипертензивных препаратов.

*Антациды* снижают биодоступность ингибиторов АПФ.

*Метформин.* Применять с осторожностью, учитывая риск лактатного ацидоза за счет возможной обусловленной гидрохлоротиазидом функциональной почечной недостаточности.

*Антихолинергические средства (атропин, бипериден)* за ослабления моторики пищеварительного тракта и уменьшения скорости эвакуации из желудка биодоступность диуретиков тиазидного типа увеличивается.

*Цитотоксические средства (например циклофосфамид, метотрексат).*

Тиазиды могут уменьшать выведение почками цитотоксических лекарственных средств и усиливать их миелосупрессорный эффект.

*Метилдопа.* Сообщалось об отдельных случаях возникновения гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазиды и метилдопы.

*Влияние на результаты лабораторных анализов.* Через влияние на обмен кальция тиазиды могут влиять на результаты оценки функции паращитовидных желез.

*Карбамазепин.* Учитывая риск симптомной гипонатриемии необходимо клинический и биологический мониторинг.

*Йодсодержащие контрастные средства.* В случае индуцированной диуретиками дегидратации повышается риск развития острой почечной недостаточности, преимущественно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных средств. Пациенты нуждаются в регидратации до введения йодсодержащих препаратов.

*β-блокаторы и диазоксид.* Одновременное применение тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазиды, с β-блокаторами может повышать риск гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут усиливать гипергликемический эффект диаксозида.

*Амантадин.* Тиазиды, в том числе гидрохлоротиазид, могут увеличивать риск побочных эффектов, амантадина.

## **Особенности применения**

## *Немеланомный рак кожи*

Повышение риска возникновения немеланомного рака кожи (НМРШ) с увеличением кумулятивной дозы ГХТЗ было обнаружено в двух фармакоэпидемиологических исследованиях. Фотосенсибилизирующее действие ГХТЗ может быть механизмом развития этой патологии.

Пациентов, принимающих ГХТЗ отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами, следует проинформировать о риске развития НМРШ, особенно при длительном применении, о необходимости регулярно осматривать кожу и немедленно сообщать врачу о новых поражениях или о любых подозрительных новообразованиях на коже, изменениях поражений кожи или родинок.

Для снижения риска развития рака кожи пациентов следует проинформировать о возможных профилактических мероприятиях, таких как ограничение влияния солнечного света и УФ-облучения, а в случае их воздействия - о необходимости адекватной защиты кожных покровов. Необходимо в кратчайшие сроки обследовать подозрительные поражения кожных покровов, включая гистологическое исследование биопсийного материала.

Пациентам, ранее перенесшим НМРШ, также может понадобиться просмотр применения ГХТЗ.

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

Одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном ассоциировано с повышенным риском артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность).

Если же терапия с использованием двойной блокады абсолютно нужна, то ее необходимо проводить только под наблюдением специалистов и при постоянном тщательном мониторинге функции почек, уровня электролитов и артериального давления. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

### Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Как и на фоне любой другой антигипертензивной терапии, у некоторых пациентов может развиться артериальная гипотензия.

У пациентов с артериальной гипертензией развитие гипотензивного состояния более вероятно при недостатке жидкости, например, на фоне терапии

диуретиками, диеты с ограничением соли, диализа, диареи или рвоты или при тяжелой ренинзависимой гипертензии (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»). Симптоматическая гипотензия также наблюдается у пациентов с сердечной недостаточностью с или без почечной недостаточности.

Это состояние более вероятно у пациентов с тяжелыми степенями сердечной недостаточности вследствие применения высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемии или функциональной почечной недостаточности.

Пациенты с риском развития симптоматической гипотензии в начале терапии и в период коррекции дозы должны находиться под тщательным наблюдением.

У таких пациентов через определенные интервалы времени следует определять уровень электролитов в сыворотке крови.

Особое внимание следует уделять терапии пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, поскольку чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

При развитии артериальной гипотензии пациента следует положить на спину и, если необходимо, начать инфузию физиологического раствора. Транзиторная гипотензивная реакция не является противопоказанием к продолжению терапии. После восстановления эффективного объема крови и артериального давления возможно восстановление терапии пониженной дозой или применения одного из компонентов препарата в отдельности.

