ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛІЗИНОПРИЛ-Н

(LISINOPRIL-H)

Склад:

діючі речовини: лізиноприлу дигідрат, гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить лізиноприлу дигідрату у перерахуванні на 100 % речовину 10 мг або 20 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору плоско-циліндричної форми зі скошеними краями і рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і діуретики.

Код АТХ С09В А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лізиноприл-Н – комбінований препарат з фіксованою дозою лізиноприлу, інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту, і гідрохлоротіазиду, тіазидного діуретика. Обидва компоненти виявляють взаємодоповнюючий та адитивний антигіпертензивний ефект.

Лізиноприл є інгібітором ферменту пептидилдипептидази. Він пригнічує АПФ, який каталізує перетворення ангіотензину I в вазоконстрикторний пептид ангіотензин II. Ангіотензин II також стимулює секрецію альдостерону корою 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 в сироватці крові.

Вважається, що лізиноприл знижує артеріальний тиск завдяки механізму первинного пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Однак лізиноприл чинить антигіпертензивну дію навіть при артеріальній гіпертензії з низькою

активністю реніну. АПФ ідентичний ферменту кініназі II, який бере участь в деградації брадикініну. Не з'ясовано, чи впливає підвищення рівня брадикініну (потужного судинорозширювального пептиду) на терапевтичну дію лізиноприлу.

Гідрохлоротіазид є діуретиком і гіпотензивним засобом. Він впливає на реабсорбцію електролітів в дистальних ниркових канальцях і приблизно однаково збільшує екскрецію іонів натрію та хлору. Натрійурез може супроводжуватися деякою втратою калію та бікарбонатів. Механізм антигіпертензивної дії тіазидних діуретиків невідомий. Тіазиди зазвичай не впливають на нормальний артеріальний тиск.

Немеланомний рак шкіри (НМРШ)

Результати двох фармакоепідеміологічних досліджень, що базувалися на даних Датського національного реєстру онкологічних захворювань, продемонстрували кумулятивний дозозалежний зв'язок між гідрохлортіазидом та виникненням базальноклітинної карциноми (БКК) і плоскоклітинної карциноми (ПКК).

Одне дослідження включало популяцію з 71 533 пацієнтів з БКК і 8 629 пацієнтів з ПКК, яких порівнювали з 1 430 833 і 172 462 пацієнтами з контрольної популяції відповідно. Застосування високих доз гідрохлоротіазиду (≥ 50000 мг кумулятивно) було пов'язано зі скоригованим коефіцієнтом ризику (КР) 1,29 (95 % довірчий інтервал (CI): 1,23-1,35) для БКК і 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) для ПКК. Чіткий кумулятивний дозозалежний зв'язок спостерігався як для БКК, так і для ПКК.

Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губи і застосуванням гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губи співставляли з 63 067 пацієнтами контрольної популяції, використовуючи стратегію випадкової вибіркової сукупності. Кумулятивний дозозалежний зв'язок був продемонстрований зі скоригованим КР 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), що збільшувався до КР 3,9 (3,0-4,9) для високих доз (~ 25 000 мг) і КР 7,7 (5,7-10,5) для найвищої кумулятивної дози (~ 100 000 мг) (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Одночасне застосування лізиноприлу і гідрохлоротіазиду має слабкий або не має ніякого впливу на біодоступність обох компонентів. Не було жодних клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій між двома компонентами при їх прийомі.

Лізиноприл

Абсорбція. Після перорального прийому лізиноприлу пік концентрації у плазмі крові 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 міжіндивідуальною варіацією 6–60 %. Абсолютна біодоступність знижується приблизно на 16 % у пацієнтів із серцевою недостатністю. Абсорбція лізиноприлу не залежить від прийому їжі.

Розподіл. Лізиноприл не зв'язується з іншими білками сироватки крові, окрім циркулюючого АПФ. Відомо, що лізиноприл погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Елімінація. Лізиноприл не піддається метаболізму і виводиться нирками повністю у незміненому вигляді. При багаторазовому введенні лізиноприл має ефективний напівперіод кумуляції 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 з серцевою недостатністю схильні до більшого впливу лізиноприлу порівняно зі здоровими добровольцями (збільшення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) у середньому на 125 %). На підставі даних про виведення лізиноприлу з сечею з'ясувалося, що у них знижена приблизно на 16 % абсорбція порівняно зі здоровими добровольцями.

