

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ЛІЗОПРЕС 10, ЛІЗОПРЕС 20

Склад:

діючі речовини: лізиноприл (у вигляді лізиноприлу дигідрату) та гідрохлоротіазид;
1 таблетка містить: 10 мг або 20 мг лізиноприлу (у вигляді лізиноприлу дигідрату) та
12,5 мг гідрохлоротіазиду;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кальцію гідрофосфату дигідрат, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат.

Лікарська форма.

Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки плоскоциліндричної форми, з фаскою, білого або майже білого кольору

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і діуретики.

Код АТХ С09В А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лізиноприл — інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), знижує концентрацію в крові ангіотензину II, альдостерону, що мають вазоконстрикторні властивості. Перешкоджає деградації брадикініну і збільшує концентрацію ендогенних простагландинів, що мають судинорозширювальну активність. Пригнічує тканинну ренін-ангіотензивну систему серця, при тривалому застосуванні попереджає розвиток гіпертрофії міокарда і дилатації лівого шлуночка. У результаті поступово знижуються артеріальний тиск, загальний периферичний опір судин, постнавантаження на серце, тиск у малому колі кровообігу та опір судин легенів, збільшується серцевий викид, підвищується толерантність до фізичного навантаження.

Гідрохлоротіазид — діуретик бензотіадіазинового ряду: знижує реабсорбцію іонів натрію і хлору (меншою мірою — калію і бікарбонатів) у проксимальних канальцях нирок, а також виведення магнію, кальцію, сечової кислоти. Підвищує концентраційну здатність нирок. Пригнічує здатність судинної стінки сприймати дію судинозвужувальних медіаторів у зв'язку зі зниженням концентрації іонів натрію у цитоплазмі міоцитів судин. Антигіпер-тензивна дія зумовлена розширенням артеріол. Збільшує (вторинно) концентрацію реніну плазми крові.

Антигіпертензивний ефект лізиноприлу розвивається через 1 годину, досягає максимуму через 6-7 годин і продовжується до 24 годин. Діуретичний ефект гідрохлоротіазиду настає через 1-2 години, досягає максимуму через 4 години і продовжується 6-12 годин.

Комбінація лізиноприлу і гідрохлоротіазиду призводить до посилення антигіпер-тензивного ефекту, а також попереджає можливі при використанні гідрохлоротіазиду метаболічні порушення (гіпокаліємія, порушення вуглеводного і ліпідного обміну).

Фармакокінетика.

Лізиноприл: після прийому всмоктується приблизно 25 % (6-60 %) дози незалежно від їжі. Слабо зв'язується з білками плазми крові (6-10 %). Не біотрансформується і екскретується нирками у незмінному стані. Період напіввиведення лізиноприлу становить

12 годин. Незначно проникає через гематоенцефалічний бар'єр, не кумулює у тканинах, але виявляється у плаценті і в грудному молоці. Максимальна концентрація у плазмі, період напіввиведення і тривалість дії лізиноприлу значно збільшуються при зниженні клубочкової фільтрації нирок менше 30 мл/хв, що вимагає корекції режиму дозування препарату. У пацієнтів літнього віку концентрація у плазмі і площа під кривою «концентрація — час» підвищуються в 2 рази, що також вимагає корекції режиму дозування препарату.

Гідрохлоротіазид: добре всмоктується (60-80 %) із травного тракту. У крові на 60 % зв'язується з білками. При прийомі натще період напіввиведення становить 1-2,5 години. Виводиться нирками у незмінному стані (>95 %), головним чином із сечею (60-80 %). Проникає через гематоплацентарний бар'єр і в грудне молоко.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією легкого або середнього ступеня тяжкості, що має стабільний перебіг на тлі терапії окремими препаратами у тих же дозуваннях.

Противоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до інгібіторів АПФ, діуретиків бензотіадіазинового ряду та інших похідних сульфонамідів; ангіоневротичний набряк (спадковий або ідіопатичний); ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ; порфірія, анурія, двосторонній стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії єдиної нирки, стан після пересадки нирки, тяжка ниркова або печінкова недостатність, гемодинамічно значущий стеноз аортального або мітрального клапана, або гіпертрофічна кардіоміопатія; загострення подагри, гіперурикемія; кардіогенний шок; 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; тяжкі форми цукрового діабету; первинний гіперальдостеронізм, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіповолемія, гіперкальціємія; період вагітності або годування груддю; дитячий вік.

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами та інші види взаємодій.

Діуретики. Якщо на піку терапії лізиноприлом додати діуретик, буде отриманий додатковий антигіпертензивний ефект.

Після першої дози препарату Лізопрес може розвинутися симптоматична гіпотензія; розвиток даного стану більш імовірний у пацієнтів із зниженим об'ємом рідини і/або солі у результаті попередньої терапії діуретиками. Терапія діуретиками повинна бути припинена до початку терапії препаратом Лізопрес (див. розділ «Особливості застосування»).

Харчові добавки, що містять калій, калійзберігаючі діуретики або замітники солі, що містять калій.

Виведення калію на тлі прийому тіазидних діуретиків зазвичай послаблюється калійзберігаючим ефектом лізиноприлу. Використання харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих речовин або заміників солі, що містять калій, особливо у пацієнтів з порушеною функцією нирок, може призвести до значного збільшення вмісту калію в сироватці крові. Якщо одночасне застосування препарату Лізопрес і будь-якої з цих речовин є необхідним, їх слід використовувати з обережністю на тлі частого контролю вмісту калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Трициклічні антидепресанти/антипсихотичні препарати/анестетики. Одночасне застосування деяких анестетиків, трициклічних антидепресантів або антипсихотичних препаратів та інгібіторів АПФ може призвести до додаткового зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Барбітурати або наркотики Може статися посилення ортостатичної гіпотензії.

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

У деяких пацієнтів призначення НПЗП може зменшити діуретичний, натрійуретичний та антигіпертензивний ефект діуретиків.

Повідомляється про підвищення рівня калію в сироватці, спричинене НПЗП та інгібіторами АПФ, що може спричинити порушення функції нирок.

Симпатоміметики. Симпатоміметики можуть зменшувати гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Інші антигіпертензивні препарати. Антигіпертензивний ефект препарату Лізопрес може бути посилений при одночасному призначенні інших препаратів, що, імовірно, може спричинити ортостатичну гіпотензію. Одночасне застосування гліцерил тринітрату та інших нітратів або інших вазодилаторів може додатково знижувати артеріальний тиск.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики, бета-блокатори, нітрати Препарат Лізопрес можна застосовувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітиками, бета-блокаторами і/або нітратами.

Протидіабетичні препарати. Відомо, що одночасне застосування інгібіторів АПФ і протидіабетичних лікарських препаратів (інсулін, пероральні гіпоглікемічні препарати) може призвести до посилення цукрознижувальної дії з ризиком розвитку гіпоглікемії. Можливість розвитку цього феномена більш імовірна протягом перших двох тижнів комбінованої терапії та у пацієнтів з порушеною функцією нирок. Можливе зниження глюкозотолерантності, тому може виникнути потреба у зміні дозування протидіабетичного лікарського засобу.

Засоби для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопурилол) Одночасне застосування інгібіторів АПФ та алопуринолу підвищує ризик ушкодження нирок і може призвести до збільшення ризику лейкопенії.

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

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

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

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

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

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

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

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

Недеполяризуючі м'язові релаксанти (наприклад, тубокурарин) Гідрохлоротіазид може посилювати дію даних лікарських препаратів.

Лікарські препарати, що спричиняють шлуночкову тахікардію типу «пірует» внаслідок ризику розвитку гіперкаліємії одночасне застосування гідрохлоротіазиду і лікарських препаратів та ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові та які можуть спричинити шлуночкову тахікардію типу «пірует», слід проводити з обережністю.

Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові та ЕКГ-обстеження, якщо гідрохлоротіазид приймати одночасно з препаратами, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові та наступних препаратів, які спричиняють поліморфну тахікардію піруетного типу (шлуночкову тахікардію), у тому числі деякі антиаритмічні засоби:

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

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

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

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

Кортикостероїди, АКТГ. Посилена втрата електролітів, особливо гіпокаліємія.

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

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

Антациди. Знижують біодоступність інгібіторів АПФ.

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

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

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

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

Вплив на результати лабораторних аналізів Через вплив на обмін кальцію тіазиди можуть впливати на результати оцінки функції паращитовидних залоз.

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.

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

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

Особливості застосування.

Артеріальна гіпотензія і порушення водно-електролітного балансу.

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

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією гіпотензивний стан, імовірноше розвивається, якщо має місце недолік рідини, наприклад, на тлі терапії діуретиками, дієти з обмеженням солі, діалізу, діареї або блювання, або якщо у пацієнта є тяжка ренін-залежна гіпертензія (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»). Симптоматична гіпотензія також спостерігається у пацієнтів із серцевою недостатністю з або без ниркової недостатності.

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

Пацієнти, які мають ризик розвитку симптоматичної гіпотензії, на початку терапії та у період корекції дози повинні перебувати під ретельним наглядом.

У таких пацієнтів через певні інтервали часу слід проводити визначення електролітів сироватки крові.

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

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

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

Стеноз аортального та мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія.

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

Порушення функції нирок.

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

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

При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу лізиноприлу слід підбирати залежно від показників кліренсу креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози») та від клінічної реакції на лікування. Для таких пацієнтів рекомендований постійний моніторинг концентрації калію та креатиніну в крові. У пацієнтів із серцевою недостатністю/артеріальна гіпотензія, що виникає після початку терапії інгібіторами АПФ, може спричинити порушення функції нирок. Повідомлялося про гостру ниркову недостатність, яка в таких випадках, як правило, оборотна.

У деяких пацієнтів з однобічним або двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки, які отримували терапію інгібіторами АПФ, спостерігалось збільшення концентрації сечовини крові і креатиніну сироватки, зазвичай оборотне після припинення терапії. Імовірність розвитку даного стану вища у пацієнтів з нирковою недостатністю. Якщо також має місце реноваскулярна гіпертензія, існує підвищений ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності. Для таких пацієнтів лікування слід розпочинати з низьких доз під ретельним медичним контролем, потрібне обережне титрування дози. Оскільки лікування діуретиками може сприяти розвитку вищеописаних ситуацій, протягом перших кількох тижнів терапії препаратом Лізопрес слід контролювати функцію нирок. У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які не мають в анамнезі захворювань нирок, при одночасному застосуванні лізиноприлу і діуретика розвивалося, як правило, слабе транзиторне збільшення концентрації сечовини крові та креатиніну сироватки крові. Якщо таке відбувається на тлі терапії препаратом Лізопрес, слід припинити прийом комбінованого препарату. Поновлення терапії можливе у зниженому дозуванні або один із компонентів препарату можна використовувати окремо.

Стан після пересадки нирки.

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

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі.

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

Анафілактичні реакції у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі.

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

Захворювання печінки, печінкова недостатність.

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

Тіазиди, у тому числі гідрохлоротіазид слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеною функцією печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки препарат може спричинити внутрішньопечінковий холестаза, а навіть мінімальні зміни водно-сольового балансу здатні спровокувати розвиток печінкової коми (див. розділ «Протипоказання»).

Хірургічні втручання/анестезія.

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

Метаболічні та ендокринні ефекти.

Відомо, що одночасне призначення інгібіторів АПФ та протидіабетичних препаратів (інсулін, пероральні гіпоглікемічні препарати) може спричинити підвищення концентрації глюкози крові, що знижує ризик розвитку гіпоглікемії. Цей феномен з більшою імовірністю розвивається протягом перших тижнів комбінованої терапії та у пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

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

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.

