

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

**ЛІПРАЗИД 10
(LIPRAZID10)**

**ЛІПРАЗИД 20
(LIPRAZID20)**

Склад:

діючі речовини: лізиноприл та гідрохлортіазид;

1 таблетка Ліпразиду 10 містить лізиноприлу (у перерахуванні на 100 % безводний лізиноприл) – 10 мг, що відповідає лізиноприлу дигідрату – 10,89 мг та гідрохлортіазиду (у перерахуванні на 100 % сухої речовини) – 12,5 мг;

1 таблетка Ліпразиду 20 містить лізиноприлу (у перерахуванні на 100 % безводний лізиноприл) – 20 мг, що відповідає лізиноприлу дигідрату – 21,78 мг та гідрохлортіазиду (у перерахуванні на 100 % сухої речовини) – 12,5 мг;

допоміжні речовини: Ліпразид 10 – маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, заліза оксид жовтий (Е 172), кальцію гідрофосфату дигідрат. Ліпразид 20 – маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, заліза оксид червоний (Е 172), кальцію гідрофосфату дигідрат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Лізиноприл та діуретики. Код АТС С09В А03.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія, якщо монотерапією гідрохлортіазидом або лізиноприлом не досягнуто бажаного зниження артеріального тиску.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до лізиноприлу, гідрохлортіазиду, до інших компонентів препарату або до інших інгібіторів АПФ;
- гіперчутливість до похідних сульфонамідів;
- спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі, спричинений застосуванням інгібіторів АПФ;
- двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії єдиної нирки;
- мітральний або аортальний стеноз, гіпертрофічна кардіоміопатія з вираженими гемодинамічними порушеннями;
- гострий інфаркт міокарда з нестабільною гемодинамікою;
- кардіогенний шок;
- тяжка ниркова (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) та печінкова недостатність;
- стан після трансплантації нирки;
- механічна непрохідність сечовивідних шляхів;
- гемодіаліз із використанням високоміцних мембран;
- порушення водно-сольового обміну (гіперкаліємія/гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіповолемія);
- тяжкі форми цукрового діабету;
- тяжка печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія;
- первинний гіперальдостеронізм;

- загострення подагри;
- порфірія;
- анурія;
- застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²);
- вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ Застосування у період вагітності або годування груддю).

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначають із урахуванням доз лізиноприлу або гідрохлортіазиду, які застосовувалися в монотерапії. Дозу підбирають індивідуально залежно від терапевтичного ефекту.

Початкова доза, що рекомендується (у перерахуванні на лізиноприл) – 5-10 мг/добу, далі дозу коригують з урахуванням досягнутого клінічного ефекту. Стабільний терапевтичний ефект зазвичай розвивається через 2-4 тижні застосування препарату. Рекомендована підтримуюча доза – 20 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза (у перерахуванні на лізиноприл) – 40 мг.

У пацієнтів з кліренсом креатиніну > 30 і < 80 мл/хв можливе застосування тільки Ліпразиду 10.

У разі необхідності прийому препарату у дозі 2,5 мг та 5 мг слід застосовувати ікарські форми з можливістю такого дозування.

Побічні реакції.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія (включаючи ортостатичну гіпотензію), інфаркт міокарда або вторинні цереброваскулярні порушення (інсульт) як наслідок значного зниження тиску, синкопе, пальпітація, тахікардія, брадикардія, стенокардія, аритмія, порушення атріовентрикулярної провідності, відчуття стиснення та болю у грудях, синдром Рейно, некротичний васкуліт.

З боку центральної та периферичної нервової системи: головний біль, запаморочення, порушення рівноваги, дезорієнтація у просторі, втрата свідомості, лабільність настрою, симптоми депресії, зміна смаку та порушення смакових відчуттів, зниження або втрата апетиту, порушення нюху, анорексія, порушення концентрації уваги, уповільнення процесу мислення, апатія, підвищена втомлюваність, парестезії, вертиго, сонливість, загальна слабкість, судомні кінцівок та судомні посмикування губ, рідко – астеничний синдром, сплутаність свідомості, збуджений стан, неспокій, дратівливість, депресія, порушення сну, у т.ч. безсоння, галюцинації, інші зміни психіки.

