

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛІЗОРЕТИК™ – 10, ЛІЗОРЕТИК™ – 20
(LISORETIC™ – 10, LISORETIC™ –20)

Склад:

діючі речовини: lisinoprilhydrochlorothiazide

1 таблетка (Лізоретик™ – 10) містить: лізиноприлу дигідрату у перерахуванні на лізиноприл 10 мг та гідрохлортіазиду 12,5 мг;

1 таблетка (Лізоретик™ – 20) містить: лізиноприлу дигідрату у перерахуванні на лізиноприл 20 мг та гідрохлортіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат, заліза оксид червоний (Е 172) та жовтий (Е 172) (Лізоретик™ – 10).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки світло-рожевого кольору, з рискою з одного боку. Допускаються вкраплення темного кольору (Лізоретик™ – 10); білого або майже білого кольору круглі двоопуклі таблетки (Лізоретик™ – 20).

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і діуретики.

Код АТХ С09В А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лізоретик[□] є комбінованим препаратом з фіксованою дозою лізиноприлу, інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і гідрохлоротіазиду, тiazидного діуретика. Обидва компоненти проявляють взаємодоповнюючий та адитивний антигіпертензивний ефект.

Лізиноприл є інгібітором пептидил-дипептидази. Він пригнічує АПФ, який каталізує перетворення ангіотензину I у вазоконстрикторний пептид – ангіотензин II. Ангіотензин II також стимулює секрецію альдостерону у корі надниркових залоз. Пригнічення АПФ спричиняє зменшення концентрації ангіотензину II, що призводить до зниження вазопресорної активності і зменшення секреції альдостерону. Подальше зниження може призвести до підвищення вмісту калію у сироватці крові.

Незважаючи на те, що механізмом, за допомогою якого лізиноприл знижує артеріальний тиск, вважається первинна супресія ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, лізиноприл знижує артеріальний тиск навіть у пацієнтів із низькореніною гіпертензією. АПФ ідентичний кініназі II, ферменту, який руйнує брадикінін. Ще належить з'ясувати, чи відіграють підвищені рівні брадикініну, потужного вазодилататорного пептиду, якусь роль у терапевтичній дії лізиноприлу.

Гідрохлоротіазид є діуретиком та антигіпертензивною речовиною. Він впливає на механізм реабсорбції електролітів у дистальному тубулярному відділі нирок і збільшує екскрецію натрію та хлориду приблизно однаково. Натрійурез може супроводжуватися деякою втратою калію та бікарбонатів. Механізм антигіпертензивної дії тiazидів невідомий. Тiazиди зазвичай не впливають на нормальний артеріальний тиск.

Фармакокінетика.

Одочасний прийом лізиноприлу і гідрохлоротіазиду проявляє слабкий або не проявляє ніякого впливу на біодоступність обох компонентів. Не було жодних клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій між двома компонентами при їх прийомі в одній таблетці.

Лізиноприл.

Абсорбція Після перорального прийому лізиноприлу пік концентрації у плазмі досягається протягом приблизно 7 годин. На підставі даних про виведення з сечею середня величина абсорбції лізиноприлу у діапазоні вивчених доз (5-80 мг) становить приблизно 25 % з між індивідуальною варіацією в 6-60 %. Абсолютна біодоступність знижується приблизно на 16 % у пацієнтів із серцевою недостатністю. Абсорбція лізиноприлу не залежить від прийому їжі.

Розподіл Імовірно, лізиноприл не зв'язується з білками сироватки крові, окрім циркулюючого ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

Відомо, що лізиноприл погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Елімінація Лізиноприл не піддається метаболізму і виводиться нирками повністю у незміненому вигляді.

При багаторазовому застосуванні лізиноприл має ефективний напівперіод акумуляції 12,6 години. Кліренс лізиноприлу у здорових добровольців становить приблизно 50 мл/хв. Зменшення концентрації у сироватці крові свідчить про пролонговану термінальну фазу, яка не є наслідком кумуляції препарату. Ця термінальна фаза, можливо, свідчить про насичення зв'язування з АПФ і не пропорційна до дози.