Пацієнти літнього віку. Пацієнти літнього віку мають більш високі значення AUC у плазмі крові (збільшені приблизно на 60 %) порівняно з молодшими добровольцями.

Порушення функції нирок. Порушення функції нирок знижує елімінацію лізиноприлу, який виводиться нирками, але це зниження стає клінічно значущим тільки тоді, коли швидкість гломерулярної фільтрації нижче 30 мл/хв. При легкій та середнього ступеня тяжкості нирковій недостатності (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) середня AUC була збільшена тільки на 13 %, у той час як при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну 5–30 мл/хв) – у 4–5 раза.

Лізиноприл можна вивести з організму шляхом діалізу. Протягом 4 годин гемодіалізу концентрації лізиноприлу у плазмі крові зменшилася в середньому на 60 %, кліренс на діалізі був у діапазоні від 40 до 55 мл/хв.

Порушення функції печінки. Порушення функції печінки у пацієнтів із цирозом призводило до зменшення абсорбції лізиноприлу (близько 30 % при визначенні за виведенням із сечею), але посилення його ефекту (приблизно на 50 %) порівняно з таким у здорових добровольців внаслідок зменшення кліренсу.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид швидко всмоктується з травного тракту. У людини приблизно 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. Повідомлялося, 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 діуретичний ефект розвивається через 2 години, пік настає приблизно через 4 години і триває 6–12 годин. Гідрохлоротіазид проникає через плацентарний бар'єр, але не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія легкого або середнього ступеня тяжкості, що має стабільний перебіг на тлі терапії лізиноприлом та гідрохлоротіазидом у тих же дозуваннях.

Протипоказання.

– Гіперчутливість до діючих речовин або до однієї з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад», до інших інгібіторів АПФ або до будь-яких похідних сульфонаміду.

– Ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ.

– Спадковий або ідіоматичний ангіоневротичний набряк.

– Мітральний або аортальний стеноз, гіпертрофічна кардіоміопатія з вираженими гемодінамічними порушеннями.

– Тяжке порушення нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) або термінальна стадія захворювання.

– Тяжке порушення функції печінки.

– Загострення подагри.

– Анурія.

– Гіперурикемія.

– Гіперальдостеронізм.

– Стеноз ниркової артерії (білатеральний або однобічний).

– Кардіогенний шок.

– Стан із нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда.

– Проведення гемодіалізу з використанням високопроточних мембран (наприклад AN 69).

– Рівень креатиніну в сироватці крові > 220 мкмоль/л.

– Одночасне застосування препарату Лізиноприл-Н з лікарськими засобами, які містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Фармакодинаміка», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

– Одночасне застосування зі сакубітрилом/валсартаном; не слід розпочинати прийом препарату Лізиноприл-Н раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. також розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

– Планування вагітності.

– Період вагітності або годування груддю.

– Дитячий вік (до 18 років).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Гіпотензивні лікарські засоби

При одночасному застосуванні з іншими гіпотензивними препаратами можливе посилення антигіпертензивної дії. Одночасне застосування з нітрогліцерином, іншими нітратами або вазодилататорами посилює антигіпертензивний ефект.

Слід уникати призначення лізиноприлу в комбінації з препаратами, що містять аліскірен (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Відомо, що подвійна блокада РААС при комбінованому застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана з більш високою частотою розвитку побічних реакцій, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно із застосуванням одного лікарського засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Препарати, які можуть підвищувати ризик розвитку ангіоневротичного набряку

Одночасне застосування інгібіторів АПФ зі сакубітрилом/валсартаном протипоказане у зв'язку зі збільшенням ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з інгібіторами мішені рапаміцину у клітинах ссавців (mTOR) (наприклад, темсиролімус, сиролімус, еверолімус) або інгібіторами нейтральної ендопептидази (наприклад, рацекадотрил) або тканинним активатором плазміногену чи вілдагліптином може призвести до збільшення ризику розвитку ангіоневротичного набряку.