Пациенты должны находиться под соответствующим контролем, чтобы вовремя выявить клинические признаки нарушения водно-солевого баланса (например гиповолемию, гипонатриемии, гипохлоремический алкалоз, гипомагниемия или гипокалиемия), которые могут развиваться при одновременной диарее или рвоте. В теплое время года у пациентов с отеками может возникать гипонатриемия за счет разжижения крови. По возможности следует устранить гиповолемию и / или уменьшения объема межклеточной жидкости до начала лечения лизиноприлом и тщательно проконтролировать влияние начальной дозы на артериальное давление. В случае развития острого инфаркта миокарда запрещено применять лизиноприл, если лечение сосудорасширяющими препаратами может ухудшить гемодинамический статус пациента (например, если систолическое артериальное давление составляет 100 мм рт. Ст. или ниже) или в случае кардиогенного шока.

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

Как и при терапии другими ингибиторами АПФ, лизиноприл следует с осторожностью применять пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка. Если обструкция является гемодинамически значимой, то прием Лизиноприда противопоказан (см. Раздел «Противопоказания»).

### Нарушение функции почек

Тиазиды не приемлемы для применения у пациентов с почечной недостаточностью, они неэффективны при КК 30 мл / мин или ниже (тяжелая почечная недостаточность).

Лизиноприд нельзя назначать пациентам с легкой или умеренно выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина > 30 мл / мин до <80 мл / мин), пока путем титрования отдельных компонентов не будет установлено, что пациенту необходимы именно такие дозы, как в комбинированной таблетке.

При нарушении функции почек (клиренс креатинина <80 мл / мин) начальная доза лизиноприла следует подбирать в зависимости от показателей клиренса креатинина и от клинической реакции на лечение. Для таких пациентов рекомендуется постоянный мониторинг концентрации калия и креатинина в крови. У пациентов с сердечной недостаточностью артериальная, возникающее после начала терапии ингибиторами АПФ, может привести к нарушению функции почек. Сообщалось об острой почечной недостаточности, которая в таких случаях, как правило, обратима.

У некоторых пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, получавших терапию ингибиторами АПФ, наблюдалось увеличение концентрации мочевины и креатинина сыворотки, обычно обратимое после прекращения терапии. Вероятность развития данного состояния выше у пациентов с почечной недостаточностью. Если также имеется реноваскулярная гипертензия, существует повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Лечение таких пациентов следует начинать с низких доз под тщательным медицинским контролем, нужно осторожное титрование дозы. Поскольку лечение диуретиками может способствовать развитию вышеописанных ситуаций, в течение первых нескольких недель терапии Лизинопридом следует контролировать функцию почек.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, не имеющих в анамнезе заболеваний почек, при одновременном применении лизиноприла и диуретика

развивалось, как правило, слабое преходящее повышение концентрации мочевины и креатинина сыворотки крови. Если такое происходит на фоне терапии Лизинопридом, следует прекратить прием комбинированного препарата. Возобновление терапии возможно после снижения дозы или одним из компонентов препарата в отдельности.

#### После пересадки почки

Поскольку данных о применении лизиноприла пациентам после пересадки почки нет, назначение препарата данной группе пациентов не рекомендуется.

#### Пациенты, находящиеся на гемодиализе

*Применение препарата.* Лизиноприд не показано пациентам, находящимся на гемодиализе по поводу почечной недостаточности.

#### Анафилактические реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе

Сообщалось о высоком риске развития анафилактических реакций у пациентов, которым проводится гемодиализ через мембраны с высокой гидравлической проницаемостью (например AN 69) с одновременной терапией ингибиторами АПФ. Для таких пациентов следует рассмотреть использование другого типа диализной мембраны или назначения другой группы гипотензивных препаратов.

#### Заболевания печени, печеночная недостаточность

Очень редко прием ингибиторов АПФ ассоциируется с синдромом, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует до фульминантного некроза, иногда с летальным исходом. Механизм этого синдрома неясен. Пациенты, у которых на фоне приема препарата развилась желтуха или наблюдается выраженное повышение печеночных ферментов, должны прекратить прием Лизиноприду и находиться под соответствующим контролем.

Тиазиды, в том числе гидрохлоротиазид, следует с осторожностью применять пациентам с нарушенной функцией печени или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку препарат может вызывать внутрипеченочный холестаза, а даже минимальные изменения водно-солевого баланса способны спровоцировать развитие печеночной комы.