Серцева недостатність. Пацієнти із серцевою недостатністю схильні до більшого впливу лізиноприлу порівняно зі здоровими добровольцями (збільшення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) у середньому на 125 %), але на підставі даних про виведення лізиноприлу з сечею з'ясувалося, що має місце знижена приблизно на 16 % абсорбція порівняно зі здоровими добровольцями.

Пацієнти літнього віку Пацієнти літнього віку мають більш високі значення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) у плазмі (збільшені приблизно на 60 %) порівняно з молодшими добровольцями.

Ниркова недостатність Порушення функції нирок знижує елімінацію лізиноприлу, який виводиться нирками, але це зниження стає клінічно значущим тільки в тому випадку, якщо швидкість гломерулярної фільтрації нижча за 30 мл/хв. При легкій та середнього ступеня тяжкості ниркової недостатності (кліренс креатиніну від > 30 мл/хв до < 80 мл/хв) середня AUC була збільшена тільки на 13 %, у той час як при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну від > 30 мл/хв до < 80 мл/хв) середня AUC була збільшена в 4,5 рази.

Лізиноприл можна вивести з організму шляхом діалізу. Протягом 4 годин гемодіалізу концентрації лізиноприлу у плазмі зменшилися в середньому на 60 %, кліренс на діалізі був між 40 і 55 мл/хв.

Порушення функції печінки Порушення функції печінки у пацієнтів з цирозом призводило до зменшення абсорбції лізиноприлу (близько 30 % при визначенні за виведенням із сечею), але посиленню його ефекту (приблизно 50 %) порівняно зі здоровими добровольцями внаслідок зменшення кліренсу.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. У людини близько 70 % перорально прийнятої терапевтичної дози всмоктується в основному у дванадцятипалій кишці і верхніх відділах тонкої кишки. Прийом їжі не впливає на всмоктування, і пікова концентрація досягається протягом 2-4 годин після прийому. Повідомляється, що об'єм розподілу становить від 0,8 до 3 л/кг. Гідрохлоротіазид не метаболізується, але швидко виводиться нирками. Принаймні 61 % дози виводиться у незміненому вигляді протягом 24 годин. Період напіввиведення становить від 8 до 12 годин, і 95 % абсорбованого гідрохлоротіазиду виводиться нирками. Після перорального прийому гідрохлоротіазиду діурез починається через 2 години, пік настає приблизно через 4 години і триває 6-12 годин. Гідрохлоротіазид проникає через плаценту, але не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

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.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до лізиноприлу та до інших інгібіторів АПФ, до гідрохлоротіазиду і похідних сульфонамідів або до інших компонентів препарату.
- Ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ.
- Спадковий або ідіоматичний ангіоневротичний набряк.
- Гемодинамічно значущий стеноз аортального або мітрального клапана, або гіпертрофічна кардіоміопатія.
- Тяжка ниркова недостатність або термінальна стадія захворювання.

- Тяжке захворювання печінки.
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Загострення подагри.
- Анурія.
- Гіперурикемія.
- Гіперальдостеронізм.
- Стеноз ниркової артерії (білатеральний або односторонній).
- 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Після першої дози препарату Лізоретик[®] може розвинутися симптоматична гіпотензія; розвиток даного стану більш імовірний у пацієнтів з виснаженням рідини та/або солі у результаті попередньої терапії діуретиками. Терапія діуретиками повинна бути припинена до початку терапії препаратом Лізоретик[®] (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 Лізоретик[®] будь-якої з цих речовин є необхідним, вони повинні використовуватися 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 мінучий. 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 нестероїдних протизапальних засобів може зменшити діуретичний, натрійуретичний та антигіпертензивний ефект діуретиків.

