

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЛІЗОТІАЗИД-ТЕВА
(LISOTHIAZIDETEVA)

Склад:

діючі речовини: лізиноприл; гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить лізиноприлу 10 мг або 20 мг у вигляді лізиноприлу дигідрату та гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і діуретики.
Код АТС С09В А03.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії при неефективності монотерапії лізиноприлом або гідрохлоротіазидом.

Протипоказання.

Гіперчутливість до лізиноприлу та до інших іАПФ, до гідрохлоротіазиду і похідних сульфонаміду або до інших компонентів препарату.

Ангіоневротичний набряк в анамнезі (у тому числі після застосування іАПФ, ідіопатичний та спадковий набряк Квінке).

Анурія, тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв).

Тяжке порушення функції печінки.

Загострення подагри.

Одночасне застосування аліскірен-вмісних препаратів пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням ниркової функції (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).

Стеноз мітрального або аортального клапана, гіпертрофічна кардіоміопатія з порушенням гемодинаміки
Первинний гіперальдостеронізм.

Стеноз ниркової артерії (білатеральний або однобічний).

Кардіогенний шок

Порфірія.

Стан із нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда

Застосування пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі з використанням високопроточних мембран (наприклад AN 69).

Рівень креатиніну в сироватці крові > 220 мкмоль/л

Резистентна до лікування гіпокаліємія чи гіперкальціємія

Рефрактерна гіпонатріємія

Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Спосіб застосування та дози.

Визначення ефективної дози препарату залежить від клінічної оцінки стану пацієнта.

Звичайна доза становить 1 таблетку 10 мг/12,5 мг або 20 мг/12,5 мг 1 раз на добу. Лізотіазид-Тева слід застосовувати щодня приблизно в один і той же час. Якщо очікуваний терапевтичний ефект не може бути досягнутий за період 2-4 тижні, доза може бути збільшена до 2-х таблеток 1 раз на добу. При недостатній ефективності препарату, за умови призначення 1 раз на добу, добову дозу рекомендується розподілити на 2 прийоми. Максимальна добова доза Лізотіазид-Тева становить 40 мг/25 мг. Тривалість

курсу лікування визначається індивідуально, залежно від тяжкості перебігу захворювання.

У пацієнтів із кліренсом креатиніну > 30 і < 80 мл/хв можливе застосування тільки Лізотіазид-Тева 10 мг + 12,5 мг. Щоб уникнути симптоматичної гіпотензії у пацієнтів, які приймають діуретики, прийом діуретика необхідно припинити за 2-3 дні до призначення Лізотіазид-Тева.

У пацієнтів з печінковою недостатністю немає необхідності в корекції дози.

Прийом фіксованої комбінації лізиноприлу і гідрохлоротіазиду, як правило, рекомендується після титрування доз компонентів препарату окремо.

У разі клінічної необхідності можливий прямий перехід від монотерапії до фіксованої комбінації лізиноприл/гідрохлоротіазид.

Пацієнти літнього віку

У хворих літнього віку є більша ймовірність порушення функції нирок, тому за потреби слід провести корекцію дози для цієї групи пацієнтів. Пацієнти літнього віку мають бути ретельно обстежені з приводу об'єктивних та суб'єктивних симптомів артеріальної гіпертензії.

Побічні реакції.

Побічні ефекти, зумовлені лізиноприлом та іншими інгібіторами АПФ.

З боку крові та лімфатичної системи: пригнічення діяльності кісткового мозку, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання.

Порушення метаболізму та харчування: гіпоглікемія, гіперглікемія, гіпонатріємія.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, синкопе, парестезії, порушення смаку, порушення сну.

Психічні порушення: зміни настрою, депресивні стани, сплутаність свідомості.

З боку серцево-судинної системи: ортостатичні ефекти (у тому числі гіпотензія), у пацієнтів з високим рівнем ризику можливий інфаркт міокарда або інсульт унаслідок значної гіпотензії, пальпітації, тахікардія, феномен Рейно, припливи.

З боку імунної системи: аутоімунні захворювання.

З боку органів слуху та рівноваги: вертиго.

З боку респіраторної системи: кашель, риніт, задишка, бронхоспазм, синусит, алергічний альвеоліт /еозинофільна пневмонія.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, блювання, нудота, біль у животі, диспепсія, сухість у роті, панкреатит, інтестинальний ангіоневротичний набряк, запор, здуття живота.

Гепатобіліарні порушення: підвищення рівнів печінкових ферментів та білірубіну, гепатоцелюлярний або холестатичний гепатит, жовтяниця та печінкова недостатність*.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висип, свербіж, гіперчутливість/ангіоневротичний набряк: ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані, кропив'янка, алопеція, псоріаз, підсилене потовиділення, пемфігус, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, шкірна псевдолімфома**.

