

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

**Лізиноприл 10 НЛ КРКА**

**Лізиноприл 20 НЛ КРКА**

(Lisinopril 10 HL KRKA)

**(Lisinopril 20 HL KRKA)**

## **Склад:**

*діючі речовини:* 1 таблетка містить 10 мг лізиноприлу у вигляді лізиноприлу дигідратуа 12,5 мг гідрохлортіазиду або 20 мг лізиноприлу у вигляді лізиноприлу дигідратуа 12,5 мг гідрохлортіазиду;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), кальцію гідрофосфат дигідрат, крохмаль прежелатинізований, натрію кроскармелоза, магнію стеарат.

*Лізиноприл 10 НЛ КРКА:* заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172)

Лікарська форма Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту та діуретики. Код АТС С09В А03.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Лізиноприл 10 НЛ КРКА або Лізиноприл 20 НЛ КРКА показані для терапії легкої та помірної артеріальної гіпертензії у пацієнтів, стан яких був стабілізований у результаті застосування лізиноприлу та гідрохлортіазиду окремо у таких самих пропорціях.

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до будь-якого інгредієнта препарату або до будь-якого сульфаніламідного препарату
- Анурія.
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк

- Дитячий вік.
- Гемодинамічно значущий аортальний або мітральний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія з обструкцією шляхів відтоку.
- Пацієнти з нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда, кардіогенний шок.
- Стеноз ниркової артерії (білатеральний або однобічний).
- Первинний гіперальдостеронізм.
- Гіпокаліємія.
- Період годування груддю.
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (диврозділ «Застосування при вагітності або годуванні груддю»).

### ***Спосіб застосування та дози.***

#### Есенціальна гіпертензія

Звичайна доза Лізиноприл 10 НЛ КРКА або Лізиноприл 20 НЛ КРКА становить 1 таблетку, яка приймається 1 раз на добу. Якщо бажаного терапевтичного ефекту неможливо досягти при цьому дозуванні протягом 2-4 тижнів, дозу можна збільшити до 2 таблеток Лізиноприлу 10 НЛ КРКА у випадку прийому препарату Лізиноприл 10 НЛ КРКА або 2 таблеток Лізиноприлу 20 НЛ КРКА у випадку прийому препарату Лізиноприлу 20 НЛ КРКА, які приймаються 1 раз на добу.

#### Пацієнти, які приймають діуретики

Симптоматична гіпотензія може виникати після початку прийому Лізиноприлу 10 НЛ КРКА або Лізиноприлу 20 НЛ КРКА; це ймовірніше у пацієнтів із дегідратацією та/чи порушеним сольовим балансом у результаті попереднього прийому діуретиків. Прийом діуретика слід припинити за 2-3 дні до початку терапії Лізиноприлом 10 НЛ КРКА або Лізиноприлом 20 НЛ КРКА. Якщо це неможливо, лікування необхідно розпочинати тільки з лізиноприлу в дозі 2,5 мг. Для цього слід застосовувати інший препарат лізиноприлу з можливістю даного дозування.

Максимальна добова доза лізиноприлу становить 80 мг.

#### Коригування дози при порушенні функції нирок

Тіазиди не можуть застосовуватись як діуретики пацієнтам з порушенням функції нирок та є неефективними при значеннях кліренсу креатиніну 30 мл/хв або нижче (помірна або тяжка ниркова недостатність).

Пацієнтам із кліренсом креатиніну >30 та <80 мл/хв можна застосовувати Лізиноприл 10 НЛ КРКА або Лізиноприл 20 НЛ КРКА, але тільки після титрування окремих компонентів.

Пацієнтам літнього віку не потрібно жодного коригування дози.

### ***Побічні реакції.***

- Дуже часто (□1/10).
- Часто (□1/100 - <1/10).
- Нечасто (□1/1000 - <1/100).
- Рідко (□1/10000 - <1/1000).
- Дуже рідко (<1/10000), частота невідома.

У межах кожної групи за частотою побічні реакції представлені в порядку зменшення тяжкості. Найчастішими зафіксованими побічними реакціями були кашель, запаморочення, артеріальна гіпотензія та головний біль, які можуть траплятися у 1-10 % пацієнтів.