Діуретики

При супутньому застосуванні діуретиків у пацієнтів, які вже приймають лізиноприл, антигіпертензивний ефект зазвичай посилюється. На початку застосування комбінації лізиноприлу з діуретиками пацієнти можуть відчувати надмірне зниження артеріального тиску при застосуванні лізиноприлу. Можливість розвитку симптоматичної артеріальної гіпотензії при застосуванні лізиноприлу може бути зменшена у разі припинення лікування діуретиками перед початком терапії лізиноприлом та збільшенням об'єму рідини або солі, а також лікуванням на початку низькими дозами інгібіторів АПФ.

Калійзберігаючі діуретики, харчові добавки, що містять калій, або замінники солі та інші лікарські засоби, що можуть підвищувати рівень калію у плазмі крові

Незважаючи на те, що вміст калію в сироватці крові зазвичай залишається у межах норми, у деяких пацієнтів при лікуванні лізиноприлом може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (такі як спіронолактон, тріамтерен або амілорид), харчові добавки або замінники солі, що містять калій, можуть призводити до значного підвищення вмісту калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок або цукровим діабетом II типу. При одночасному застосуванні

лізиноприлу з іншими препаратами, що підвищують рівень калію в сироватці крові, такими як триметоприм і ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), слід дотримуватися обережності, оскільки відомо, що дія триметоприму подібна до дії калійзберігаючих діуретиків, таких як амілорид. Таким чином, одночасний прийом лізиноприлу з зазначеними вище лікарськими засобами не рекомендується. У разі необхідності одночасного застосування лікарські засоби слід застосовувати з обережністю і з періодичним моніторингом вмісту калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Гепарин

Одночасне застосування інгібіторів АПФ і гепарину може призвести до гіперкаліємії. Рекомендується моніторинг вмісту калію в сироватці крові.

Трициклічні антидепресанти/антипсихотичні препарати/анестетики

Одночасне застосування деяких анестетиків, трициклічних антидепресантів або антипсихотичних препаратів та інгібіторів АПФ може призвести до додаткового зниження артеріального тиску.

Наркотичні/антипсихотичні препарати

На тлі прийому інгібіторів АПФ може розвинутись ортостатична гіпотензія.

Барбітурати або наркотики

Можливе посилення ортостатичної гіпотензії.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)/протиревматичні препарати

Тривале застосування НПЗЗ (селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилова кислота більше 3 г/добу і неселективні НПЗЗ) може зменшувати гіпотензивну дію як інгібітору АПФ, так і тіазиду. Одночасне застосування НПЗЗ та інгібіторів АПФ може погіршувати функцію нирок. Цей ефект зазвичай минущий. У рідкісних випадках може розвинутися гостра ниркова недостатність, у першу чергу у пацієнтів із порушеною функцією нирок, що буває у людей літнього віку та у пацієнтів у стані дегідратації.

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

Повідомляли про підвищення рівня калію в сироватці крові, спричинене застосуванням НПЗЗ та інгібіторами АПФ, що може призвести до порушення функції нирок.

Симпатоміметики

Симпатоміметики можуть послаблювати антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ. Тіазиди можуть знижувати артеріальну чутливість до норадреналіну, але недостатньо для того, щоб

виключити ефект лікарського засобу, що збільшує артеріальний тиск.

Інші антигіпертензивні препарати

Антигіпертензивний ефект Лізиноприлу-Н може бути посилений при одночасному призначенні інших препаратів, що може спричинити ортостатичну гіпотензію. Одночасне застосування гліцерилтринітрату та інших нітратів або інших вазодилататорів може додатково знижувати артеріальний тиск.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики, β-блокатори, нітрати

Лізиноприл-Н можна застосовувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітиками, β-блокаторами та/або нітратами під наглядом лікаря.

Протидіабетичні препарати

Відомо, що одночасне застосування інгібіторів АПФ і протидіабетичних лікарських засобів (інсулін, пероральні гіпоглікемічні препарати) може призвести до посилення цукрознижувальної дії з ризиком розвитку гіпоглікемії. Можливість розвитку цього феномена більш імовірна протягом перших 2 тижнів комбінованої терапії та у пацієнтів з порушеною функцією нирок.

Можливе зниження толерантності до глюкози, тому може виникнути потреба у зміні дозування протидіабетичного лікарського засобу.