З боку сечостатевої системи: порушення функції нирок, уремія, гостра ниркова недостатність, олігурія /анурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: імпотенція, гінекомастія.

З боку скелетно-м'язової системи: спазми м'язів.

З боку ендокринної системи: неадекватна секреція антидіуретичного гормону.

Загальні розлади: підвищена втомлюваність, астенія, біль у грудях.

Лабораторні дослідження: підвищення рівнів сечовини у крові, підвищення рівнів креатиніну в сироватці крові, зниження гемоглобіну, зниження рівня гематокриту.

* Повідомлялося про поодинокі випадки прогресування гепатиту з розвитком печінкової недостатності. При появі у пацієнтів, які застосовують фіксовану комбінацію лізиноприл/гідрохлоротіазид, жовтяниці або значного підвищення рівнів печінкових ферментів слід припинити прийом препарату та перейти на альтернативне лікування.

****** Повідомлялося про випадки розвитку симптомокомплексу, який може включати одну або кілька з таких реакцій: гарячка, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивний тест на антинуклеарні антитіла (ANA), підвищення ШОЕ, еозинофілія і лейкоцитоз, висипання, реакції фоточутливості або інші шкірні прояви.

Стосовно безпеки препаратів, що містять лізиноприл, також повідомлялося про такі побічні реакції: порушення рівноваги, дезорієнтація, порушення нюху, глосит, непритомність, м'язові спазми, задишка, інфекції верхніх дихальних шляхів, зменшення апетиту, запор, гіперемія шкіри, протеїнурія.

Побічні ефекти, зумовлені гідрохлоротіазидом.

Інфекції та інвазії: сіалоденіт.

З боку крові та лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія, пригнічення функцій кісткового мозку.

Порушення метаболізму та харчування: анорексія, гіперглікемія, глюкозурія, гіперурикемія, електролітний дисбаланс (у тому числі гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому, гіпермагніємія), підвищення рівня холестерину і тригліцеридів, подагра, гіперкальціємія, зниження глюкозотолерантності, що може спричинити маніфестацію латентного цукрового діабету.

Психічні порушення: неспокій, депресія, порушення сну, дезорієнтація, нервозність, зміни настрою.

З боку нервової системи: головний біль, втрата апетиту, парестезії, запаморочення, сонливість.

З боку органів зору: ксантопсія, тимчасові порушення зору.

З боку органів слуху і рівноваги: вертиго.

З боку серцево-судинної системи: постуральна гіпотензія, некротизуючий ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт), серцебиття, порушення ритму серця.

З боку респіраторної системи: дихальні розлади (включаючи пневмонію та набряк легенів).

З боку шлунково-кишкового тракту: подразнення слизової оболонки шлунка, діарея, запор, панкреатит, сухість у роті, відчуття спраги, нудота, блювання.

Гепатобіліарні порушення: жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична жовтяниця), холецистит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: реакції фоточутливості, висипання, вовчакоподібні реакції, реактивація шкірних проявів системного червоного вовчака, кропив'янка, анафілактичні реакції, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона.

З боку кістково-м'язової і сполучної тканини: спазм м'язів, м'язова слабкість, судоми.

З боку сечостатевої системи: порушення функції нирок, інтерстиціальний нефрит.

З боку репродуктивної системи: статеві розлади.

Загальні розлади: гарячка, слабкість, біль, шок, виснаження.

Передозування.

Симптоми, пов'язані з передозуванням лізиноприлу та інгібіторів АПФ артеріальна гіпотензія, циркуляторний шок, електролітні порушення, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, посилене серцебиття, брадикардія, запаморочення, стривоженість, кашель.

Для лікування передозування рекомендується внутрішньовенне ведення фізіологічного розчину. У випадку артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти у «шокове» положення (на спину з піднятими ногами). За обставин, можливе введення інфузії ангіотензину II та/або внутрішньовенне ведення катехоламінів. Якщо препарат був вжитий нещодавно, слід вжити заходів, спрямованих на елімінацію лізиноприлу (стимулювання блювання, промивання шлунка, введення абсорбентів і сульфату натрію). Лізиноприл можна вивести з організму шляхом гемодіалізу. Терапія із застосуванням стимуляторів серцевої діяльності показана у випадку виникнення брадикардії, стійкої до лікування іншими терапевтичними засобами. Основні показники стану організму, електролітний баланс сироватки та концентрації креатиніну підлягають постійному моніторингу.

Симптоми, зумовлені передозуванням гідрохлоротіазиду надмірний діурез, пригнічення свідомості (в т.ч. кома), судоми, парез, аритмія, ниркова недостатність.

Серцево-судинні симптоми: тахікардія, артеріальна гіпотензія, шок.

Неврологічні симптоми: слабкість, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м'язів, парестезія, виснаження, розлади свідомості.

Шлунково-кишкові симптоми: нудота, блювання, спрага.