Повідомляється про підвищення рівня калію в сироватці крові, 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 Лізоретик[®] 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 Лізоретик[®] можна застосовувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітиками, бета-блокаторами та/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 глікозотолерантності, тому може виникнути потреба у зміні дозування протидіабетичного лікарського засобу.

Антиподагричні засоби (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.

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

Амфотерицин В (парентерально), карбенексолон, кортикостероїди, кортикотропін (АКТГ) або стимулюючі 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 колестипол. Можуть знижувати або погіршувати абсорбцію гідрохлоротіазиду, тому препарат Лізоретик[®] слід приймати принаймі 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 зменшення 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 розвинути артеріальна гіпотензія.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією гіпотензивний стан більш імовірно розвивається, якщо має місце зниження об'єму циркулюючої 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 більш імовірно 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 рівня електролітів в сироватці крові.

Особливу увагу слід приділяти терапії пацієнтів з ішемічною хворобою серця або 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, почати 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-сольового балансу (наприклад, гіповолемію, гіпонатріємію, гіпохлоремічний алкалоз, гіпомагніємію чи гіпокаліємію), що можуть розвиватися у випадку одночасної діареї чи блювання. У теплу пору року у пацієнтів з набряками може виникати гіпонатріємія за рахунок розрідження крові. По 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 Лізоретик[®] протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення функції нирок.

Тіазиди не слід застосовувати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, вони неефективні при рівні кліренсу креатиніну 30 мл/хв або нижче (тобто тяжка ниркова недостатність).

Препарат Лізоретик[®] 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 однією або двома 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. У таких пацієнтів лікування слід починати з низьких доз під ретельним медичним контролем, потрібне обережне титрування дози. Оскільки лікування діуретиками може сприяти розвитку вищеприказаних ситуацій, протягом перших кількох тижнів терапії препаратом Лізоретик[®] 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 Лізоретик[®], слід припинити прийом комбінованого препарату. Поновлення терапії можливе у зниженому дозуванні або одним із компонентів препарату окремо.

Стан після пересадки нирки.

Оскільки даних про застосування лізиноприлу пацієнтам після пересадки нирки немає, застосування препарату Лізоретик[®] даній групі пацієнтів не рекомендується.

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі.

Застосування препарату Лізоретик[®] 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. Для 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 та (іноді) летального наслідку. Механізм цього синдрому неясний.

Пацієнти, у яких на тлі прийому препарату Лізоретик[®] розвинулася жовтяниця або спостерігається виражене підвищення печінкових ферментів, повинні припинити прийом препарату Лізоретик[®] та перебувати під відповідним медичним наглядом.

Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеною функцією печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки препарат може спричинити внутрішньо печінковий 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 та/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 тих випадках, коли має місце тільки набряк язика без розвитку порушення дихання, може знадобитися тривале спостереження 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 тіазидами, 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 ангіоневротичного набряку на тлі застосування інгібіторів АПФ вища у пацієнтів негроїдної раси, порівняно з пацієнтами інших рас. Як і у випадку з іншими інгібіторами АПФ, лізиноприл може менш ефективно знижувати артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси, порівняно з пацієнтами інших рас, що, можливо, є наслідком більшої частоти низькоренінової 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 загрозові 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 по розвитку гіперкаліємії включала пацієнтів, які страждають нирковою недостатністю, цукровим діабетом і тих, хто використовує одночасно калійзберігаючі діуретики, харчові добавки з калієм чи замітники солі, які містять калій, та тих пацієнтів, які приймають інші лікарські засоби, здатні спричинити 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 вирішуються при припиненні прийому інгібіторів АПФ.

У пацієнтів з колагенозом судин, які отримують терапію імунодепресантами, лікування алопуринолом або прокаїнамідом, або 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, пацієнок, які планують вагітність, слід перевести на альтернативну антигіпертензивну терапію, що включає препарати, які мають встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Якщо вагітність настала, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і, якщо це можливо, слід розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Реакції фотосенсибілізації.