Антиподагричні засоби (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол)

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 збільшення дози пробенециду або сульфінпіразону. При одночасному застосуванні тіазидів можливе підвищення частоти реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Циклоспори

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 золота

(наприклад натрію ауротіомалат) спостерігаються частіше у пацієнтів, які одночасно приймають лізиноприл.

Амфотерицин В (для парентерального введення), карбеноксолон, кортикостероїди, кортикотропін (АКТГ) або стимулюючі проносні засоби

Гіпокаліємічний ефект гідрохлоротіазиду можуть посилювати лікарські засоби, що впливають на рівень калію та гіпокаліємію (наприклад, інші калійуретичні діуретики, послаблювальні засоби, амфотерицин, карбеноксолон, похідні саліцилової кислоти).

Гіпокаліємія може розвинутися при одночасному застосуванні стероїдів або АКТГ.

Солі кальцію

Застосування тіазидних діуретиків може призвести до підвищення кальцію в сироватці крові у зв'язку зі зменшенням екскреції. Якщо необхідне сумісне застосування добавок кальцію або вітаміну D, слід проводити ретельний моніторинг рівня кальцію та при необхідності коригувати дозу.

Серцеві глікозиди

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

Холестирамін і колестипол

При одночасному застосуванні із холестираміном і колестиполом зменшується всмоктування гідрохлоротіазиду. Таким чином, сульфонамідні діуретики слід приймати мінімум за 1 годину до або через 4−6 годин після прийому зазначених препаратів.

Недеполяризуючі м'язові релаксанти (наприклад тубокурарин)

Гідрохлоротіазид може посилювати дію даних препаратів.

Лікарські засоби, що спричиняють шлуночкову тахікардію типу «torsade de pointes»

У зв'язку з ризиком розвитку гіперкаліємії одночасне застосування гідрохлоротіазиду і препаратів, які можуть спричинити шлуночкову тахікардію типу «*torsade de pointes*», у тому числі деякі антиаритмічні, антипсихотичні засоби і інші препарати, слід проводити з обережністю.

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

• 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, амісульпірид, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);

• інші лікарські засоби (наприклад, бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін для внутрішньовенного введення).

Соталол

Спричинена тіазидами гіпокаліємія може підвищувати ризик розвитку спричиненої соталолом аритмії.

Алопуринол

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і алопуринолу зростає ризик розвитку ураження нирок і розвитку лейкопенії.

Препарати літію.

При одночасному застосуванні препаратів літію та інгібіторів АПФ зареєстровано випадки оборотного підвищення рівня літію в сироватці крові і появи ознак токсичності. Діуретичні засоби і інгібітори АПФ зменшують нирковий кліренс літію, що підвищує ризик його токсичності. Таким чином, застосування лізиноприлу і гідрохлоротіазиду в комбінації з препаратами літію не рекомендується. Якщо застосування даної комбінації необхідне, слід ретельно контролювати рівень літію в сироватці крові (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 дію 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 травного тракту та зменшення швидкості евакуації зі шлунка біодоступність діуретинів тіазидного типу збільшується.

Цитотоксичні засоби (наприклад циклофосфамід, метотрексат

Тіазиди можуть зменшувати виведення нирками цитотоксичних лікарських засобів і потенціювати їхмієлосупресорний ефект.

Метилдопа

Повідомляли 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 паращитовидної залози.

Карбамазепін

З огляду на ризик симптомної гіпонатріємії необхідний клінічний та біологічний моніторинг.

Йодовмісні контрастні засоби

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

β-блокатори та діазоксид

Одночасне застосування тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду з β-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.

Немеланомний рак шкіри.

Підвищення ризику виникнення немеланомного раку шкіри зі збільшенням кумулятивної дози гідрохлоротіазиду було виявлено у двох фармакоепідеміологічних дослідженнях. Фотосенсибілізувальна дія гідрохлоротіазиду може бути механізмом розвитку цієї патології.

Пацієнтів, які приймають гідрохлоротіазид окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами, слід поінформувати про ризик розвитку НМРШ, особливо при тривалому застосуванні, про необхідність регулярно оглядати шкіру та негайно повідомляти лікаря про нові ураження або про будь-які підозрілі новоутворення на шкірі, зміни уражень шкіри або родимок.