#### Лізиноприл

	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко
--	-------	---------	-------	------------

З боку системи крові та лімфатичної системи			Зниження гемоглобіну, зниження гематокриту	Пригнічення діяльності кісткового мозку, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання Гіпоглікемія
З боку метаболізму та травлення				
Психічні порушення		Зміни настрою, симптоми депресії	Сплутаність свідомості	
З боку нервової системи	Запаморочення, головний біль, втрата свідомості	Парестезія, вертиго, порушення смаку, порушення сну		
З боку серцево-судинної системи	Ортостатичні ефекти (включаючи ортостатичну гіпотензію)	Інфаркт міокарда або інсульт, що можуть бути вторинними відносно надмірної гіпотензії у пацієнтів високого ризику, відчуття серцебиття, тахікардія, синдром Рейно	Відчуття серцебиття, дискомфорт у груднині	
З боку дихальної системи, грудної клітки та органів середостіння	Кашель, біль у грудях	Риніт		Бронхоспазм, синусит, алергічний альвеоліт, еозинофільна пневмонія
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея, блювання	Нудота, абдомінальний біль та порушення травлення	Сухість у роті	Панкреатит, ангіоневротичний набряк кишечника
З боку гепато-біліарної системи*		Підвищення рівнів печінкових ферментів та білірубіну		Гепатит гепатоцелюлярний або холестатичний, жовтяниця та печінкова недостатність

<i>З боку шкіри та підшкірних тканин**</i>	Висипання	Свербіж	Підвищена чутливість / ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини і /або гортані, кропив'янка, алопеція, псоріаз	Підвищена пітливість, пухирчатка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, шкірна лімфоцитоза Олігурія/анурія
<i>З боку нирок та сечовивідних шляхів</i>	Порушення функції нирок		Уремія, гостра ниркова недостатність, протеїнурія	
<i>З боку статеві системи та молочних залоз</i>		Імпотенція	Гінекомастія	
<i>Загальні порушення та порушення введення</i>		Втома, астенія		
<i>За дослідженнями</i>		Збільшення сечовини в крові, підвищення креатиніну сироватки, гіперкаліємія	Гіпонатріємія	

\* Дуже рідко були повідомлення, що у деяких хворих така небажана реакція як гепатит прогресувала до печінкової недостатності. Пацієнти, що одержують комбінацію лізіноприлу і гідрохлортіазиду та у яких розвивається жовтяниця або є ознаки підвищення печінкових ферментів, повинні припинити застосування комбінації лізіноприлу і гідрохлортіазиду та продовжити перебування під медичним наглядом.

\*\* Повідомлялося про комплекс симптомів, що може включати одну або декілька з наступних ознак: гарячку, васкуліт, міалгію, артралгію/артрити; позитивний результат аналізу на антинуклеарний фактор (АНА), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілію і лейкоцитоз, висипання, фотосенсибілізацію або інші шкірні прояви.

Гідрохлортіазид (частота невідома)

<i>Інфекції та інвазії</i>	Сіалденіт
<i>З боку системи крові та лімфатичної системи</i>	Лейкопенія, нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія, пригнічення діяльності кісткового мозку
<i>З боку метаболізму та травлення</i>	Анорексія, гіперклікемія, глюкозурія, гіперурикемія, дисбаланс електролітів (включаючи гіпонатріємію та гіпокаліємію), підвищення холестеролу та тригліцеридів, подагра
<i>Психічні порушення</i>	Неспокій, депресія, розлади сну
<i>З боку нервової системи</i>	Втрата апетиту, парестезія, запаморочення
<i>З боку органів зору</i>	Ксантопсія, тимчасове затуманення зору
<i>З боку органів слуху</i>	Вертиго
<i>З боку серцево-судинної системи</i>	Постуральна гіпотензія, некротичний ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт)
<i>З боку дихальної системи, грудної клітки та органів середостіння</i>	Дихальна недостатність (включаючи пневмоніт та набряк легенів)

<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	Подразнення шлунка, діарея, запор, панкреатит
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>	Жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична жовтяниця)
<i>З боку шкіри та підшкірних тканин</i>	Реакції фоточутливості, висипання, шкірні вовчакоподібні реакції, реактивація шкірного вовчака, кропив'янка, анафілактичні реакції, токсичний епідермальний некроліз
<i>З боку нирок та сечовивідних шляхів</i>	Порушення функції нирок, інтерстиціальний нефрит
<i>Загальні порушення та порушення введення</i>	Гарячка, слабкість

### ***Передозування.***

#### *Симптоми*

#### *Лізиноприл*

Симптомами передозування інгібіторами АПФ є артеріальна гіпотензія, циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, брадикардія, запаморочення, неспокій, кашель.