З боку травного тракту: зниження апетиту, сухість у роті, посилення спраги, печія, нудота, блювання, сіалорея, диспепсія, біль/спазми у животі, запор, діарея, стоматит /афтозні виразки, глосит, сіаладеніт, кишкова ангіоедема, холецистит, панкреатит, гепатит, у т.ч. гепатоцелюлярний або холестатичний; жовтяниця, печінкова недостатність, розвиток печінкової енцефалопатії або печінкової коми.

З боку дихальної системи: сухий кашель, порушення ритму дихання, диспное, бронхоспазм, бронхіт, риніт, синусит, алергічна альвеолярна/еозинофільна пневмонія, респіраторний дистрес-синдром, що включає пневмонію та набряк легень. Були зареєстровані інфекції верхніх дихальних шляхів.

З боку шкірних покривів та підшкірних тканин: посилене потовиділення, випадіння волосся, дерматологічні прояви в т.ч. гіперемія шкіри, псоріаз, пемфігоїдні реакції, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, реакції фотосенсибілізації, екзема, комплексні шкірні реакції (можуть супроводжуватися свербіжем, гарячкою, міалгією, артралгією, васкулітом, позитивним тестом на антинуклеарні антитіла, підвищенням ШОЕ, еозинофілією, лейкоцитозом висипаннями), пурпура, ексфолюативний дерматит, загострення системного червоного вовчака, псевдолімфома шкіри.

З боку системи крові і лімфатичної системи: анемія, у т.ч. гемолітична, апластична, зниження рівня гемоглобіну та гематокриту, еритроцитопенія, лейкопенія/лейкоцитоз, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, лімфаденопатія, пурпура, мієлосупресія.

З боку сечовидільної системи: порушення функції нирок, в окремих випадках – гостра ниркова недостатність, уремія, поліурія, олігурія/анурія; глюкозурія, інтерстиціальний нефрит.

З боку репродуктивної системи та грудних залоз: зниження потенції/імпотенція, гінекомастія.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, в т.ч. анафілактичні реакції, анафілактичний шок, аутоімунні захворювання.

Алергічні реакції: утруднення при ковтанні та диханні, ангіоневротичний набряк (губ, обличчя, очей, рота, язика, надгортанника та/або гортані, кінцівок), свербіж, кропив'янка.

Зміни лабораторних показників: дуже рідко – порушення електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія гіперкальціємія), гіперглікемія, гіперурикемія, гіперкаліємія, підвищення рівня сечовини та креатиніну, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, гіпербілірубінемія, протеїнурія, підвищення активності «печінкових» трансаміназ, зниження толерантності до глюкози, позитивний тест на антинуклеарні антитіла, підвищення ШОЕ.

Інші: підвищення температури тіла, артрити, подагра, м'язовий спазм або біль у м'язах, короткочасне затуманення/зниження гостроти зору, ксантопсія, кон'юнктивіт, неадекватна секреція антидіуретичного гормону, гіпохлоремічний алкалоз, цукровий діабет, шум у вухах, вушний біль.

Передозування.

Симптоми: гостра артеріальна гіпотензія, головний біль, сонливість, запаморочення, неспокій, втома, слабкість, порушення свідомості, сухість у ротовій порожнині, кашель, спрага, нудота, блювання, гіпервентиляція, тахікардія, брадикардія, порушення ритму серця, серцево-судинний шок, спазми/судоми литкових м'язів, парестезії, порушення водно-електролітного балансу і кислотно-лужної рівноваги (дегідратація, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, алкалоз), підвищення рівня азоту сечовини в крові (особливо у хворих із нирковою недостатністю), поліурія, олігурія, анурія, гостра ниркова недостатність.

Лікування: симптоматична та підтримуюча терапія, специфічного антидоту немає. Промивання шлунка доцільне, якщо після застосування препарату минуло не більше 4 годин. В разі необхідності забезпечити доступ кисню або зробити штучне дихання. Показане проведення корекції водно-електролітного балансу з контролем лабораторних показників функцій нирок до їх нормалізації. При гіпотензії пацієнта переводять у лежаче положення з піднятими нижніми кінцівками, проводять внутрішньовенну інфузію ізотонічного розчину натрію хлориду.