Ниркові симптоми: поліурія, олігурія, анурія

Відхилення у лабораторних показниках: гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини в крові

Брадикардія або вагальні реакції можуть бути усунені застосуванням атропіну. У випадку супутнього прийому препаратів наперстянки може розвинути гіпокаліємія, що підвищить ризик виникнення аритмії.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Препарат не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Годування груддю

Інгібітори АПФ

Оскільки даних щодо застосування лізиноприлу/гідрохлоротіазиду у період годування груддю немає, лізиноприл/гідрохлоротіазид застосовувати не рекомендується, перевагу слід надати альтернативним засобам з відомим профілем безпеки, особливо у разі годування новонародженої або недоношеної дитини.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид в незначній кількості екскретується у грудне молоко. Тіазиди у великих дозах, які спричиняють інтенсивний діурез, можуть пригнічувати вироблення молока. Не рекомендується застосовувати лізиноприл/гідрохлоротіазид впродовж годування груддю. Якщо лізиноприл/гідрохлоротіазид застосовують у період годування груддю, його доза повинна бути якомога нижчою. Таким чином, препарат протипоказано застосовувати у період годування груддю.

Діти. Безпека та ефективність комбінації лізиноприл/гідрохлоротіазид у дітей не встановлена, тому не слід призначати Лізотіазид-Тева цій віковій категорії.

Особливості застосування.

Лізиноприл.

Симптоматична артеріальна гіпотензія рідко спостерігалася у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. Вірогідність розвитку артеріальної гіпотензії зростає у дегідратованих пацієнтів (наприклад, у результаті лікування діуретиками, обмеження споживання солі з їжею, проведення діалізу, при діарейі або блюванні), а також при тяжких формах ренінзалежної артеріальної гіпертензії. У таких пацієнтів слід регулярно перевіряти рівні електролітів в сироватці крові.

Симптоматична артеріальна гіпотензія спостерігалася у пацієнтів із серцевою недостатністю незалежно від того, чи поєднується вона з нирковою недостатністю. Це найчастіше спостерігається у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, які змушені приймати високі дози петльових діуретиків і в яких діагностована гіпонатріємія або функціональна ниркова недостатність. Пацієнти з підвищеним ризиком артеріальної гіпотензії потребують ретельного спостереження у початковий період лікування і при підборі дози.

Це також стосується і пацієнтів з ішемічною хворобою серця або захворюванням судин мозку, у яких значне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або порушення мозкового кровообігу (інсульту).

При появі артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину; при необхідності провести внутрішньовенне вливання 0,9 % розчину натрію хлориду. Короткотривала гіпотензивна реакція не є протипоказанням для подальших доз, які зазвичай можна без ускладнень вводити після відновлення ефективного об'єму крові та зникнення скороминущої гіпотензивної реакції.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю, які мають нормальний або низький артеріальний тиск, може відбутися додаткове зниження системного артеріального тиску на фоні лікування лізиноприлом. Цей ефект є передбачуваним і, як правило, не вимагає припинення терапії лізиноприлом. Якщо гіпотензія набуває симптоматичного характеру, може виникнути необхідність зниження дози або припинення прийому лізиноприлу.

У разі розвитку гострого інфаркту міокарда заборонено застосовувати лізиноприл, якщо лікування судинорозширювальними препаратами може погіршити гемодинамічний статус пацієнта.

При стійкій артеріальній гіпотензії (систоличний тиск нижче 90 мм. рт. ст. протягом більше 1 години) слід припинити лікування даним препаратом.

Стеноз аортального та мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія. Як і інші інгібітори АПФ, лізиноприл слід призначати з обережністю пацієнтам з мітральним стенозом або утрудненням відтоку крові з лівого шлуночка (при аортальному стенозі або гіпертрофічній кардіоміопатії). Якщо стеноз є гемодинамічно значущим, то прийом препарату протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення функції нирок. У пацієнтів із серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія, що виникає на початку лікування інгібіторами АПФ, може призводити до погіршення функції нирок. У таких випадках повідомлялося про розвиток гострої ниркової недостатності, зазвичай оборотної.

У деяких пацієнтів з білатеральним стенозом ниркових артерій або стенозом ниркової артерії єдиної нирки інгібітори АПФ підвищують рівень сечовини крові і креатиніну сироватки крові; як правило, ці ефекти зникають після припинення прийому препаратів. Вірогідність таких явищ особливо висока у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Наявність реноваскулярної гіпертензії підвищує ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії і ниркової недостатності. Лікування подібних хворих слід розпочинати під наглядом лікаря, низькими дозами та їх ретельним підбором. Оскільки діуретики можуть стимулювати розвиток описаної вище клінічної динаміки, впродовж перших тижнів лікування лізиноприлом їх прийом має бути припинений, а за функцією нирок має здійснюватися ретельне спостереження.