#### Хирургическое вмешательство / анестезия

У пациентов во время проведения большого хирургического вмешательства или во время анестезии препаратами, вызывающими гипотензию, лизиноприл может дополнительно блокировать образование ангиотензина II при компенсаторном

высвобождении ренина. Если развитие артериальной гипотензии считается следствием этого механизма, ее можно устранить путем введения большого количества жидкости.

### Метаболические и эндокринные эффекты

Известно, что одновременное назначение ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулина, пероральных противодиабетических препаратов) может вызвать повышение концентрации глюкозы крови и снизить риск развития гипогликемии. Этот феномен с большей вероятностью развивается в течение первых недель комбинированной терапии и в случае почечной недостаточности.

Терапия тиазидами может снижать толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция дозы противодиабетических препаратов, включая инсулин. Тиазиды могут уменьшать выделение кальция с мочой и могут вызвать скачкообразное и незначительное повышение содержания кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкалиемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. Следует прекратить прием тиазидных диуретиков к проведению тестов для оценки функции паратиреоидных желез. Увеличение концентрации холестерина и триглицеридов может быть связано с терапией тиазидными диуретиками.

Терапия тиазидами может ускорить появление гиперурикемии и / или подагры у некоторых пациентов. Однако лизиноприл может повышать уровень мочевой кислоты в моче и тем самым ослаблять гиперурикемический эффект гидрохлоротиазида.

### Гиперчувствительность / ангионевротический отек

Сообщалось о единичных случаях развития ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и / или гортани у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, включая лизиноприл. Данные явления могут развиваться на любом этапе лечения. В этом случае следует немедленно отменить лизиноприл и установить соответствующий надзор, чтобы убедиться в полном исчезновении симптомов до выписки пациента. Даже тогда, когда имеется только отек языка без развития нарушения дыхания, может потребоваться длительное наблюдение за пациентом, поскольку терапии антигистаминными и ГКС может быть недостаточно.

Очень редко сообщалось о летальных случаях ангионевротического отека вследствие отека гортани или языка. В случае, когда развивается отек языка, голосовой щели или гортани, с большой вероятностью может повлечь

обструкцию дыхательных путей, следует немедленно начинать соответствующую неотложную терапию. Она может включать назначение адреналина и / или поддержку проходимости дыхательных путей пациента. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и устойчивого исчезновения симптомов. Ангионевротический отек также может поражать кишечник и проявляться острой болью в животе, тошнотой, рвотой и диареей.

Пациенты с ангионевротический отек в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ.

У пациентов, получающих терапию тиазидами, реакция гиперчувствительности может развиваться независимо от наличия или отсутствия в анамнезе аллергии или бронхиальной астмы. Сообщалось об обострении или активацию системной красной волчанки на фоне применения тиазидов.

### Раса

Частота развития ангионевротического отека на фоне применения ингибиторов АПФ выше у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами других рас. Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл может менее эффективно снижать артериальное давление у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами других рас, что, возможно, является следствием большей частоты низкорениновой гипертензии у этих пациентов.

### Анафилактические реакции в связи с аферезом липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях у пациентов, получающих терапию ингибиторами АПФ, развивались угрожающие жизни анафилактические реакции во время афереза ЛПНП сульфатом декстрана. Этих симптомов можно избежать путем временного прекращения терапии ингибиторами АПФ перед каждым аферезом.

### Десенсибилизация

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых), развивается непрерывная анафилактические реакции. В этих же пациентов такой реакции удавалось избежать, временно отказавшись от терапии ингибиторами АПФ, но она появлялась вновь при случайном повторном назначении препарата.

### Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, включая лизиноприл, наблюдалось повышение содержания калия в сыворотке крови. Группа риска развития гиперкалиемии включала пациентов с почечной недостаточностью, сахарным диабетом и тех, кто применяет одновременно калийсберегающие диуретики, пищевые добавки с калием или заменители соли, содержащие калий, а также пациентов, принимающих другие лекарственные средства, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови (например гепарин). Если одновременный прием вышеупомянутых средств считается необходимым, рекомендуется регулярный контроль калия в сыворотке крови.

#### Нейтропения / агранулоцитоз / тромбоцитопения / анемия

Сообщалось о развитии нейтропении, агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получавших терапию ингибиторами АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек без других осложняющих факторов нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз проходят при прекращении приема ингибиторов АПФ.