Лізіноприл виводиться при проведенні гемодіалізу, однак необхідно уникати застосування високопроточних поліакрилонітрилових мембран для діалізу та гемофільтрації через ризик розвитку анафілактоїдних реакцій. Для лікування стійкої брадикардії показане застосування кардіостимулятора.

У випадку розвитку ангіоневротичного набряку слід підшкірно вводити 0,3-0,5 мл розчину епінефрину, призначати десенсибілізуючі засоби. Тяжкі випадки ангіоневротичного набряку язика, голосової щілини і глотки можуть потребувати підтримання прохідності верхніх дихальних шляхів (інтубація, трахеотомія).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарати інгібіторів АПФ протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. При встановленні вагітності під час лікування застосування таких препаратів слід негайно припинити та за необхідності замінити іншими лікарськими засобами, дозволеними до застосування у вагітних.

За новонародженими, матері яких застосовували інгібітори АПФ, необхідно ретельно спостерігати у зв'язку з можливістю розвитку у них артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії.

Гідрохлортіазид не можна застосовувати для лікування набряків, артеріальної гіпертензії чи прееклампсії вагітних, оскільки він зменшує об'єм плазми крові у матері, матково-плацентарне кровопостачання та проникає через плацентарний бар'єр. Існує ризик розвитку у плода ембріональної або неонатальної жовтяниці, тромбоцитопенії та інших згубних ефектів.

При необхідності застосування препарату годування груддю рекомендується припинити.

Діти.

Протипоказаний дітям.

Особливості застосування.

Артеріальна гіпотензія і водно-електролітний дисбаланс.

У пацієнтів із дегідратацією та порушенням електролітного балансу внаслідок лікування діуретиками, яке проводилось раніше, або при дегідратації іншого генезу (підвищена пітливість, тривале блювання, профузний понос) після прийому Ліпразиду може виникнути симптоматична артеріальна гіпотензія. Для її попередження застосування діуретиків необхідно припинити за 2-3 дні до початку лікування Ліпразидом.

Пацієнтам з підвищеним ризиком симптоматичної гіпотензії лікування препаратом слід розпочинати під наглядом лікаря та з періодичним контролем рівня електролітів у сироватці крові.

При артеріальній гіпотензії пацієнт має перебувати у лежачому положенні; у разі необхідності слід ввести внутрішньовенно фізіологічний розчин. Тимчасова гіпотензивна реакція не є протипоказанням до подальшого лікування. Для подальшого відновлення ефективного об'єму крові та артеріального тиску (АТ) необхідне зниження дози або перехід на монотерапію однією з активних речовин препарату. При зміні дози препарату нагляд має бути особливо ретельним.

Аортальний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія. Інгібітори АПФ слід призначати з обережністю пацієнтам з обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка.

З обережністю призначають пацієнтам з ішемічною хворобою серця або з цереброваскулярним захворюванням, оскільки виражене зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або цереброваскулярного інсульту.

Хірургічне втручання/загальна анестезія. Слід дотримуватись обережності при застосуванні Ліпразиду пацієнтам, яким планується проведення оперативного втручання під наркозом, оскільки при великих хірургічних втручаннях та застосуванні інших лікарських засобів, що викликають зниження АТ, лізиноприл, блокуючи утворення ангіотензину II, може викликати виражене, непрогнозоване зниження АТ. Гіпотензія такого генезу може бути усунута компенсацією внутрішньосудинної рідини.

Метаболічні та ендокринні ефекти. Терапія тіазидами може знизити толерантність до глюкози. Може знадобитися регулювання доз антидіабетичних засобів, включаючи інсулін. Тіазиди можуть знизити виділення кальцію із сечею і викликати нестійке та незначне підвищення сироваткового кальцію. Гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоїдоз. Тіазиди необхідно відмінити перед виконанням функціональних тестів паращитовидної залози.