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

Дуже рідко повідомлялося про летальні випадки ангіоневротичного набряку внаслідок набряку гортані або набряку язика. У випадках, коли розвивається набряк язика, голосової щілини або гортані, що з великою імовірністю може спричинити обструкцію дихальних шляхів, слід негайно розпочинати відповідну невідкладну терапію. Вона може включати призначення адреналіну та/або підтримку прохідності дихальних шляхів пацієнта. Пацієнт повинен перебувати під пильним медичним наглядом до повного і стійкого зникнення симптомів. Ангіоневротичний набряк також може вражати кишечник і проявлятися гострим болем у животі, нудотою, блюванням і діареєю.

Пацієнти, у яких в анамнезі мав місце ангіоневротичний набряк, не пов'язаний з прийомом інгібіторів АПФ, можуть знаходитися у групі підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку на тлі терапії інгібіторами АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

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

Раса.

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

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

У рідкісних випадках у пацієнтів, які отримують терапію інгібіторами АПФ, розвивалися загрозливі для життя анафілактичні реакції під час аферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) сульфатом декстрану. Цих симптомів можна уникнути шляхом тимчасового припинення терапії інгібіторами АПФ перед кожним аферезом.

Десенсибілізація.

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

Гіперкаліємія.

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

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія.

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

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

Кашель.

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

Препарати літію.

Слід уникати поєднання прийому інгібіторів АПФ та препаратів літію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність.

Не слід розпочинати прийом інгібіторів АПФ у період вагітності. Доки продовження терапії інгібіторами АПФ вважається необхідним, пацієнтки, які планують вагітність, повинні бути переведені на альтернативну антигіпертензивну терапію, що включає препарати, які мають встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Якщо вагітність настала, лікування інгібіторами АПФ має бути негайно припинене і, якщо це можливо, повинна бути розпочата альтернативна терапія (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Реакції фотосенсибілізації.

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

Лабораторні показники.

Препарат може впливати на результати наступних 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 білірубину в сироватці крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат протипоказаний у період вагітності. Пацієток, які планують вагітність, слід перевести на антигіпертензивну терапію лікарськими засобами, у яких профіль безпеки для вагітних жінок є добре вивченим. При виникненні вагітності прийом інгібіторів АПФ слід припинити негайно і у разі необхідності призначити іншу антигіпертензивну терапію. При прийомі інгібіторів АПФ у II та III триместрах вагітності встановлено прояви фетотоксичної дії (порушення функції нирок, олігогідрамніон, затримка закріплення кісток черепа) у плода і неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіпокаліємія) у дитини. У випадку прийому інгібіторів АПФ у II та III триместрах вагітності рекомендується УЗД нирок та кісток черепа плода, надалі необхідно ретельно спостерігати за новонародженими з метою виявлення артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та олігурії.

При необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

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

У період лікування слід утримуватися від керування автотранспортом і виконання потенційно небезпечних видів діяльності, які вимагають концентрації уваги і підвищеної швидкості психомоторних реакцій, оскільки можливе запаморочення, особливо на початку терапії.

Ризик цього збільшується, якщо прийом препарату поєднується з прийомом алкоголю.

Спосіб застосування та дози.

Артеріальна гіпертензія

Дорослі.

Застосування комбінованого препарату з фіксованою дозою не підходить для початку терапії.

Комбінований препарат з фіксованою дозою може замінити комбінацію 10 мг або 20 мг лізиноприлу та 12,5 мг гідрохлоротіазиду у пацієнтів, чий стан було стабілізовано на тлі терапії окремими активними речовинами у тих же дозуваннях, призначуваних у вигляді окремих препаратів. Звичайна доза – 1 таблетка 1 раз на добу. Як і будь-які інші медичні препарати, які приймають 1 раз на добу, Лізопреслід приймати приблизно в один і той же час кожен день.