#### *Гідрохлортіазид*

Найчастішими проявами та симптомами, що спостерігались, є такі, що були спричинені зменшенням електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія) та зневодненням внаслідок надмірного діурезу. При застосуванні дигіталісу гіпокаліємія може викликати загострення серцевих аритмій, тахікардію, артеріальну гіпотензію, шок.

#### *Лікування.*

При виникненні симптоматичної гіпотензії призначають симптоматичну терапію та контроль життєвих показників. Пацієнта необхідно покласти у горизонтальне положення та підняти йому ноги. У разі потреби рекомендоване заміщення втрати рідини за допомогою внутрішньовенного введення фізіологічного розчину. Постійно треба контролювати важливі показники життєдіяльності, артеріальний тиск, концентрацію електролітів та креатиніну в крові з коректуванням у разі потреби. Лізиноприл може бути виведений із системного кровообігу за допомогою гемодіалізу. Терапія Лізиноприлом 10 НЛ КРКА або Лізиноприлом 20 НЛ КРКА повинна бути припинена, за пацієнтом встановлене ретельне медичне спостереження з контролем функції нирок.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### *Вагітність*

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і, якщо необхідно, – замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

#### *Період годування груддю*

Оскільки немає жодної інформації про застосування Лізиноприлу 10 НЛ КРКА або Лізиноприлу 20 НЛ КРКА протягом періоду годування груддю, прийом цих препаратів протипоказано. Протягом цього періоду перевага надається альтернативним препаратам із кращим встановленим профілем безпеки, особливо при вигодовуванні новонароджених та недоношених немовлят.

### ***Діти.***

Препарат не застосовують у педіатричній практиці.

### **Особливості застосування.**

#### *Гіпотензія та електролітний/рідинний дисбаланс*

Як і при застосуванні інших гіпотензивних препаратів, у деяких пацієнтів може виникнути симптоматична гіпотензія. Вона рідко зустрічається у пацієнтів із неускладненою артеріальною гіпертензією, але ймовірніша у пацієнтів із рідинним дисбалансом або електролітним дисбалансом, наприклад дегідратацією, гіпонатріємією, гіпохлоремічним алкалозом, гіпомагnezемією або гіпокаліємією, що можуть бути викликані терапією діуретиками, застосуванням дієти з обмеженням солі, проведенням діалізу, інтеркурентною діареєю або блюванням. У таких пацієнтів необхідно через відповідні інтервали періодично проводити аналіз рівня електролітів у крові.

Слід приділяти особливу увагу при застосуванні препаратів пацієнтам з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярною хворобою, у яких надмірне падіння артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

При появі артеріальної гіпотензії пацієнта слід перевести в горизонтальне положення і при необхідності внутрішньовенно ввести фізіологічний розчин. Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого застосування препарату. Після нормалізації артеріального тиску внаслідок збільшення об'єму крові можливе відновлення терапії з меншим дозуванням або застосування відповідних окремих компонентів препарату.

#### *Стеноз аортального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія*

Як і всі судинорозширювальні засоби, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту необхідно застосовувати обережно при лікуванні пацієнтів з обструкцією шляху відтоку лівого шлуночка

#### *Порушення функції нирок*

Тіазиди не можна застосовувати як діуретики пацієнтам із порушенням функції нирок. Тіазиди є неефективними при значеннях кліренсу креатиніну 30 мл/хв або нижче (помірна або тяжка ниркова недостатність).

Лізиноприл 10 НЛ КРКА або Лізиноприл 20 НЛ КРКА не слід приймати пацієнтам із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 80 мл/хв), доки результати титрування окремих компонентів не вкажуть на можливість застосування доз, що містяться в комбінованій таблетці.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без очевидних ознак вже існуючої хвороби нирок розвивається зазвичай незначне та тимчасове збільшення сечовини крові і рівня креатиніну в сироватці, якщо лізиноприл приймається паралельно з діуретиками. Якщо це виникає під час терапії Лізиноприлом 10 НЛ КРКА або Лізиноприлом 20 НЛ КРКА, слід припинити комбінований прийом. Можливе відновлення терапії при меншому дозуванні або застосування відповідних окремих компонентів препарату.