Пациентам с коллагенозом сосудов, получающих терапию иммунодепрессантами, аллопуринолом или прокаинамидом или имеют сочетание этих усложняющих факторов, особенно на фоне уже существующего нарушения функции почек, лизиноприл следует применять с крайней осторожностью. В некоторых из таких пациентов развивались серьезные инфекции, которые в нескольких случаях не отвечали на интенсивную антибактериальную терапию. При назначении таким пациентам лизиноприла следует регулярно контролировать количество лейкоцитов, а пациенту следует рекомендовать сообщать о признаках инфекций.

#### Кашель

Сообщалось о развитии кашля у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. Кашель, постоянный и прекращается после отмены терапии. То, что ингибиторы АПФ вызывают кашель, следует учитывать при проведении дифференциального диагноза кашля.

#### Препараты лития

Следует избегать сочетания приема ингибиторов АПФ и препаратов лития.

#### Фотосенсибилизация

Во время лечения тиазидными диуретиками сообщалось о случаях реакций фотосенсибилизации. Если во время лечения возникают фотосенсибилизация, то рекомендуется отменить препарат. Если врач считает, что нужно повторно

назначить препарат, рекомендуется защитить участки тела, которые подвергаются воздействию солнечных лучей или искусственного УФ-облучения.

### Лабораторные показатели

Препарат может влиять на результаты таких лабораторных анализов: гидрохлоротиазид может снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови (лечение гидрохлоротиазидом следует прекратить перед проведением лабораторного обследования для оценки функции паращитовидных желез) и повышать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови.

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

Вследствие развития побочных реакций, особенно в начале терапии, препарат может слабо или умеренно влиять на скорость реакции, поэтому следует воздержаться от управления автотранспортом или другими механизмами. Риск этого увеличивается, если прием Лизиноприда сочетается с употреблением алкоголя.

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

#### *Беременность*

Препарат противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность.

Если во время лечения подтверждается беременность, его прием следует немедленно прекратить и, если нужно, заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

#### *Кормления грудью*

Препарат противопоказан в период кормления грудью.

Неизвестно, проникают лизиноприл и гидрохлоротиазид в грудное молоко в количестве, достаточном для воздействия на ребенка при применении препарата даже в терапевтических дозах.

Поскольку существует возможность развития серьезных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении кормления грудью или прекращении приема Лизиноприду, принимая во внимание необходимость препарата для матери.

## **Способ применения и дозы**

### *Артериальная гипертензия*

#### Взрослые

Применение комбинированного препарата с фиксированной дозой не подходит для начала терапии. Комбинированный препарат с фиксированной дозой может заменить комбинацию 10 мг или 20 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлортиазида для пациентов, чье состояние было стабилизировано на фоне терапии отдельными активными веществами в тех же дозировках, которые предназначались в виде отдельных препаратов. Обычная доза - 1 таблетка 1 раз в сутки. Как и любые другие лекарственные средства, которые принимают 1 раз в сутки, Лизиноприд следует принимать примерно в одно и то же время каждый день.

Если не удастся достичь желаемого терапевтического эффекта в течение 2-4 недель лечения, дозу можно увеличить до 2 таблеток 1 раз в сутки.

#### *Предшествующая терапия диуретиками*

После приема первой дозы препарата Лизиноприд может развиваться симптоматическая гипотензия развитие данного состояния более вероятно у пациентов с обезвоживанием и / или дефицитом соли в результате предшествующей терапии диуретиками. Терапию диуретиками следует прекратить за 2-3 дня до начала терапии Лизинопридом. Если это невозможно, следует начинать лечение отдельными компонентами в низкой дозе (лизиноприл в дозе 5 мг).

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Лизиноприд нельзя применять как начальную терапию пациентам с почечной недостаточностью.

Пациентам со слабой или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30 и менее 80 мл / мин) Лизиноприд можно применять только после титрования дозы отдельных компонентов.

В данном случае рекомендуемая доза лизиноприла, которая назначается в виде отдельного препарата, составляет 5-10 мг.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Известно, что эффективность и переносимость лизиноприла и гидрохлортиазида при их одновременном назначении были одинаковы как у

пациентов пожилого возраста, так и у более молодых пациентов с артериальной гипертензией.

В диапазоне доз от 20 мг до 80 мг эффективность лизиноприла была одинаковой у пожилых (старше 65 лет) и более молодых пациентов с артериальной гипертензией. У пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией монотерапия лизиноприлом была так же эффективна по снижению диастолического артериального давления, как и монотерапия гидрохлоротиазидом или атенололом. Если у пациента пожилого возраста наблюдается снижение функции почек, следует скорректировать начальную дозу лизиноприла.