У деяких хворих на артеріальну гіпертензію без явного захворювання ниркових судин застосування лізиноприлу, особливо на фоні прийому діуретиків, зумовлює підвищення рівня сечовини в крові і креатиніну в сироватці; ці зміни, як правило, бувають незначними і скороминущими. Вірогідність їх виникнення вища у хворих із порушеннями функцій нирок. У таких випадках може виникнути необхідність зменшення дози та/або припинення прийому діуретиків та/або лізиноприлу.

У разі стенозу ниркової артерії (зокрема в разі білатерального стенозу або стенозу артерії єдиної нирки) прийом препарату може спричинити або посилити порушення функції нирок, що також може призвести до розвитку гострої ниркової недостатності.

Попередній прийом діуретиків

Прийом діуретиків слід припинити за 2-3 доби до початку лікування лізиноприлом/гідрохлоротіазидом. Якщо це неможливо, лікування слід почати з монотерапії лізиноприлом у дозі 5 мг.

Пацієнти після трансплантації нирки. Оскільки немає досвіду застосування лізиноприлу пацієнтам, які перенесли операцію з трансплантації нирки, призначати лізиноприл таким пацієнтам не рекомендується.

Підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк. У поодиноких випадках повідомлялося про ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та гортані у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, у т.ч. лізиноприл. Ангіоневротичний набряк може розвинути в будь-який момент під час лікування. У таких випадках прийом лізиноприлу слід негайно припинити, провести відповідне лікування і встановити спостереження за пацієнтом. Навіть у тих випадках, коли набряк обмежується тільки язиком і ознаки порушення дихання відсутні, слід контролювати стан хворого, оскільки лікування антигістамінними засобами та кортикостероїдами може виявитися недостатнім. Зареєстровані поодинокі летальні випадки внаслідок ангіоневротичного набряку гортані або язика. Якщо набряк поширюється на язик, голосову щілину або гортань, може розвинути порушення дихання, особливо у пацієнтів, які раніше перенесли хірургічне втручання на дихальних шляхах. У таких випадках слід негайно вжити заходів невідкладної терапії, що, зокрема, можуть включати введення адреналіну та /або забезпечення прохідності дихальних шляхів. Пацієнт має перебувати під ретельним медичним наглядом до повного і стійкого зникнення симптомів.

У пацієнтів, які мають в анамнезі ангіоневротичний набряк, не пов'язаний із застосуванням інгібітору АПФ, може бути підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку у відповідь на застосування препаратів даної групи.

Анафілактоїдні реакції при гемодіалізі. Повідомлялося про анафілактичні реакції у пацієнтів, які проходили гемодіаліз із використанням високопроточних мембран (наприклад AN 69) та одночасно лікувалися інгібітором АПФ. Цим пацієнтам необхідно запропонувати змінити діалізні мембрани на мембрани іншого типу або застосовувати антигіпертензивний препарат іншого класу.

Анафілактоїдні реакції при аферезі ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) Рідко при аферезі ЛПНЩ за допомогою декстрансульфату у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, можуть проявлятися небезпечні для життя анафілактичні реакції. Таких реакцій можна уникнути при тимчасовій відміні терапії інгібітором АПФ перед кожним аферезом.

Десенсибілізація. У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час терапії десенсибілізації (наприклад, до отрути перетинчастокрилик), розвиваються стійкі анафілактоїдні реакції. Цих реакцій вдалося уникнути у тих самих пацієнтів шляхом тимчасового припинення прийому інгібіторів АПФ, але після необережного повторного застосування медичного препарату реакції відновлювалися.

Печінкова недостатність. Дуже рідко інгібітори АПФ асоціювалися з синдромом, який розпочинається з холестатичної жовтяниці і швидко прогресує до некрозу та (іноді) до летального наслідку. Механізм цього синдрому не виявлений. Пацієнтам, у яких під час прийому лізиноприлу розвинулась жовтяниця або спостерігалися значні підвищення печінкових ферментів, слід припинити прийом препарату та надати відповідну медичну допомогу.

Нейтропенія/агранулоцитоз. Повідомлялося про випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії і анемії у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок і при відсутності інших ускладнюючих факторів нейтропенія спостерігається рідко. Після припинення прийому інгібітору АПФ нейтропенія та агранулоцитоз мають оборотний характер. Край обережно лізиноприл призначають хворим на колагеноз, пацієнтам, які проходять курс лікування імунодепресантами, приймають алопуринол або прокаїнамід, а також при поєднанні цих чинників, особливо на фоні наявного порушення функції нирок. У деяких таких пацієнтів розвиваються тяжкі інфекції, які не завжди піддаються інтенсивній терапії антибіотиками. При застосуванні препарату таким пацієнтам рекомендується проводити періодичний контроль кількості лейкоцитів у крові і попередити пацієнтів про необхідність повідомляти про будь-які ознаки інфекції.