Збільшення рівня холестерину і тригліцеридів може бути пов'язане з тіазидною сечогінною терапією. Терапія тіазидними діуретиками може прискорити гіперурикемію і /або подагру у певних пацієнтів. Проте лізиноприл може збільшити виведення сечової кислоти і таким чином може зменшити гіперурикемічний ефект гідрохлоротіазиду.

Пацієнти, хворі на цукровий діабет. У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які приймали перорально антидіабетичні препарати або інсулін, необхідно здійснювати ретельний глікемічний контроль, особливо під час першого місяця терапії інгібіторами АПФ. Можлива маніфестація латентного діабету.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк. Ангіоневротичний набряк обличчя, верхніх і нижніх кінцівок, губ, язика, надгортанника і/або гортані зустрічалися рідко у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, включаючи і лізиноприл. Це може статися у будь-який час, у таких випадках застосування Ліпразиду слід терміново припинити і призначити відповідний контроль до повного зникнення симптомів.

Дуже рідко були зареєстровані летальні випадки внаслідок ангіоневротичного набряку гортані або язика. Якщо набряк поширюється на язик, голосові зв'язки або гортань, то може виникнути обструкція дихальних шляхів, особливо у пацієнтів, які раніше перенесли хірургічне втручання на органах дихання. У таких випадках необхідно вжити заходи невідкладної терапії (введення адреналіну (епінефрину) та/або підтримка прохідності дихальних шляхів). Пацієнт має перебувати під ретельним медичним наглядом до повного і стійкого зникнення симптомів.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, не пов'язаним з терапією інгібітором АПФ, можуть потрапити до групи ризику розвитку ангіоневротичного набряку, отримуючи інгібітор АПФ.

У пацієнтів, які знаходяться на терапії тіазидами, можуть з'явитися реакції підвищеної чутливості (з або без присутності в анамнезі алергії або бронхіальної астми). На тлі застосування препарату можливе загострення перебігу захворювань сполучної тканини, у тому числі системного червоного вовчаку.

Анафілактоїдні реакції при аферезі ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ)У пацієнтів, які знаходяться на лікуванні інгібіторами АПФ під час процедури аферезу ліпопротеїнів низької щільності за допомогою декстран-сульфатної абсорбції, рідко виявлялися загрозливі для життя анафілактоїдні реакції. Для уникнення цих реакцій перед кожною процедурою аферезу слід тимчасово припиняти прийом інгібіторів АПФ.

Анафілактоїдні реакції при десенсибілізуючій терапії

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ під час проведення десенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилик (наприклад бджолина отрута), розвивалися анафілактоїдні реакції. Якщо такі пацієнти утримувалися від прийому інгібіторів АПФ на час десенсибілізації, реакцій не спостерігалось, проте випадкове введення інгібіторів АПФ провокувало анафілактоїдну реакцію.

Кашель.

Характерний непродуктивний/постійний кашель, що спостерігається під час прийому інгібіторів АПФ та зникає після припинення терапії. Кашель, спричинений інгібітором АПФ, потрібно диференціювати від кашлю при інших захворюваннях.

Безсольова дієта. Слід призначати з обережністю препарат пацієнтам, які перебувають на безсольовій дієті.

Порушення функції нирок. Тіазиди, можливо, можуть бути неадекватними діуретиками для застосування пацієнтам з нирковими порушеннями, також вони неефективні при кліренсі креатиніну 30 мл/хв або нижче (помірна або тяжка ниркова недостатність). Ліпразид не слід призначати пацієнтам з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 80 мл/хв), крім випадків, коли за допомогою титрування доз окремих активних речовин препарату досягається прийнятна доза, присутня у комбінації.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без явних ознак ураження кровоносних судин нирок може спостерігатися незначне тимчасове підвищення рівня сечовини в крові й креатиніну в сироватці крові, особливо коли лізиноприл застосовувався

одночасно з діуретиками. Це частіше трапляється у пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок. Такий стан потребує зменшення дози та/або припинення застосування діуретика та/або Ліпразиду.

Пацієнти на гемодіалізі.