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

Попередня терапія діуретиками.

Після прийому першої дози препарату Лізопрес може розвинути симптоматична гіпотензія; розвиток даного стану більш імовірний у пацієнтів з виснаженням запасу рідини і/або солі у результаті попередньої терапії діуретиками. Терапію діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку терапії препаратом Лізопрес. Якщо це неможливо, слід розпочинати лікування окремими компонентами у низькій дозі (лізиноприл у дозі 5 мг).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Препарат Лізопрес не можна застосовувати у якості початкової терапії пацієнтам з нирковою недостатністю.

Пацієнтам зі слабкою або помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну > 30 і < 80 мл/хв) препарат Лізопрес можна застосовувати тільки після титрування дози окремих компонентів. У даному випадку рекомендована доза лізиноприлу, що призначається у вигляді окремого препарату, становить 5-10 мг.

Пацієнти літнього віку

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

У діапазоні дозувань від 20 мг до 80 мг ефективність лізиноприлу була однаковою у пацієнтів літнього віку (від 65 років) і молодших пацієнтів з артеріальною гіпертензією. У пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією монотерапія лізиноприлом була так само ефективна щодо зниження діастолічного артеріального тиску, як і монотерапія гідрохлоротіазидом або атенололом. Якщо у пацієнта літнього віку спостерігається зниження функції нирок, слід скорегувати початкову дозу лізиноприлу (див. «Пацієнти з нирковою недостатністю»).

Діти. Препарат протипоказаний дітям до 18 років.

Передозування.

Лізиноприл.

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

Гідрохлоротіазид.

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

Симптоми. Тахікардія, шок, слабкість, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м'язів, парестезія, виснаження, розлади свідомості, нудота, блювання, спрага, поліурія, олігурія, анурія, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини в крові (в основному ниркова недостатність). При одночасному призначенні серцевих глікозидів гіпокаліємія може посилити серцеву аритмію.

Лікування. Лікування симптоматичне і підтримуюче. Терапія препаратом повинна бути припинена і за пацієнтом повинен бути встановлений ретельний нагляд. Терапевтичні заходи залежать від характеру і тяжкості симптомів. Слід вжити заходів для запобігання всмоктування препарату і використовувати методи прискорення елімінації.

У випадку розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії пацієнта слід помістити у положення лежачи на спині з піднятими нижніми кінцівками і швидко розпочати внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. Можна розглянути можливість лікування ангіотензином II (якщо це доступно). Як і всі інгібітори АПФ, лізиноприл може бути видалений із загального кровотоку шляхом гемодіалізу. Слід уникати застосування поліакрил-нітрилової діалізної мембрани з високою гідравлічною проникністю. Слід контролювати електроліти та креатинін сироватки крові. Для лікування резистентної брадикардії показана установка кардіостимулятора. Слід проводити частий моніторинг основних показників життєдіяльності, електролітів сироватки і креатиніну сироватки крові.

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

Побічні реакції.

Побічні ефекти, зумовлені лізиноприлом та іншими інгібіторами АПФ.

З боку крові та лімфатичної системи: лімфаденопатія, анемія, агранулоцитоз, пригнічення діяльності кісткового мозку, гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія, аутоімунні захворювання.
З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпотензія (включаючи ортостатичну гіпотензію), порушення мозкового кровообігу, феномен Рейно, порушення рівноваги, інфаркт міокарда або інсульт, можливо, внаслідок вираженої артеріальної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику.

З боку психіки: зміни настрою, порушення сну, сплутаність свідомості, дезорієнтація.

З боку нервової системи: запаморочення, порушення рівноваги, парестезії, головний біль, порушення смаку, порушення нюху.