Расова приналежність. Інгібітори АПФ можуть спричинити більш виражений ангіоневротичний набряк у пацієнтів з темним кольором шкіри, ніж у хворих європеїдної раси. Також у даної групи хворих гіпотензивний ефект лізиноприлу є менш вираженим унаслідок переважання низьких фракцій реніну.

Літій. Загалом комбінація літію та лізиноприлу не рекомендується.

Кашель. При застосуванні інгібіторів АПФ може з'явитися непродуктивний стійкий кашель, який зникає після припинення лікування. Кашель, спричинений застосуванням інгібіторів АПФ, слід враховувати при диференційному діагнозі кашлю як один із можливих варіантів.

Оперативні втручання/анестезія. У пацієнтів, які піддаються хірургічному втручанню або анестезії препаратами, що знижують артеріальний тиск, лізиноприл може блокувати підвищення утворення ангіотензину II під впливом компенсаторного викиду реніну. Якщо спостерігається артеріальна гіпотензія, що виникла завдяки цьому механізму, необхідно відкоригувати об'єм циркулюючої крові (ОЦК).

Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, у т.ч. лізиноприл, спостерігається підвищення рівня калію в сироватці крові. До групи ризику розвитку гіперкаліємії належать пацієнти з нирковою недостатністю або цукровим діабетом, пацієнти, які приймають калійзберігаючі діуретики, харчові добавки з калієм або калієвмісні замінники солі, а також ті пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, що підвищують рівень калію в сироватці крові (гепарин). Якщо прийом зазначених вище препаратів на фоні лікування інгібітором АПФ є необхідним, рекомендується регулярний контроль рівня калію в сироватці крові.

Пацієнти, хворі на цукровий діабет. У хворих на цукровий діабет, які приймають пероральні антидіабетичні засоби або інсулін, необхідно ретельно контролювати рівень глюкози в крові впродовж першого місяця терапії іАПФ.

Гідрохлоротіазид.

Порушення функції нирок. У пацієнтів із захворюваннями нирок тіазиди можуть викликати розвиток азотемії. У пацієнтів із порушеннями функції нирок можуть спостерігатися кумулятивні ефекти лікарських засобів. При прогресуючому захворюванні нирок, що характеризується збільшенням рівня небілкового азоту, слід ретельно оцінити доцільність продовження терапії і розглянути можливість припинення терапії діуретиками.

Порушення функції печінки. Тіазиди слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функцій печінки або прогресуючими захворюваннями печінки, оскільки найменше порушення водно-електролітного балансу у даних пацієнтів може призвести до розвитку печінкової коми.

Метаболічні та ендокринні ефекти. Терапія тіазидними діуретиками може знижувати толерантність до глюкози. Тому хворим на цукровий діабет може знадобитися корекція дози інсуліну або пероральних антидіабетичних (гіпоглікемічних) препаратів. Латентний цукровий діабет може маніфестувати на фоні терапії тіазидами.

З терапією тіазидними діуретичними засобами може бути пов'язане підвищення рівня холестерину і тригліцеридів. У деяких пацієнтів, які приймають тіазидні діуретики, може розвинутися гіперурикемія або маніфестувати подагра.

Електролітний дисбаланс. Як і при лікуванні будь-якими діуретиками, пацієнтам необхідно періодично визначати рівень електролітів сироватки крові. Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть призводити до водно-електролітного дисбалансу (гіпокаліємія, гіпонатріємія і гіпохлоремічний алкалоз). Симптомами водно-електролітного дисбалансу є сухість у роті, спрага, слабкість, млявість, сонливість, неспокій, біль у м'язах або судоми, м'язова слабкість, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія і шлунково-кишкові розлади, такі як нудота і блювання.

Хоча на фоні використання тіазидних діуретиків може розвиватися гіпокаліємія, одночасне застосування з лізиноприлом може зменшити гіпокаліємію, спричинену діуретиками. До груп високого ризику розвитку гіпокаліємії належать: пацієнти з цирозом печінки, з підвищеним діурезом, з недостатнім пероральним заміщенням втрат електролітів, а також пацієнти, які отримують супутню терапію кортикостероїдами або адренкортикотропним гормоном (АКТГ).

У спекотну погоду у пацієнтів, схильних до набряків, може виникати гіпонатріємія. Дефіцит хлоридів зазвичай помірний та не потребує лікування.

Тіазиди можуть зменшувати екскрецію кальцію з сечею і викликати незначне переривчасте збільшення сироваткового рівня кальцію навіть у разі відсутності виражених порушень метаболізму кальцію. Значна гіперкальціємія може бути ознакою прихованого гіперпаратиреозу, тому рекомендується припинити прийом тіазидних діуретиків до дослідження функції паращитовидних залоз. Тіазиди можуть підвищувати ниркову екскрецію магнію, що може призводити до гіпомагніємії.