Для зниження ризику розвитку раку шкіри пацієнтів слід поінформувати про можливі профілактичні заходи, такі як обмеження впливу сонячного світла і УФ-опромінення, а в разі їх впливу - про необхідність адекватного захисту шкірних покривів. Необхідно в найкоротші терміни обстежити підозрілі ураження шкірних покривів, включаючи гістологічне дослідження біопсійного матеріалу.

Пацієнтам, які раніше перенесли НМРШ, також може знадобитися перегляд застосування гідрохлоротіазиду.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

Одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоційоване з підвищеним ризиком артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та порушення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність).

Якщо ж терапія з використанням подвійної блокади абсолютно потрібна, то її необхідно проводити тільки під наглядом фахівців і при постійному ретельному моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску. Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

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 розвиток гіпотензивного стану більш імовірний при нестачі рідини, наприклад, на тлі терапії діуретиками, дієти з обмеженням солі, діалізу, діареї або блювання або у разі тяжкої ренінзалежної гіпертензії (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 імовірний у пацієнтів із тяжкими ступенями серцевої недостатності як наслідок застосування високих доз петльових діуретиків, гіпонатріємії або функціональної ниркової недостатності.

Пацієнти з ризиком розвитку симптоматичної гіпотензії на початку терапії та у період

корекції дози повинні перебувати під ретельним наглядом.

У таких пацієнтів через певні інтервали часу слід визначати рівень електролітів у 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, 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-сольового балансу (наприклад гіповолемію, гіпонатріємію, гіпохлоремічний алкалоз, гіпомагніємію або гіпокаліємію), що можуть розвиватися у разі одночасної діареї чи блювання. У теплу пору року у пацієнтів з набряками може виникати гіпонатріємія за рахунок розрідження крові. По можливості слід усунути гіповолемії та/або зменшення об'єму 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 Лізиноприлу-Н протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення функції нирок

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

Лізиноприл-Н не можна призначати пацієнтам із легкою або помірно вираженою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30–80 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 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. Повідомляли 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, спостерігалося збільшення концентрації сечовини крові і креатиніну сироватки крові, зазвичай оборотне після припинення терапії. Імовірність розвитку даного стану вища у пацієнтів із нирковою недостатністю. Якщо також наявна реноваскулярна гіпертензія, існує підвищений ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності. Лікування таких пацієнтів слід розпочинати з низьких доз під ретельним контролем, потрібне обережне титрування дози. Оскільки лікування діуретиками може сприяти розвитку вищеописаних ситуацій, протягом перших кількох тижнів терапії Лізиноприлом-Н 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, слабке транзиторне збільшення концентрації сечовини крові та креатиніну сироватки крові. Якщо таке відбувається на тлі терапії Лізиноприлом-Н, слід припинити прийом комбінованого препарату. Поновлення терапії можливе після зниження дозування або одним із компонентів препарату окремо.

Стан після пересадки нирки

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

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі

Застосування препарату Лізиноприл-Н не показано пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі з приводу ниркової недостатності.

Анафілактичні реакції у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі

Повідомляли 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, іноді з летальним наслідком. Механізм цього синдрому неясний. Пацієнти, у яких на тлі прийому препарату розвинулася жовтяниця або спостерігається виражене підвищення печінкових ферментів, повинні припинити прийом Лізиноприл-Н та перебувати під відповідним медичним наглядом.

Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, слід з обережністю застосовувати пацієнтам із

порушеною функцією печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки препарат може спричиняти внутрішньопечінковий холестаз, а навіть мінімальні зміни водно-сольового балансу можуть спровокувати розвиток печінкової коми.

Хірургічне 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 (інсуліну, пероральних гіпоглікемічних препаратів) може спричинити підвищення концентрації глюкози крові та зменшити ризик розвитку гіпоглікемії. Цей феномен з більшою імовірністю розвивається протягом перших тижнів комбінованої терапії та у разі ниркової недостатності.

Терапія тіазидами може знижувати толерантність до глюкози. Може бути потрібна 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 з оцінки 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

Повідомляли 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 розвинутися 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 тоді, коли наявний лише набряк язика без розвитку порушення дихання, може бути потрібний тривалий нагляд за пацієнтом, оскільки терапії антигістамінними і кортикостероїдними препаратами може бути недостатньо.