## **Дети**

Препарат применяют детям, поскольку безопасность и эффективность применения препарата у детей (возраст до 18 лет) не установлены.

## **Передозировка**

Никакой особой информации о лечении передозировки лизиноприлом / гидрохлоротиазидом нет.

### *Лизиноприл*

Симптомы: артериальная гипотензия, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, циркуляторный шок, гипервентиляция, тахикардия, учащенное сердцебиение, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

### *Гидрохлоротиазид*

Чаще всего наблюдаются симптомы, вызванные элиминацией электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратации вследствие чрезмерного применения диуретиков: судороги парез; почечная недостаточность угнетение сознания, включая кому.

*Симптомы:* тахикардия, шок, слабость, спутанность сознания, головокружение, спазмы мышц, парестезии, истощение, нарушение сознания, тошнота, рвота, жажда, полиурия, олигурия, анурия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышенный уровень азота мочевины в крови (в основном почечная недостаточность). При одновременном назначении сердечных гликозидов гипокалиемия может усилить сердечную аритмию.

*Лечение:* симптоматическая и поддерживающая терапия. Лечение препаратом Лизиноприд следует прекратить и за пациентом необходимо установить тщательное наблюдение. Терапевтические мероприятия зависят от характера и тяжести симптомов. Следует принять меры для предотвращения всасывания для ускорения элиминации.

В случае развития тяжелой артериальной гипотензии пациента следует уложить на спину, приподняв нижние конечности и быстро начать инфузию физиологического раствора. Можно рассмотреть возможность лечения ангиотензина II (если это доступно). Как и все ингибиторы АПФ, лизиноприл может быть удален из общего кровотока путем гемодиализа. Следует избегать применения полиакрилнитриловой диализной мембраны с высокой гидравлической проницаемостью. Следует контролировать электролиты и креатинин сыворотки крови. Для лечения резистентной брадикардии показана установка кардиостимулятора. Следует проводить частый мониторинг основных показателей жизнедеятельности, электролитов и креатинина сыворотки крови.

Если в результате данных мер не был достигнут желаемый результат, необходимо введение катехоламинов. Брадикардия также может быть уменьшена путем приема атропина.

## **Побочные реакции**

На фоне приема отдельных компонентов сообщалось о побочных реакциях, которые могут развиваться и на фоне приема препарата.

### Побочные эффекты, обусловленные лизиноприлом и другими ингибиторами АПФ

*Со стороны системы крови:* лимфаденопатия, анемия, агранулоцитоз, угнетение функции костного мозга, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, аутоиммунные заболевания;

*со стороны сердечно-сосудистой системы:* сердцебиение, тахикардия, артериальная гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), нарушения мозгового кровообращения, феномен Рейно, инфаркт миокарда или инсульт, возможно, вследствие выраженной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска;

*со стороны психики:* изменения настроения, нарушение сна, спутанность сознания, дезориентация;

*со стороны нервной системы:* головокружение, нарушение равновесия, парестезии, головная боль, нарушение вкуса, нарушение обоняния;

*со стороны органов слуха:* вертиго;

*со стороны дыхательной системы:* кашель \*, бронхоспазм, одышка, ринит, синусит, аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония, инфекции верхних дыхательных путей

*со стороны пищеварительного тракта:* диарея, тошнота, рвота, сухость во рту, глоссит, панкреатит, ангионевротический отек кишечника, боль в животе, нарушение пищеварения, снижение аппетита, запор

*со стороны пищеварительной системы:* гепатит, гепатоцеллюлярная или холестатическая желтуха, печеночная недостаточность \*\*;

*со стороны кожи:* высыпания, гиперчувствительность, ангионевротический отек \*\*\*, симптомокомплекс \*\*\*\*, алопеция, крапивница, зуд, псориаз, усиленное потоотделение, чувство жара, гиперемия кожи, кожные нарушения (пемфигус, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса - Джонсона, мультиформная эритема, псевдолимфома кожи)

*со стороны метаболизма:* гипогликемия

*со стороны костно-мышечных системы:* мышечные спазмы, мышечная слабость,

*со стороны эндокринной системы:* неадекватная секреция АДГ;

*со стороны мочевыделительной системы:* олигурия / анурия, дисфункция почек, острая почечная недостаточность, протеинурия

*общие нарушения:* повышенная утомляемость, астения, дискомфорт в груди;

*со стороны репродуктивной системы:* импотенция, гинекомастия

*лабораторные показатели \*\*\*\*\*:* повышение активности печеночных ферментов, повышение концентрации креатинина сыворотки крови, повышение мочевины, снижение содержания гемоглобина, снижение гематокрита, билирубина сыворотки.