Тест на допінг. Гідрохлоротіазид може стати причиною позитивного тесту на допінг.

Інше. Реакції підвищеної чутливості можуть виникати у пацієнтів з алергічною або бронхіальною астмою в анамнезі або без таких. Повідомлялося про випадки загострення або реактивації системного червоного вовчака.

Лабораторні показники.

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

Лізиноприл/гідрохлоротіазид.

Артеріальна гіпотензія і водно-електролітний дисбаланс. У деяких випадках після прийому першої дози лізиноприлу/гідрохлоротіазиду може виникати симптоматична гіпотензія. Ризик розвитку симптоматичної гіпотензії у хворих на артеріальну гіпертензію підвищується у разі наявності водно-електролітного дисбалансу, наприклад гіповолемії, гіпонатріємії, гіпохлоремічного алкалозу, гіпомагніємії або гіпокаліємії, що може бути спричинено діуретичною терапією, дієтою з низьким споживанням натрію, діалізом або періодичними проносами або блюванням. У таких хворих слід на регулярній основі перевіряти рівні електролітів у сироватці крові.

Початок терапії і коригування дози для пацієнтів, які знаходяться у групі підвищеного ризику розвитку симптоматичної гіпотензії, слід здійснювати вкрай обережно.

Лікування пацієнтів, які страждають на ішемічну хворобу серця або порушення мозкового кровообігу, слід проводити з особливою обережністю, оскільки надмірне зниження артеріального тиску може викликати інфаркт міокарда або інсульт.

У разі розвитку гострої артеріальної гіпотензії пацієнта необхідно покласти на спину; при необхідності провести внутрішньовенне вливання 0,9 % розчину натрію хлориду. Транзиторна гіпотензивна реакція не є протипоказанням для подальшого прийому препарату. Після відновлення нормального рівня артеріального тиску і ефективного об'єму крові прийом препарату можна продовжити у меншій дозі або лікування може бути продовжене одним із двох компонентів препарату.

Як і інші вазодилататори, лізиноприл/гідрохлоротіазид слід з обережністю призначати пацієнтам, які страждають на стеноз аорти або гіпертрофічну кардіоміопатію.

Порушення функції нирок. Тіазиди неефективні у пацієнтів з кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв (тобто з помірною або тяжкою нирковою недостатністю).

Лізиноприл/гідрохлоротіазид можна призначати пацієнтам з кліренсом креатиніну 30-80 мл/хв лише після того, як титрування доз окремих компонентів показали, що існує необхідність прийому комбінованого препарату.

У деяких пацієнтів без наявних виражених реноваскулярних розладів спостерігалось незначне і тимчасове підвищення рівнів сечовини крові і сироваткового креатиніну, коли лізиноприл застосовували одночасно з діуретичним засобом. Якщо така реакція розвивається на фоні використання лізиноприлу/гідрохлоротіазиду, терапію слід припинити. За відповідних умов поновлення лікування можливе у менших дозах, а один із компонентів можна застосовувати як монотерапію.

Ризик гіпокаліємії. При поєднанні інгібітору АПФ з тіазидним діуретиком не виключається можливість розвитку гіпокаліємії. Тому слід регулярно перевіряти рівні калію в крові.

Нейтропенія/агранулоцитоз. Застосування фіксованої комбінації лізиноприлу і гідрохлоротіазиду слід припинити у випадку виявлення або підозри на нейтропенію (кількість нейтрофілів менше 1000/мм³).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Повідомлялося, що супутнє застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II чи аліскірену підвищує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперглікемії, порушення функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Таким чином, подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом супутнього застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II чи аліскірену не рекомендована.

У разі нагальної потреби застосування терапії подвійної блокади її слід здійснювати під наглядом спеціаліста та регулярно перевіряти функцію нирок, рівні електролітів та артеріального тиску. Пацієнтам з діабетичною нефропатією не рекомендується одночасно застосовувати інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II

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

Слід брати до уваги, що під час прийому лізиноприлу здатність керувати автотранспортом чи іншими потенційно небезпечними механізмами може бути порушена внаслідок можливого запаморочення та втоми.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Продемонстровано, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) при супутньому застосуванні інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену характеризується більшою частотою розвитку таких побічних реакцій, як артеріальна гіпотензія, гіперглікемія, порушення функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно із застосування монотерапії.

Лізиноприл.