При одночасному застосуванні лізиноприлу та проведенні гемодіалізу з високопропускними мембранами (поліакрилонітрил) можливі анафілактичні реакції (набряк язика і губ, задишка, артеріальна гіпотензія). Препарат протипоказаний для лікування пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. Не призначається також пацієнтам із трансплантованою ниркою.

Захворювання печінки. З обережністю слід застосовувати тіазиди у пацієнтів з порушеннями функції печінки або прогресивним захворюванням печінки, оскільки незначні зміни водно-сольового та електролітного балансу можуть викликати раптову печінкову кому.

Дуже рідко із застосуванням інгібіторів АПФ пов'язують синдром, який розпочинається з холестатичної жовтяниці або гепатиту і прогресує до некрозу печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм цього синдрому невідомий. Якщо у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, розвивається жовтяниця або значно підвищується активність печінкових ферментів, препарат необхідно відмінити та залишити пацієнта під наглядом лікаря до зникнення симптомів.

Особи літнього віку. Лікування розпочинають із нижньої межі дозування Ліпразиду (10 мг + 12,5 мг) через те, що ймовірність погіршення функції печінки, нирок і серця вища через супутні хвороби та застосування інших ліків. Підбираючи дози, слід дотримуватися заходів безпеки (контроль функції нирок).

Нейтропенія/агранулоцитоз.

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, можуть розвиватися нейтропенія /агранулоцитоз, тромбоцитопенія і анемія. При нормальній функції нирок і при відсутності ускладнень нейтропенія розвивається рідко. Нейтропенія і агранулоцитоз зворотні та проходять після припинення прийому інгібіторів АПФ.

Ліпразид слід застосовувати особливо обережно пацієнтам із захворюванням сполучної тканини з судинними проявами, при проведенні лікування імунодепресантами, алопуринолом або прокаїнамідом, а також при комбінації цих факторів, особливо при наявності вже існуючого порушення функції нирок.

У деяких таких пацієнтів розвиваються тяжкі інфекції, які іноді не реагують на інтенсивну терапію антибіотиками. При застосуванні Ліпразиду цій групі пацієнтів рекомендується проводити періодичний моніторинг лейкоцитів, а також слід попередити пацієнта про необхідність інформування лікаря щодо будь-яких ознак інфекції.

Гіперкаліємія.

У деяких пацієнтів при прийомі інгібіторів АПФ, у тому числі лізиноприлу, відзначалося збільшення концентрації калію у сироватці крові. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність або цукровий діабет, одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків, харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм, або інших препаратів, що викликають підвищення концентрації калію у сироватці крові (наприклад гепарин). Якщо прийом перелічених вище препаратів на тлі лікування інгібіторами АПФ визначається необхідним, рекомендується регулярний контроль рівня калію в сироватці крові.

Етнічні особливості.

У представників негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, частіше виникали ангіоневротичні набряки порівняно з пацієнтами інших рас. Як і в інших інгібіторів АПФ, антигіпертензивна дія лізиноприлу менше виражена у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів іншої раси, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у крові цих пацієнтів.

Літій.

Зазвичай не рекомендується одночасне застосування літію та лізиноприлу.

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

Одночасне застосування інгібіторів АПФ (в т.ч. лізиноприлу), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) або аліскірену збільшує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (в т.ч. гострої ниркової недостатності). Тому такі комбінації не рекомендуються.

Якщо подвійна блокада РААС вважається абсолютно необхідною, це має відбуватися тільки під ретельним наглядом фахівців та при частому моніторингу функції нирок, електролітів крові (особливо калію), артеріального тиску.

Інгібітори АПФ та БРА не слід застосовувати одночасно у пацієнтів з діабетичною нефропатією.

Антигіпертензивна дія гідрохлортиазиду може посилитись після*импактотомії*.

Препарат може вплинути на лабораторні показники: у зв'язку з впливом на метаболізм кальцію похідні тiazиду можуть змінити результати тесту щодо визначення функції паращитовидних залоз.

На тлі застосування гідрохлортиазиду можливі хибно-позитивні результати антидопінгового контролю.

На період лікування Ліпразидом слід обмежити перебування на сонці (ризик розвитку фотосенсибілізації).