Дуже рідко повідомляли про летальні випадки ангіоневротичного набряку гортані або язика. У разі, коли розвивається набряк язика, голосової щілини або гортані, що з великою імовірністю може спричинити обструкцію дихальних шляхів, слід негайно починати 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 з ангіоневротичним набряком в анамнезі, не пов'язаним з прийомом інгібіторів АПФ, можуть мати підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку на тлі терапії інгібіторами АПФ.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказане у зв'язку зі збільшенням ризику розвитку ангіоневротичного набряку. Лікування сакубітрилом/валсартаном слід розпочинати не раніше, ніж через 36 годин після прийому останньої дози лізиноприлу. Лікування лізиноприлом слід розпочинати не раніше ніж через

36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У пацієнтів, які отримують терапію тіазидами, реакція гіперчутливості може розвинутися незалежно від наявності або відсутності в анамнезі алергії або бронхіальної астми. Повідомляли 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 інші інгібітори 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 загрозливі для життя анафілактичні реакції під час аферезу 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 терапії інгібіторами АПФ, але вона з'являлася знову при випадковому повторному призначенні препарату.

Гіперкаліємія

У деяких пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ, включаючи лізиноприл, спостерігалося підвищення вмісту калію в сироватці крові. Група ризику

розвитку гіперкаліємії включала пацієнтів із нирковою недостатністю, цукровим діабетом і тих, хто застосовує одночасно калійзберігаючі діуретики, харчові добавки з калієм або замінники солі, які містять калій, а також пацієнтів, які приймають інші лікарські засоби, які можуть підвищувати рівень калію в сироватці крові (наприклад гепарин). Якщо одночасний прийом вищезазначених засобів вважається необхідним, рекомендується регулярний контроль калію в сироватці крові.

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія

Повідомляли 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.

Пацієнтам із колагенозом судин, які отримують терапію імунодепресантами, 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 рекомендувати повідомляти про ознаки інфекцій.

Кашель

Повідомляли про розвиток кашлю у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ. 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.

Антидопінговий тест

Лікарський засіб містить гідрохлоротіазид, застосування якого може призвести до позитивних результатів антидопінгової проби.

Реакції фотосенсибілізації

Під час лікування тіазидними діуретиками повідомляли 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 таких лабораторних аналізів: гідрохлоротіазид

може знижувати рівень зв’язаного з білками йоду у плазмі крові (лікування гідрохлоротіазидом слід припинити перед проведенням лабораторного обстеження з метою оцінки функції паращитовидної залози) та підвищувати концентрацію вільного білірубіну в сироватці крові.

Хоріоїдний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома

Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонаміду, можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією, та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають початок зниження гостроти зору або біль в оці і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до остаточної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарських засобів. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно застосовувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Фактором ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми є алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Гостра респіраторна токсичність

Повідомлялося про дуже рідкісні важкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), після прийому гідрохлоротіазиду. Набряк легенів зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому препарату. На початку симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення легеневої функції і гіпотензію. Якщо виникає підозра на ГРДС, гідрохлоротіазид слід відмінити і призначити відповідне лікування. Цей препарат не слід призначати пацієнтам, у яких раніше спостерігався ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти.

Якщо під час лікування цим препаратом підтверджується вагітність, його прийом необхідно негайно припинити і, якщо потрібно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Годування груддю.

Препарат протипоказаний у період годування груддю.

Невідомо, чи проникають лізиноприл і гідрохлоротіазид у грудне молоко в кількості, достатній для впливу на дитину при застосуванні препарату навіть у терапевтичних дозах.

Оскільки існує можливість розвитку серйозних реакцій у новонароджених, які знаходяться на грудному вигодовуванні, слід прийняти рішення про припинення годування груддю або припинення прийому Лізиноприлу-Н, беручи до уваги

необхідність лікування для матері.