\* Кашель, вызванный терапией ингибиторами АПФ, характеризуется как постоянный, непродуктивный, исчезает при отмене препарата. Это следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики кашля.

\*\* Очень редко сообщалось о пациентах, у которых нежелательное развитие гепатита приводило к печеночной недостаточности. Пациенты, у которых на фоне терапии развилась желтуха или значительно увеличилась активности

печеночных ферментов, должны прекратить прием препарата и пройти надлежащее медицинское обследование.

\*\*\* Сообщалось о единичных случаях ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и / или гортани.

\*\*\*\* Сообщалось о развитии симптомокомплекса, который может включать один или несколько из следующих симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия / артрит, положительные антинуклеарные антитела (АНА), повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, сыпь, фотосенсибилизация или другие дерматологические проявления.

\*\*\*\*\* Наблюдалось незначительное повышение концентрации креатинина и мочевины сыворотки крови. Эти явления обычно обратимы при прекращении приема препарата. Сообщалось о незначительном снижении уровня гемоглобина и гематокрита, об угнетении костного мозга, проявляется анемией и / или тромбоцитопенией. Наблюдались гипер- или гипокалиемия и гипонатриемия. Сообщалось о единичных случаях повышения активности печеночных ферментов и / или содержания билирубина сыворотки, но связь с приемом препарата, содержащего лизиноприл и гидрохлортиазид, не установлена.

Сообщалось об отдельных случаях развития синкопе и боли в груди, но связь с приемом препарата, содержащего лизиноприл и гидрохлортиазид, установить не удалось.

Имеются сообщения о развитии нейропатии на фоне приема ингибиторов АПФ.

#### Побочные эффекты, обусловленные гидрохлортиазидом:

*Инфекции и инвазии:* сиалоденит;

*со стороны иммунной системы:* реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, шок

*со стороны системы крови:* лейкопения, нейтропения / агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, угнетение функции костного мозга

*со стороны метаболизма:* анорексия; гипергликемия; глюкозурия; гиперурикемия, что может провоцировать подагрические приступы у пациентов с асимптомным течением заболевания, нарушение баланса электролитов, включая гипонатриемию и гипокалиемию; гипомагниемия; гиперкальциемия; повышение уровня липидов крови подагра; снижение толерантности к глюкозе, что может привести манифестацию латентного сахарного диабета,

гипохлоремический алкалоз, что может индуцировать печеночную энцефалопатию или печеночную кому;

*со стороны психики:* беспокойство, депрессия, изменения настроения, нарушение сна, спутанность сознания, дезориентация, сонливость, нервозность;

*со стороны нервной системы:* головокружение, головная боль, судороги, парестезии;

*со стороны органов зрения:* ксантопсия, временные нарушения зрения;

*со стороны органов слуха:* вертиго;

*со стороны сердечно-сосудистой системы:* аритмия, ортостатическая артериальная гипотензия

*со стороны дыхательной системы:* респираторный дистресс-синдром, включая пневмонит и отек легких;

*со стороны пищеварительного тракта:* раздражение слизистой оболочки желудка, запор, сухость во рту, жажда, тошнота, рвота

*со стороны пищеварительной системы:* желтуха (желтуха, обусловленная внутрипеченочным холестазом), панкреатит, холецистит

*со стороны кожи:* васкулит, некротизирующий ангииты, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса - Джонсона, фотосенсибилизация, сыпь, экзема, кожные волчаночноподобного реакции, реактивация кожных проявлений системной красной волчанки, крапивница, пурпура

*со стороны костно-мышечной системы:* мышечные спазмы и боль

*со стороны мочеполовой системы:* почечная недостаточность, дисфункция почек и интерстициальный нефрит, половые расстройства;

*общие нарушения:* истощение.

*Новообразования:* немеланомного рак кожи (Базальноклеточный карцинома и плоскоклеточная карцинома) (см. Разделы «Фармакодинамика» и «Особенности применения»).

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в коробке.

**Категория отпуска**

За рецепту.

**Производитель**

ООО «Астрафарм».

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

08132, Украина, Киевская обл., Киево-Святошинский р-н., Г. Вишневое, ул. Киевская, 6.

**Источник инструкции**

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