У деяких пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом ниркової артерії однієї нирки під час лікування інгібіторами АПФ спостерігалось збільшення рівня сечовини крові і креатиніну в сироватці, що звичайно було зворотним після припинення терапії.

#### *Захворювання печінки*

Тіазиди слід обережно застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки при незначних відхиленнях рідинного та електролітного балансу може виникнути печінкова кома.

#### *Метаболічні та ендокринні ефекти*

Терапія тіазидами може вплинути на переносимість глюкози. Може виникнути потреба в коригуванні дози антидіабетичних препаратів, включаючи інсулін.

Тіазиди можуть зменшити виведення кальцію з сечею і викликати тимчасове та незначне підвищення рівня кальцію в сироватці крові. Помітна гіперкальціємія може бути доказом прихованого гіперпаратиреозу.

Перед проведенням аналізів функції парашитовидної залози слід припинити прийом тіазидів.

Збільшення рівня холестерину та тригліцериду може бути пов'язане з терапією тіазидними діуретиками.

Терапія тіазидами може викликати гіперурикемію та/або подагру у деяких пацієнтів. Однак лізиноприл може збільшити рівень сечової кислоти в сечі і таким чином зменшити гіперурикемічний ефект гідрохлортіазиду.

### *Підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк*

У пацієнтів, яких лікували інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту, включаючи лізиноприл, рідко з'являвся ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані. У такому випадку застосування Лізиноприлу 10 НЛ КРКА або Лізиноприлу 20 НЛ КРКА необхідно негайно припинити і встановити ретельне спостереження до повного зникнення симптомів перед тим, як виписати пацієнта. У випадках набряку обличчя та губ стан може поліпшитися без лікування, але застосування антигістамінів може бути корисним для полегшення симптомів.

Ангіоневротичний набряк гортані може бути летальним. У випадках набряку язика, голосової щілини або гортані, який може викликати обструкцію дихальних шляхів, необхідне негайне застосування невідкладної терапії (яка може включати підшкірне введення розчину епінефрину (адреналіну) 1:1000 (0,3-0,5 мл) та/або заходи щодо забезпечення вільної прохідності дихальних шляхів).

Інгібітори АПФ частіше викликають ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас.

Пацієнти з наявністю в анамнезі ангіоневротичного набряку, не пов'язаного із застосуванням інгібіторів АПФ, мають підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібіторів АПФ. У пацієнтів, які приймають тіазиди, реакції підвищеної чутливості можуть виникати з наявністю або з відсутністю в анамнезі алергії або бронхіальної астми. При застосуванні тіазидів повідомлялося про загострення або активацію системного червоного вовчака.

### *Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізації з отрутою перетинчастокрилих*

У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час процедури десенсибілізації з отрутою перетинчастокрилих (наприклад, до осиної або бджолоїної отрути), рідко спостерігались анафілактоїдні реакції, що становили загрозу для життя. Цим реакціям запобігали шляхом тимчасового припинення застосування інгібіторів АПФ перед кожною процедурою десенсибілізації.

### *Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі*

Застосування Лізиноприлу 10 НЛ КРКА або Лізиноприлу 20 НЛ КРКА не показано пацієнтам, яким потрібен діаліз внаслідок ниркової недостатності. Часто у пацієнтів, яким проводився діаліз з використанням мембран із високою проникністю (наприклад AN 69) і супутнім лікуванням інгібіторами АПФ, спостерігались анафілактоїдні реакції. Для таких пацієнтів необхідно розглядати можливість застосування інших типів діалітичних мембран або іншого класу антигіпертензивних засобів.

### *Кашель*

При застосуванні інгібіторів АПФ повідомлялося про кашель. Цей кашель є непродуктивним, стійким і зникає після припинення терапії. Кашель, спричинений інгібіторами АПФ, має розглядатися як частина диференційованого діагностування кашлю.

### *Хірургічне втручання/анестезія*

У пацієнтів після хірургічних операцій та у тих, які отримують гіпотензивні засоби під час анестезії, лізиноприл може блокувати формування ангіотензину II внаслідок компенсаторного вивільнення реніну. При виникненні гіпотензії, що вважається наслідком цього механізму, можна застосувати лікування шляхом підвищення об'єму циркулюючої крові.