У період лікування Ліпразидом не рекомендується вживання алкоголю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

У зв'язку з небезпекою виникнення таких побічних реакцій як запаморочення (особливо на початку лікування), сплутаність свідомості, виражена артеріальна гіпотензія не рекомендується до визначення індивідуальної реакції пацієнта керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лізиноприл із:

– *нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), включаючи ацетилсаліцилову кислоту* у дозі ≥ 3 г на добу: послаблення антигіпертензивного ефекту, гіперкаліємія і погіршення функції нирок. Як правило, ця дія оборотна. Зрідка можлива гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів зі зниженою функцією нирок (літнього віку або з неводненням організму);

– *препаратами літію*: оборотно підвищується рівень літію в сироватці крові та розвиваються токсичні ефекти. Застосування тiazидних діуретиків може підвищувати ризик літєвої інтоксикації та посилювати її, якщо вона вже спричинена одночасним прийомом інгібіторів АПФ. Застосовувати лізиноприл одночасно з літієм не рекомендується, але якщо таке поєднання необхідне, слід проводити ретельний контроль рівня літію у сироватці крові;

– *алопуринолом*: підвищується ризик ураження нирок і розвитку лейкопенії;

– *циклоспорином, гепарином, триметопримом*: підвищується ризик порушення функції нирок і розвитку гіперкаліємії;

– *ловастатинном*: одночасний прийом підвищує ризик розвитку гіперкаліємії;

– *цитостатиками, імуносупресантами, прокаїнамідом*: одночасний прийом з інгібіторами АПФ підвищує ризик розвитку лейкопенії;

– *трициклічними антидепресантами, антипсихотичними і знеболювальними засобами (анестетиками)*: може посилити артеріальну гіпотензію;

– *симпатоміметичними засобами*: можливе ослаблення гіпотензивної дії інгібіторів АПФ;

– протидіабетичними засобами (пероральні гіпоглікемічні засоби та інсулін) зниження рівня глюкози в крові при одночасно зростаючому ризику гіпоглікемії (імовірність цього явища більша протягом перших двох тижнів комбінованої терапії у пацієнтів з ослабленою функцією нирок);

– діуретиками, в т.ч. петльовими діуретиками (етакриновою кислотою, фуросемідом): відзначається сумація антигіпертензивного ефекту, що може призвести до розвитку артеріальної гіпотензії різного ступеня вираженості. У пацієнтів, які вже приймають діуретики, особливо у тих, кому діуретики були призначені нещодавно, застосування лізиноприлу іноді може спричинити надмірне зниження артеріального тиску. Ризик симптоматичної артеріальної гіпотензії можна знизити, якщо відмінити діуретик перед початком лікування лізиноприлом;

– калійзберігаючими діуретиками (спіронолактон, тріамтерен, амілорид), препаратами калію або замінниками харчової солі, які містять калій: підвищується ризик розвитку гіперкаліємії. Ризик гіперкаліємії пов'язують з чинниками, до яких належать ниркова недостатність, цукровий діабет, одночасний прийом калійзберігаючих діуретиків та калійвмісних харчових добавок або солезамінників. Під час застосування лізиноприлу на тлі калійвивідних діуретиків гіпокаліємія, спричинена їх прийомом, може бути послаблена;

– іншими антигіпертензивними препаратами: може спостерігатися посилення гіпотензивного ефекту. Одночасне застосування нітрогліцерину та інших органічних нітратів або вазодилаторів може посилити гіпотензивний ефект лізиноприлу. Поєднання лізиноприлу з аліскірен-вмісними препаратами слід уникати.

Подвійна блокада РААС при комбінованому застосуванні інгібіторів АПФ (в т.ч. лізиноприлу), БРА або аліскірену пов'язана з більш високою частотою побічних ефектів, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія, зниження ниркової функції (в т.ч. гострої ниркової недостатності) в порівнянні з застосуванням одного РААС-блокуючого препарату. (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»);

– антацидними засобами: може знижуватися біодоступність лізиноприлу;

– естрогенами, кортикостероїдами: можливе зменшення антигіпертензивної дії Ліпразиду;

– алдейслайкіном: посилення гіпотензивного ефекту Ліпразиду;

– препаратами золота: нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи припливи, нудоту, запаморочення, артеріальну гіпотензію, яка може бути дуже тяжкою) після ін'єкції золота (наприклад натрію ауротіомалата) відзначалися частіше у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ;

Лізиноприл можна призначати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у дозах, що вживаються у кардіології) тромболітиками, β -адреноблокаторами та/або нітратами.