З боку органів слуху і рівноваги: вертиго.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння: кашель*, бронхоспазм, задишка, риніт, синусит, алергічний альвеоліт, еозинофільна пневмонія, інфекції верхніх дихальних шляхів.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, блювання, нудота, сухість у роті, глосит, панкреатит, ангіоневротичний набряк кишечника, абдомінальний біль, порушення травлення, зменшення апетиту, запор.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит, гепатоцелюлярна або холестатична жовтяниця, печінкова недостатність**.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: висип, гіперчутливість, ангіоневротичний набряк***, симптомокомплекс****, алопеція, кропив'янка, свербіж, псоріаз, посилене потовиділення, відчуття жару, гіперемія шкіри, тяжкі шкірні порушення (пемфігус, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, псевдолімфома шкіри).

З боку метаболізму та харчування: гіпоглікемія.

З боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини: м'язові спазми, м'язова слабкість.

З боку ендокринної системи: неадекватна секреція антидіуретичного гормону.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: олігурія/анурія, дисфункція нирок, гостра ниркова недостатність, протеїнурія.

Ускладнення загального характеру: підвищена втомлюваність, астенія, дискомфорт у грудях.

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

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

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

**Мали місце дуже рідко повідомлення про пацієнтів, у яких небажаний розвиток гепатиту призводив до печінкової недостатності. Пацієнти, у яких на тлі терапії розвинулися жовтяниця або значне збільшення активності печінкових ферментів, повинні припинити прийом препарату і пройти незалежне медичне обстеження.

Повідомлялося про поодинокі випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»). *Повідомлялося про розвиток симптомокомплексу, який може включати один або більше з таких симптомів: пропасниця, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивні антинуклеарні антитіла (АНА), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія і лейкоцитоз, висип, фотосенсибілізація та інші дерматологічні прояви.

*****Спостерігалось незначне підвищення концентрації креатиніну та сечовини сироватки крові. Ці явища зазвичай оборотні при припиненні прийому препарату. Повідомлялося про незначне зниження значень гемоглобіну і гематокриту. Повідомлялося про пригнічення кісткового мозку, що проявляється анемією та/або тромбоцитопенією. Спостерігалися гіпер- або гіпокаліємія та гіпонатріємія. Повідомлялося про поодинокі випадки підвищення активності печінкових ферментів і/або вмісту білірубину сироватки крові, але зв'язок з прийомом препарату, що містить лізиноприл та гідрохлоротіазид, не був встановлений. Повідомлялося про окремі випадки розвитку синкопе і болю в грудях, але зв'язок з прийомом препарату, що містить лізиноприл та гідрохлоротіазид, встановити не вдалося. Є повідомлення про розвиток нейропатії на тлі прийому інгібіторів АПФ.

Побічні ефекти, зумовлені гідрохлоротіазидом.

Інфекції та інвазії: сіалоденіт.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичну реакцію, шок.

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

З боку метаболізму та харчування: анорексія; гіперглікемія; глюкозурія; гіперурикемія, що може провокувати подагричні напади у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання; порушення балансу

електролітів, включаючи гіпонатріємію та гіпокаліємію; гіпомагніємія; гіперкальціємія; підвищення рівня ліпідів крові; подагра; зниження глікозотолерантності, що може зумовити маніфестацію латентного цукрового діабету; гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому.

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

З боку органів зору: ксантопсія, тимчасові порушення зору.

З боку органів слуху і рівноваги: вертиго.

З боку серцево-судинної системи: аритмія, ортостатична артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння: респіраторний дистрес-синдром, включаючи пневмоніт і набряк легенів.

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

З боку гепатобіліарної системи: жовтяниця (жовтяниця, зумовлена внутрішньопечінковим холестаазом), панкреатит, холецистит.

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

З боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини: м'язові спазми та біль.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: ниркова недостатність, дисфункція нирок та інтерстиціальний нефрит.

З боку статевих органів: статеві розлади.

Ускладнення загального характеру: виснаження.

Термін придатності. 3 роки.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці!

Упаковка. По 10 таблеток в блістері, по 3 або 5 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Луганський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 91019, м. Луганськ, вул. Кірова, 17.