Діуретики. На початку застосування комбінації лізиноприлу з діуретиками пацієнти можуть періодично відчувати надмірне зниження артеріального тиску. Ризик розвитку симптоматичної артеріальної гіпотензії при застосуванні лізиноприлу може бути зменшений у разі припинення лікування діуретиками перед початком терапії лізиноприлом.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи ацетилсаліцилову кислоту ≥ 3 г/день. Тривале застосування НПЗЗ (включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2) може зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ, викликати підвищення рівня калію у сироватці крові, погіршити функцію нирок. Ці ефекти зазвичай оборотні. Зрідка може виникнути гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів з групи ризику, таких як особи літнього віку та пацієнти зі зневодненням організму.

Інші антигіпертензивні препарати. Одночасне застосування цих препаратів може підвищити гіпотензивний ефект лізиноприлу. Одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або іншими вазодилаторами може у подальшому знизити артеріальний тиск. *Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики.* Одночасне застосування деяких анестезуючих медичних засобів, трициклічних антидепресантів та нейролептичних препаратів з інгібіторами АПФ може у подальшому призвести до зниження артеріального тиску.

Симпатоміметичні препарати. Симпатоміметичні препарати можуть зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

Антидіабетичні препарати. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та антидіабетичних препаратів (інсулін, гіпоглікемічні препарати) можуть підсилити ефект зниження глюкози крові з ризиком гіпоглікемії (зазвичай протягом перших тижнів комбінованої терапії та у пацієнтів з нирковою недостатністю).

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітичні препарати, бета-блокатори, нітрати. Лізиноприл можна застосовувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітичними препаратами, бета-блокаторами та/або нітратами.

Алопуринол. При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з алопуринолом підвищується ризик розвитку ниркової недостатності і може виникати підвищений ризик розвитку лейкопенії.

Циклоспорин. Одночасне застосування інгібіторів АПФ і циклоспорину підвищує ризик розвитку ниркової недостатності і гіперкаліємії.

Ловастатин. Одночасне застосування інгібіторів АПФ і ловастатину підвищує ризик розвитку гіперкаліємії.

Прокаїнамід, цитостатики або імуносупресивні лікарські засоби. Одночасне застосування цих засобів з інгібіторами АПФ може призводити до підвищеного ризику розвитку лейкопенії.

Гемодіаліз. Лізиноприл/гідрохлоротіазид не показаний пацієнтам, які потребують проведення діалізу, оскільки у пацієнтів, яким виконували діаліз використанням високопроточних мембран (наприклад AN 69) одночасно з лікуванням інгібіторами АПФ, була зафіксована висока частота анафілактичних реакцій.

Золото. Нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи припливи, нудоту, запаморочення, артеріальну гіпотензію, що може бути дуже тяжкою) після ін'єкції препарату золота (наприклад натрію ауротіомалату) відзначалися частіше у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ.

Літій. Загалом комбінація літію та лізиноприлу не рекомендується.

Гідрохлоротіазид.

Амфотерицин В (для парентерального використання), карбеноксолон, кортикостероїди, кортикотропін (АКТГ) або стимулюючі проносні засоби. Сумісне використання з гідрохлоротіазидом може викликати електролітний дисбаланс, зокрема гіпокаліємію.

Солі кальцію. На фоні сумісного використання з тіазидними діуретиками може виникати збільшення сироваткового рівня кальцію у результаті зниження його екскреції.

Серцеві глікозиди. Підвищений ризик інтоксикації препаратами наперстянки на фоні гіпокаліємії, індукованої тіазидними діуретиками.

Смоли холестираміну і коlestиполу. Одночасне застосування з гідрохлоротіазидом може зменшити або уповільнити всмоктування гідрохлоротіазиду. Таким чином, сульфаніламідні діуретики слід приймати щонайменше за 1 годину до або 4-6 годин після прийому цих препаратів.

Недеполяризуючі міорелаксанти (тубокурарину хлорид). Ефект даних препаратів може підсилюватися гідрохлоротіазидом.

Препарати, що викликають пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «пірует». Через ризик гіпокаліємії особливу обережність слід проявляти при одночасному використанні гідрохлоротіазиду з засобами, що асоціюються з пароксизмальною шлуночковою тахікардією типу «пірует», як, наприклад, деякі антипсихотичні препарати та інші лікарські засоби.

Соталол. Гіпокаліємія, спричинена тiazидними діуретиками, може збільшувати ризик розвитку аритмій, індукованих соталолом.

Нестероїдні протизапальні препарати. Одночасне застосування з гідрохлоротіазидом може послабити гіпотензивну дію тiazидних діуретиків.

Етанол/засоби групи барбітуратів/наркотичні анальгетичні засоби. Можлива ортостатична гіпотензія.
Протидіабетичні лікарські засоби (пероральні засоби і інсуліни). Може знадобитися коригування дозування протидіабетичного лікарського засобу.

Лікарські засоби від подагри. Може потребуватися коригування дозування лікарських засобів від подагри, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти в сироватці крові. Може потребуватися підвищення дозування пробенециду або сульфінпіразону. При спільному застосуванні тiazидних діуретиків може збільшуватися кількість випадків реакцій підвищеної чутливості до алопуринолу.