Алкоголь потенціює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Гідрохлоротіазид із:

– серцевими глікозидами: підвищується імовірність токсичних ефектів глікозидів (у тому числі підвищеної збудливості шлуночків) внаслідок розвитку тіазид-індукованих гіпокаліємії та гіпомагніємії;

– недеполяризуючими міорелаксантами: посилює дію останніх та підвищує чутливість до тубокурарину;

– препаратами, що викликають зміни рівня калію в сироватці крові: підвищується ризик розвитку серцевих аритмій, у т.ч. вентрикулярної тахікардії (наприклад *sades de pointes*):

- антиаритмічні препарати класу I (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- нейролептики (наприклад тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, сульпірид, амисульпірид, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші (наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин, пентамідин, терфенадин, вінкамін);

- *протизапальними засобами* (особливо *індометацин*): знижується антигіпертензивний, діуретичний та натрійуретичний ефект тiazидів, підвищується ризик НПЗП-індукованих порушень функції нирок;
- *дифлузанілом*: підвищується концентрація гідрохлортiazиду у плазмі та знижується його гіперурикемічна дія;
- *етанолом, барбітуратами* (наприклад *фенобарбітал*), *діазепам, наркотичні анальгетики, антидепресанти*: можуть підсилювати антигіпертензивну дію гідрохлортiazиду;
- *норепінефрином, пресорними амінами*: гідрохлортiazид зменшує їх вплив на артеріальний тиск;
- *солями літію*: слід уникати одночасного застосування з гідрохлортiazидом через можливість підвищення концентрації солей літію у плазмі крові до токсичного рівня;
- *протидіабетичними препаратами* (*пероральні препарати, інсулін*): можуть викликати зниження показників цукру в крові з ризиком розвитку гіпоглікемії;
- *метформіном*: слід використовувати з обережністю через ризик виникнення лактоацидозу, індукованого можливою функціональною нирковою недостатністю, пов'язаною з гідрохлортiazидом;
- *холестираміном і смолами коlestиполу*: абсорбція гідрохлортiazиду знижується у присутності аніонних смол до 85 %;
- *іншими антигіпертензивними препаратами*: адитивний ефект;
- *пробенецидом, сульфінпіразоном та алопуринолом*: необхідна корекція дози урикозуричних препаратів, оскільки гідрохлортiazид може підвищити рівень сечової кислоти в сироватці крові. Може бути необхідним збільшення дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне застосування тiazидних діуретиків, у тому числі гідрохлортiazиду, може збільшувати частоту реакцій гіперчутливості на алопуринол;
- *цитотоксичними препаратами* (наприклад *циклофосфамід, метотрексат*): тiazиди можуть знижувати ниркову екскрецію цитотоксичних препаратів та підсилювати їх мієлосупресивні ефекти;
- *антихолінергічними засобами* (наприклад *атропін, біпериден*): підвищують біодоступність тiazидних діуретиків, зменшуючи моторику шлунково-кишкового тракту і швидкість випорожнення шлунка;
- *саліцилатами*: у разі високих доз саліцилатів гідрохлортiazид може підсилювати їх токсичну дію на центральну нервову систему;
- *метилдопою*: повідомлялося про окремі випадки гемолітичної анемії при одночасному застосуванні з гідрохлортiazидом;
- *циклоспорином*: підвищується ризик виникнення гіперурикемії і подагри;
- *амфотерицином В (парентерально), проносними, які стимулюють моторику кишкового тракту, глюкокортикостероїдами, адренкортикотропним гормоном, кальцитоніном*: гідрохлортiazид може підсилювати електролітний дисбаланс, особливо гіпокаліємію;
- *Ca-блокаторами і діазоксидом*: можливе підвищення їх гіперглікемічного ефекту за рахунок тiazидів;
- *солями кальцію та вітаміном D*: тiazидні діуретики знижують екскрецію кальцію та можуть підвищити рівень кальцію у плазмі крові. Слід контролювати рівень кальцію в сироватці крові та корегувати дозу препарату кальцію/вітамін D;
- *амантадином*: гідрохлортiazид може підвищити ризик побічних реакцій амантадину;
- *карбамазепіном*: розвиток гіпонатріємії. Слід контролювати рівень електролітів, у разі необхідності застосовувати діуретики інших груп;
- *триметопримом*: одночасний прийом з інгібіторами АПФ і тiazидними діуретиками підвищує ризик розвитку гіперкаліємії;
- *симпатоміметиками*: можливе зменшення гіпотензивного ефекту;
- *соталолом*: при одночасному застосуванні підвищується ризик розвитку аритмії;