Під час лікування ті азидними 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 чи 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 парашитовидних залоз) та підвищувати концентрацію вільного білірубину в сироватці крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Внаслідок розвитку побічних реакцій, особливо на початку терапії, препарат Лізоретик[®] може слабо або помірно впливати на швидкість реакції (див. розділ «Побічні реакції»), тому слід утриматися від керування автотранспортом та/або роботи з іншими механізмами. Ризик цього збільшується, якщо прийом препарату Лізоретик[®] поєднується з прийомом алкоголю.

Спосіб застосування та дози.

Артеріальна гіпертензія

Дорослі.

Комбінований препарат з фіксованою дозою не слід застосовувати 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, Лізоретик[®] слід 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 Лізоретик[®] може розвинутися симптоматична гіпотензія; розвиток даного стану більш імовірний у пацієнтів з виснаженням запасу рідини та/або солі у результаті попередньої терапії діуретиками. Терапію діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку терапії препаратом Лізоретик[®]. Якщо це неможливо, слід розпочинати лікування окремими компонентами у низькій дозі (лізиноприл у дозі 5 мг).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Препарат Лізоретик[®] 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 Лізоретик[®] 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 у відношенні 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 Лізоретик[®] не призначений для застосування дітям.

Безпека та ефективність застосування дітям та підліткам не встановлені.

Передозування.

Ніякої особливої інформації про лікування передозування лізиноприлом/ гідрохлоротіазидом немає.

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; 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 Лізоретик[®] повинна бути припинена і за пацієнтом слід встановити ретельний нагляд. Терапевтичні заходи залежать від характеру і тяжкості симптомів. Слід вжити заходів для запобігання всмоктування 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 (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Слід уникати застосування поліакрилнітрилової діалізної мембрани з високою гідравлічною проникністю. Слід контролювати рівні електролітів та креатиніну сироватки крові. Для лікування резистентної брадикардії показана установка кардіостимулятора. Слід проводити частий моніторинг основних показників життєдіяльності, рівня 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.

На тлі прийому окремих компонентів повідомлялося про побічні реакції, які потенційно можуть розвиватися і на тлі прийому препарату Лізоретик[®].

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.
- *Психічні порушення:* 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 гепатобілярної системи:* гепатит, гепатоцелюлярна або холестатична жовтяниця, печінкова недостатність**.
- *З боку шкіри і підшкірної клітковини:* висип, гіперчутливість, ангіоневротичний набряк***, симптомокомплекс****, алопеція, кропив'янка, свербіж, псоріаз, підсилене 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, астения, 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. *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 Лізоретик[®] і пройти належне 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: лихоманка, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивні антинуклеарні антитіла (АНА), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія і лейкоцитоз, висип, фотосенсибілізація або 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 та/або вмісту білірубину сироватки крові, але зв'язок з прийомом препарату, що містить лізіноприл та гідрохлоротіазид, не був встановлений. Повідомлялося про окремі випадки розвитку синкопе і болю в грудях, але зв'язок з прийомом препарату, що містить лізіноприл 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, **може** провокувати подагричні напади у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання порушення балансу електролітів, включаючи гіпонатріємію та гіпокаліємію; гіпомагніємія; гіперкальціємія; підвищення рівнів ліпідів крові; подагра; зниження глюкозотолерантності, 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 нервової системи*: запаморочення, головний біль, судоми, парестезія.
- *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 уроті, відчуття спраги, нудота, блювання.
- *З боку гепатобіліарної системи*: жовтяниця (жовтяниця, зумовлена внутрішньопечінковим холестаазом), панкреатит, холецистит.
- *З боку шкіри і підшкірної клітковини*: васкуліт, у тому числі шкірний, 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 та 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 в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері. По 2 блістери у картонній пачці

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Іпка Лабораторіс Лімітед.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Плот №255/1, віладж – Атал, ЮТ. Дадра та Нагар Хавелі, 396 230 – Сильвасса, Індія.