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

Унаслідок розвитку побічних реакцій, особливо на початку терапії, препарат може слабко або помірно впливати на швидкість реакції, тому слід утриматися від керування автотранспортом або іншими механізмами. Ризик збільшується, якщо прийом Лізиноприлу-Н поєднувати із вживанням 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 для пацієнтів, чий стан був стабілізований на тлі терапії окремими активними речовинами у тих же дозуваннях, які призначали у вигляді окремих препаратів. Звичайна доза – 1 таблетка 1 раз на добу. Як і будь-які інші лікарські засоби, які приймають 1 раз на добу, Лізиноприл-Н 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 Лізиноприл-Н може розвинутися симптоматична гіпотензія; розвиток даного стану більш імовірний у пацієнтів зі зневодненням та/або дефіцитом солі у результаті попередньої терапії діуретиками. Терапію діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку терапії Лізиноприлом-Н. Якщо це неможливо, слід розпочинати лікування окремими компонентами у низькій дозі (лізиноприл у дозі 5 мг).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Лізиноприл-Н не можна застосовувати як початкову терапію пацієнтам із нирковою недостатністю.

Пацієнтам зі слабкою або помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 80 мл/хв) Лізиноприл-Н можна застосовувати тільки після титрування дози окремих

компонентів.

У даному випадку рекомендована доза лізиноприлу, яку призначають 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 доз 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 гідрохлортіазидом або атенололом. Якщо у пацієнта літнього віку спостерігається зниження функції нирок, слід скорегувати початкову дозу лізиноприлу.

Діти.

Препарат не застосовувати дітям, оскільки безпека та ефективність застосування препарату дітям (вік до 18 років) не встановлені.

Передозування.

Ніякої особливої інформації про передозування лізиноприлу/гідрохлоротіазиду немає.

Лізиноприл.

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

Гідрохлоротіазид.

Найчастіше спостерігаються симптоми, спричинені елімінацією електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія) і дегідратацією внаслідок надмірного застосування 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: симптоматична та підтримувальна терапія. Лікування препаратом Лізиноприл-Н

слід припинити і за пацієнтом необхідно встановити ретельний нагляд. Терапевтичні заходи залежать від характеру і тяжкості симптомів. Слід вжити заходів для запобігання всмоктуванню для прискорення елімінації.

У разі розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину (ноги необхідно підняти) 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 поліакрилнітрилової діалізної мембрани з високою гідравлічною проникністю. Брадикардію або значну вагусну реакцію можна зменшити шляхом внутрішньовенного введення атропіну. Для лікування резистентної до терапії брадикардії показано застосування кардіостимулятора.

Якщо у результаті даних заходів не було досягнуто бажаного результату, необхідне внутрішньовенне введення катехоламіну.

Слід постійно контролювати показники життєво важливих функцій, концентрації сироваткових електролітів і креатиніну.

Побічні реакції.

Побічні ефекти, зумовлені лізиноприлом та іншими інгібіторами АПФ:

з боку системи крові: лімфаденопатія, анемія, агранулоцитоз, пригнічення діяльності кісткового мозку, гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія, аутоімунні захворювання, зниження рівня гемоглобіну, зниження гематокриту;

з боку імунної системи: анафілактична/анафілактоїдна реакція;

з боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття, тахікардія, артеріальна гіпотензія (включаючи ортостатичну гіпотензію), пальпітація, припливи, порушення мозкового кровообігу, феномен Рейно; інфаркт міокарда або інсульт, можливо, внаслідок вираженої артеріальної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику;

з боку психіки: зміни настрою, порушення сну, сплутаність свідомості, дезорієнтація, симптоми депресії, галюцинації;

з боку нервової системи: запаморочення, порушення рівноваги, парестезії, головний біль, порушення смаку, порушення нюху, синкопе, вертиго;

*з боку органів слуху:*вертиго;

з боку дихальної системи: кашель*, бронхоспазм, задишка, риніт, синусит, алергічний альвеолі та/або еозинофільна пневмонія, інфекції верхніх дихальних шляхів;

з боку травного тракту: діарея, блювання, нудота, сухість у роті, глосит, панкреатит, ангіоневротичний набряк кишечнику, абдомінальний біль, порушення травлення, зменшення апетиту, запор, диспепсія;

з боку гепатобіліарної системи: гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), жовтяниця, печінкова недостатність**;

з боку шкіри: висипання, 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: гіпоглікемія;

з боку кістково-м'язової системи: м'язові спазми, м'язова слабкість;

з боку ендокринної системи: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ);

з боку сечовидільної системи: олігурія/анурія, дисфункція нирок, гостра ниркова недостатність, протеїнурія, уремія;

загальні порушення: підвищена втомлюваність, астенія, дискомфорт у грудях;

з боку репродуктивної системи: імпотенція, гінекомастія;

*лабораторні показники*****:* підвищення активності печінкових ферментів, підвищення концентрації креатиніну сироватки крові, підвищення рівня сечовини, зниження вмісту гемоглобіну, зниження гематокриту, підвищення білірубіну сироватки крові, гіперкаліємія.