### *Застосування пацієнтам літнього віку*

Лізиноприл є однаково ефективним серед пацієнтів літнього віку (65 років або старших) та серед молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Монотерапія лізиноприлом була такою ж ефективною для зниження діастолічного артеріального тиску, як і монотерапія гідрохлортіазидом або атенололом. Під час клінічних досліджень вік не впливав на переносимість лізиноприлу.

У ході клінічних досліджень ефективність і переносимість лізиноприлу та гідрохлортіазиду, які вводилися паралельно, були подібними як у пацієнтів літнього віку, так і у молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

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

Лізиноприл 10 НЛ КРКА або Лізиноприл 20 НЛ КРКА може несприятливо вплинути на здатність керувати автомобілем і виконувати роботи, пов'язані з підвищеним ризиком травматизму, особливо на початку лікування, тому треба в індивідуальному порядку визначити таку дозу й режим прийому препарату, які не загрожують безпеці хворого при зазначених видах діяльності.

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

#### ***Рівень калію в сироватці***

Ефект втрати калію, викликаний тiazидними діуретиками, як правило, послаблюється завдяки калійзберігаючому ефекту лізиноприлу. Прийом добавок із калієм, калійзберігаючих препаратів або солей, що містять калій, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок, може призвести до значного збільшення рівня калію в сироватці. Якщо супутній прийом Лізиноприлу 10 НЛ КРКА або Лізиноприлу 20 НЛ КРКА та будь-якого з цих засобів вважається доцільним, їх слід застосовувати обережно та часто контролювати рівень калію в сироватці.

#### ***Пероральні протидіабетичні засоби***

Епідеміологічні дослідження показують, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та протидіабетичних лікарських засобів (інсуліни, пероральні гіпоглікемічні засоби) може підвищити ефект зниження глюкози у крові з ризиком гіпоглікемії. Цей симптом частіше виникав протягом перших тижнів комбінованого лікування та у хворих із нирковою недостатністю.

#### ***Літій***

Літій, як правило, не слід призначати разом із діуретиками або інгібіторами АПФ. Діуретичні препарати та інгібітори АПФ знижують нирковий кліренс літію та спричиняють високий ризик появи токсичності літію. Необхідно читати інструкцію із застосування препаратів літію перед застосуванням таких препаратів.

#### ***Інші препарати***

Індометацин може зменшити антигіпертензивний ефект супутнього прийому Лізиноприлу 10 НЛ КРКА або Лізиноприлу 20 НЛ КРКА. У деяких пацієнтів з порушенням функції нирок, які приймають нестероїдні протизапальні препарати, супутній прийом інгібіторів АПФ може призвести до подальшого погіршення функції нирок. Такі ефекти, як правило, є зворотними. Антигіпертензивний ефект Лізиноприлу 10 НЛ КРКА або Лізиноприлу 20 НЛ КРКА може бути посилений при супутньому прийомі інших препаратів, що можуть спричинити виникнення ортостатичної гіпотензії.

#### ***Недеполяризуючі міорелаксанти***

Тіазиди можуть підвищити чутливість до тубокурарину.

#### ***Інші діуретики***

Терапію діуретиками слід припинити за 2-3 дні перед початком терапії Лізиноприлом 10 НЛ КРКА або Лізиноприлом 20 НЛ КРКА. Якщо це неможливо, лікування необхідно починати із застосування лише лізиноприлу.

#### ***Інші антигіпертензивні препарати***

Супутнє застосування цих препаратів може підвищити гіпотензивну дію Лізиноприлу 10 НЛ КРКА або Лізиноприлу 20 НЛ КРКА. Супутнє застосування гліцерилтринітрату та інших нітратів або інших вазодилататорів може додатково знизити артеріальний тиск.

#### ***Алопуринол, цитостатичні або імунодепресивні препарати, системні кортикостероїди або прокаїнамід***

Супутнє застосування з інгібіторами АПФ може призвести до підвищеного ризику лейкопенії.

#### ***Серцеві глікозиди***

Існує підвищений ризик токсичності, спричиненої застосуванням препаратів дигіталісу та тіазидів, що може викликати гіпокаліємію.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.



Лізиноприл 10 НЛ КРКА та Лізиноприл 20 НЛ КРКА – це комбіновані препарати з фіксованим дозуванням, які містять лізиноприл, інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та гідрохлортіазид, тіазидний діуретик. Обидва компоненти мають доповнюючий механізм дії та додатковий гіпотензивний ефект.