Гідрохлоротіазид може знижувати рівень йоду, зв'язаного з білками, в плазмі.

Імунодепресанти, цитостатики. Одночасне застосування може спричинити підвищення ризику виникнення лейкопенії.

Гідрохлоротіазид може спричинити хибні результати проби з бентиромідом.

Антихолінергічні засоби (атропін, біпериден). Через ослаблення моторики шлунково-кишкового тракту та зменшення швидкості евакуації зі шлунка біодоступність діуретиків тiazидного типу зростає.

Лізіноприл/гідрохлоротіазид.

Калієвмісні харчові добавки, калійзберігаючі діуретики або замінники солі з вмістом калію.

Застосування калієвмісних харчових добавок, калійзберігаючих діуретиків або калієвмісних солезамінників може призводити до значного підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок. Під час прийому лізіноприлу на фоні калійвивідних діуретиків гіпокаліємія, спричинена їх прийомом, може бути послаблена.

Триметоприм. Супутнє застосування інгібіторів АПФ і тiazидних діуретиків з триметопримом збільшує ризик гіперкаліємії.

Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові та ЕКГ-обстеження, якщо гідрохлоротіазид приймати одночасно з препаратами, які спричиняють поліморфну тахікардію піруетного типу (шлуночкову тахікардію) (у тому числі деякі антиаритмічні засоби), оскільки гіпокаліємія є фактором, що сприяє розвитку піруетної тахікардії:

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

Вплив на результати лабораторних аналізів. Через вплив на обмін кальцію тiazиди можуть впливати на результати оцінки функції паращитовидних залоз (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Лізіноприл та гідрохлоротіазид – інгібітор АПФ і діуретик – мають взаємодоповнюючу дію і створюють адитивний антигіпертензивний ефект. АПФ каталізує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II, який має потужний судинозвужувальний ефект і стимулює секрецію альдостерону. Гіпотензивна дія лізіноприлу пов'язана переважно з пригніченням ренін-ангіотензин-альдостеронової системи зі зменшенням концентрації у плазмі крові ангіотензину II та альдостерону. Лізіноприл має антигіпертензивну дію навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією. АПФ подібний до кінази II, ензиму, що спричиняє деградацію брадикініну. Залишається

нез'ясованим, чи відіграє роль у терапевтичному ефекті лізиноприлу підвищення рівня брадикініну (потужного вазодилатора).

Гідрохлоротіазид є тіазидним діуретиком та антигіпертензивним агентом, що підвищує рівень реніну плазми крові. Гідрохлоротіазид зменшує ниркову реабсорбцію електролітів у дистальному сегменті петлі Генле і підвищує екскрецію натрію, хлору, калію, магнію, бікарбонату і води. Екскреція кальцію може знижуватись. Одночасне застосування лізиноприлу і гідрохлоротіазиду забезпечує більш виражений гіпотензивний ефект, ніж при застосуванні цих препаратів у монотерапії. Лізиноприл зазвичай знижує втрату калію, спричинену гідрохлоротіазидом.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Лізиноприл: близько 25 %, з міжіндивідуальною варіацією в 6-60 % при досліджених дозах (5-80 мг). Наявність їжі у шлунково-кишковому тракті не впливає на абсорбцію лізиноприлу. Пік концентрації у сироватці крові досягається через 6-8 годин. Вплив на артеріальний тиск спостерігається через 1-2 години. Максимальний ефект досягається через 6 годин і триває протягом принаймні 24 годин. Гідрохлоротіазид: діуретичний ефект спостерігається через 2 години. Максимальний ефект досягається через 4 години. Клінічно виражена дія триває 6-12 годин.

Розподіл. Зв'язування з білками: окрім АПФ, з іншими білками плазми крові лізиноприл не зв'язується. Для пацієнтів літнього віку характерні вищі концентрації лізиноприлу у плазмі крові внаслідок зменшення об'єму розподілу, ніж у пацієнтів молодшого віку.

Період напіввиведення. Лізиноприл \square 12 годин (після кількох прийомів). Гідрохлоротіазид \square 5,5-15 годин.

Метаболізм/елімінація Обидва активні компоненти виводяться у незміненому вигляді нирками. Після перорального прийому приблизно 60 % гідрохлоротіазиду виводиться протягом 24 годин.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні, дещо вигнуті таблетки білого кольору з гравіюванням «LZ 10» (таблетки 10 мг/12,5 мг) або «LZ 20» (таблетки 20 мг/12,5 мг) з однієї сторони та рискою з іншої.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30°C у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ Фармацевтичний завод ТЕВА.

Місцезнаходження. Н-4042 Дебрецен, вул. Паллагі 13, Угорщина.
Н-2100 Годолло, вул. Танчич Міхалі 82, Угорщина.