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

**Дуже рідко повідомляли про пацієнтів, у яких небажаний розвиток гепатиту призводив до печінкової недостатності. Пацієнти, у яких на тлі терапії розвинулася жовтяниця або значно збільшилась активність печінкових ферментів, повинні припинити прийом препарату і пройти належне медичне обстеження.

***Повідомляли про поодинокі випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані.

****Повідомляли про розвиток симптомокомплексу, який може включати один або декілька з таких симптомів: гарячка, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивні антинуклеарні антитіла (АНА), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія і лейкоцитоз, висипання, фотосенсибілізація або інші дерматологічні прояви.

*****Спостерігалося незначне підвищення концентрації креатиніну та сечовини сироватки крові. Ці явища зазвичай оборотні при припиненні прийому препарату. Повідомляли про незначне зниження рівнів гемоглобіну і гематокриту, про пригнічення кісткового мозку, що проявляється анемією та/або тромбоцитопенією. Спостерігалися гіпер- або гіпокаліємія та гіпонатріємія. Повідомляли про поодинокі випадки підвищення активності печінкових ферментів і/або вмісту білірубіну сироватки крові, але зв'язок з прийомом препарату, що містить лізиноприл та гідрохлоротіазид,

не був встановлений.

Повідомляли про окремі випадки розвитку синкопе і болю в грудях, але зв’язок із 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 системи крові: лейкопенія, нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія, пригнічення функції кісткового мозку;

з боку метаболізму: анорексія; гіперглікемія; глюкозурія; гіперурикемія, що може провокувати подагричні напади у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання; порушення балансу електролітів, включаючи гіпонатріємію та гіпокаліємію, гіпохлоремічний алкалоз, гіпомагніємія; гіперкальціємія; підвищення рівнів ліпідів крові; подагра; зниження толерантності до глюкози, що може зумовити маніфестацію латентного цукрового діабету; гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому; збільшення концентрації холестерину та тригліцеридів, подагра;

з боку психіки: неспокій, депресія, зміни настрою, порушення сну, сплутаність свідомості, дезорієнтація, сонливість, нервозність, непосидючість;

з боку нервової системи: запаморочення, головний біль, судоми, парестезія, зниження апетиту, переднепритомний стан;

з боку органів зору: нечіткість зору, ксантопсія, кон'юнктивіт, гостра міопія і вторинна гостра закритокутова глаукома, хоріоїдний випіт, тимчасове зниження гостроти зору;

з боку органів слуху: вертиго;

з боку серцево-судинної системи: аритмія, ортостатична артеріальна гіпотензія, некротизуючий ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт);

з боку дихальної системи: респіраторний дистрес-синдром (дуже рідко), включаючи пневмоніт і набряк легенів;

з боку травного тракту: подразнення слизової оболонки шлунка, запор, сухість уроті, відчуття спраги, нудота, блювання, діарея;

з боку гепатобіліарної системи: жовтяниця (жовтяниця, зумовлена внутрішньопечінковим холестазом), панкреатит, холецистит;

з боку шкіри: 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, анафілактичні реакції;

з боку кістково-м’язової системи: м’язові спазми та біль, м’язова слабкість;

з боку сечостатевої системи: ниркова недостатність, дисфункція нирок та інтерстиціальний нефрит, статеві розлади;

*загальні порушення:*виснаження, слабкість, гарячка.

Новоутворення: немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома і плоскоклітинна карцинома) (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»).

Опис деяких побічних реакцій

Немеланомний рак шкіри: на підставі наявних даних, отриманих в епідеміологічних дослідженнях, описаний взаємозв’язок між сумарною дозою гідрохлоротіазиду та НМРШ (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

Повідомлення про можливі побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Воно забезпечує безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Працівників охорони здоров’я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему передачі інформації.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1, 2 або 3 блістери в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «АСТРАФАРМ»

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 08132, Київська обл., Бучанський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.