Лізиноприл – це інгібітор пептидил-дипептидази. Він пригнічує ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), який є каталізатором перетворення ангіотензину I в судинозвужувальний пептид, ангіотензин II. Ангіотензин II також стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз. Пригнічення АПФ призводить до зниження концентрацій ангіотензину II, що призводить до зменшення судинозвужувальної активності та секреції альдостерону. Зменшення останньої може призвести до підвищення концентрації калію в сироватці. Лізиноприл знижує артеріальний тиск, перш за все, завдяки пригніченню ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Разом з цим, лізиноприл є антигіпертензивним засобом навіть у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з низьким реніном. АПФ є ідентичним до кінінази II, ферменту, який сприяє розпаду брадикініну. Залишається невизначеним, чи є важливими підвищені рівні брадикініну, сильного судинорозширювального пептиду, в терапевтичних ефектах лізиноприлу.

Гідрохлортіазид – це діуретичний препарат. Він впливає на механізм реабсорбції електролітів дистальними каналцями нирок і підвищує виведення натрію та хлориду приблизно в еквівалентних кількостях. Натрійурез може супроводжуватися деякою втратою калію та бікарбонату. Механізм гіпотензивного ефекту тіазидів є невідомим. Тіазиди зазвичай не впливають на нормальний артеріальний тиск. У комбінації з іншими гіпотензивними препаратами може відбуватися додаткове зниження артеріального тиску.

#### *Фармакокінетика.*

Немає ніякої клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії між лізиноприлом та гідрохлортіазидом. Комбінована таблетка є біоеквівалентною до супутнього прийому окремих компонентів.

#### Лізиноприл

Після перорального застосування лізиноприлу максимальна концентрація в сироватці виникає приблизно протягом 7 годин. Середня ступінь абсорбції лізиноприлу становить приблизно 25 % зі значущою відносною варіабельністю (6-60 %).

Прийом їжі не впливає на абсорбцію лізиноприлу.

Лізиноприл не зв'язується з іншими білками сироватки.

Лізиноприл погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр

Лізиноприл не зазнає метаболізму, виводиться повністю у незміненому вигляді із сечею. Після багаторазового прийому лізиноприл мав ефективний період напіввиведення 12,6 години. Зниження концентрацій у сироватці має пролонговану кінцеву фазу, яка не впливає на акумуляцію препарату. Ця кінцева фаза, можливо, становить насичене зв'язування з АПФ та не є пропорційно залежною від дози. Порушення функції нирок зменшує виведення лізиноприлу нирками, але таке зменшення стає клінічно важливим, тільки коли швидкість клубочкової фільтрації є нижчою 30 мл/хв.

Пацієнти літнього віку мають вищі рівні концентрації в крові та вищі значення площі під кривою "концентрація в плазмі-час", ніж молоді пацієнти. Лізиноприл можна вивести за допомогою діалізу.

#### Гідрохлортіазид

Коли рівні гідрохлортіазиду в плазмі спостерігалися щонайменше протягом 24 годин, період напіввиведення з плазми мав діапазон 5,6-14,8 години.

Гідрохлортіазид проникає крізь плацентарний бар'єр та не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Щонайменше 61 % дози виводиться у незмінному вигляді протягом 24 годин. Після перорального застосування гідрохлортіазиду форсований діурез розпочинається протягом 2 годин, досягає піку приблизно через 4 години та триває 6-12 годин.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** Лізиноприл 10 НЛ КРКА – круглі, двоопуклі таблетки персикового кольору, з маркуванням "LN";

Лізиноприл 20 НЛ КРКА – круглі, двоопуклі таблетки білого кольору з насічкою з одного боку, з маркуванням “LH”.

Насічка не призначена для поділу таблетки

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 14 таблеток у блістері, по 1, 2 або 4 блістери у картонній коробці;  
по 10 таблеток у блістері, по 2, 3 або 6 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

*Виробник відповідальний за випуск серії:*

КРКА, д.д., Ново место, Словенія.

*Виробник відповідальний за виробництво «in bulk», первинну та вторинну упаковку, контроль та випуск серії:*

КРКА Фарма, д.о.о., ДПЦ Ястребарско, Цветковичи бб, Хорватія.

**Місцезнаходження.**

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.

Цветковичи бб, 10450 Ястребарско, Хорватія.