– *йодконцентрованими препаратами*: у разі діуретик-індукованого зневоднення підвищується ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо налі високих доз препарату йоду. Перед застосуванням слід провести регідратацію

- *активованим вугіллям, тетрациклінами*: знижується всмоктування гідрохлортіазиду. Гідрохлортіазид посилює токсичність *дігосину*.

Існує ризик небезпечної взаємодії гідрохлортіазиду *зінідином*, коли внаслідок викликаного гідрохлортіазидом гіпокаліємії підвищується ризик шлуночкової фібриляції. *Пресорні аміни*, наприклад *епінефрин (адреналін)*. Знижуються реакції пресорних амінів, але недостатньо для того, щоб виключити їх застосування.

Вживання тіазидів слід припинити перед проведенням дослідження функції парашитовидних залоз.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Комбінований антигіпертензивний препарат, який містить інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ) лізиноприл та діуретик гідрохлортіазид. Лізиноприл інгібує АПФ, який перетворює ангіотензин I в ангіотензинII. Зниження вмісту ангіотензину II спричиняє пряме зменшення рівня альдостерону. Це призводить до зниження загального периферичного опору судин та системного артеріального тиску. Гідрохлортіазид є тіазидним діуретиком з антигіпертензивною дією. Знижує реабсорбцію електролітів та води у дистальних канальцях нирок, збільшує діурез, внаслідок чого зменшується загальний циркулюючий об'єм крові та знижується підвищений артеріальний тиск. Значне зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску настає через 3-4 дні прийому гідрохлортіазиду, а оптимальний антигіпертензивний ефект спостерігається після 3-4 тижнів застосування препарату.

Комбінація лізиноприлу та гідрохлортіазиду спричиняє більш виражений гіпотензивний ефект, ніж кожний компонент окремо.

Фармакокінетика. Біодоступність лізиноприлу становить близько 30 %. Прийом їжі не має значного впливу на абсорбцію лізиноприлу. Незначна кількість (6-10 %) зв'язується з білками плазми крові. Початковий ефект після застосування лізиноприлу розвивається через 1 годину, максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 6-7 годин після прийому. Практично не біотрансформується в організмі, тільки близько 7 % лізиноприлу метаболізується у печінці. Лізиноприл частково проникає через плацентарний бар'єр. Основна кількість речовини виводиться з організму у незміненому вигляді із сечею. Період напіввиведення із сироватки крові становить 12 годин. Елімінація лізиноприлу у пацієнтів літнього віку уповільнена.

Діуретична дія гідрохлортіазиду розвивається через 2 години після прийому та досягає максимальної вираженості через 3-4 години, триває 6-12 годин. Біодоступність гідрохлортіазиду становить 65-70 %. Близько 40 % зв'язується з білками плазми крові. Проникає через плаценту та екскретується у грудне молоко. Гідрохлортіазид не метаболізується, виводиться нирками.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: Ліпразид 10 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, кремового кольору. На поверхні таблеток допускається мармуровість і вкраплення від жовтого до коричневого кольору. Ліпразид 20 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, рожевого кольору. На поверхні таблеток допускається мармуровість і вкраплення червоно-коричневого кольору.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в пачці; по 60 таблеток у контейнері, по 1 контейнеру в пачці; по 90 таблеток у контейнері, по 1 контейнеру в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.