ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛІПРАЗИД 10

(LIPRAZID 10)

ЛІПРАЗИД 20

(LIPRAZID 20)

Склад:

діючі речовини: лізиноприл та гідрохлортіазид;

1 таблетка Ліпразиду 10 містить лізиноприлу (у перерахуванні на 100 % безводний лізиноприл) – 10 мг, що відповідає лізиноприлу дигідрату – 10,89 мг та гідрохлортіазиду (у перерахуванні на 100 % суху речовину) – 12,5 мг;

1 таблетка Ліпразиду 20 містить лізиноприлу (у перерахуванні на 100 % безводний лізиноприл) – 20 мг, що відповідає лізиноприлу дигідрату – 21,78 мг та гідрохлортіазиду (у перерахуванні на 100 % суху речовину) – 12,5 мг;

допоміжні речовини: Ліпразид 10 – маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, заліза оксид жовтий (Е 172), кальцію гідрофосфату дигідрат. Ліпразид 20 – маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, заліза оксид червоний (Е 172), кальцію гідрофосфату дигідрат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Ліпразид 10 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, кремового кольору. На поверхні таблеток допускається мармуровість і вкраплення від жовтого до коричневого кольору.

Ліпразид 20 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, рожевого кольору. На поверхні таблеток допускається мармуровість і вкраплення червоно-коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Лізиноприл та діуретики. **Код АТХ** С09В А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Комбінований антигіпертензивний препарат, який містить інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ) лізиноприл та діуретик гідрохлортіазид.

Лізиноприл інгібує АПФ, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II. Зниження вмісту ангіотензину II спричиняє пряме зменшення рівня альдостерону. Це призводить до зниження загального периферичного опору судин та системного артеріального тиску.

Гідрохлортіазид є тіазидним діуретиком з антигіпертензивною дією. Знижує реабсорбцію електролітів та води у дистальних канальцях нирок, збільшує діурез, внаслідок чого зменшується загальний циркулюючий об´єм крові та знижується підвищений артеріальний тиск. Значне зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску настає через 3-4 дні прийому гідрохлортіазиду, а оптимальний антигіпертензивний ефект спостерігається після 3-4 тижнів застосування препарату.

Комбінація лізиноприлу та гідрохлортіазиду спричиняє більш виражений гіпотензивний ефект, ніж кожний компонент окремо.

Немеланомний рак шкіри: Результати двох фармакоепідеміологічних досліджень, що базувалися на даних Датського національного реєстру онкологічних захворювань, продемонстрували кумулятивний дозозалежний зв’язок між гідрохлортіазидом (ГХТЗ) та виникненням базальноклітинної карциноми (БКК) і плаского клітинної 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 ГХТЗ (≥ 50,000 мг кумулятивно) було пов'язано зі скоригованим коефіцієнтом ризику (КР) 1,29 (95 % довірчий інтервал (СІ): 1,23-1,35) для БКК і 3,98 (95 % СІ: 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 (ПКК) і застосуванням ГХТЗ: 633 випадки раку губи (ПКК) співставляли з 63 067 пацієнтами контрольної популяції, використовуючи стратегію випадкової вибіркової сукупності. Кумулятивний дозозалежний зв’язок був продемонстрований зі скоригованим КР 2,1 (95 % СІ: 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.

Біодоступність лізиноприлу становить близько 30 %. Прийом їжі не має значного впливу на абсорбцію лізиноприлу. Незначна кількість (6-10 %) зв'язується з білками плазми крові. Початковий ефект після застосування лізиноприлу розвивається через 1 годину, максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 6-7 годин після прийому. Практично не біотрансформується в організмі, тільки близько 7 % лізиноприлу метаболізується у печінці. Лізиноприл частково проникає через плацентарний бар'єр. Основна кількість речовини виводиться з організму у незміненому вигляді із сечею. Період напіввиведення із сироватки крові становить 12 годин. Елімінація лізиноприлу у пацієнтів літнього віку уповільнена.

Діуретична дія гідрохлортіазиду розвивається через 2 години після прийому та досягає

максимальної вираженості через 3-4 години, триває 6-12 годин. Біодоступність гідрохлортіазиду становить 65-70 %. Близько 40 % зв'язується з білками плазми крові. Проникає через плаценту та екскретується у грудне молоко. Гідрохлортіазид не метаболізується, виводиться нирками.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія, якщо монотерапією гідрохлортіазидом або лізиноприлом не досягнуто бажаного зниження артеріального тиску.

Протипоказання.

· Гіперчутливість до лізиноприлу, гідрохлортіазиду, до інших компонентів препарату або до інших інгібіторів АПФ;

· гіперчутливість до похідних сульфонамідів;

· ангіоневротичний набряк в анамнезі, спричинений попереднім застосуванням інгібіторів АПФ;

· спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі;

· мітральний або аортальний стеноз, гіпертрофічна кардіоміопатія з вираженими гемодинамічними порушеннями;

· гострий інфаркт міокарда з нестабільною гемодинамікою;

· кардіогенний шок;

· тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), рівень креатиніну в сироватці крові ≥ 220 мкмоль/л, анурія;

· двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії єдиної нирки;

· стан після трансплантації нирки;

· механічна непрохідність сечовивідних шляхів;

· порушення водно-сольового обміну (резистентна до лікування гіперкаліємія/гіпокаліємія, рефрактерна гіпонатріємія, гіповолемія);

· тяжкі форми цукрового діабету;

· тяжка печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія;

· первинний гіперальдостеронізм;

· загострення подагри;

· порфірія;

· застосування з аліскіренвмісними препаратами пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 $м^2$);

· застосування високопропускних мембран з поліакрилнітрилнатрій-2-метилалілсульфонату (наприклад, AN 69) при гемодіалізі;

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інші антигіпертензивні препарати: можливе посилення гіпотензивної дії. Застосування з нітрогліцерином та іншими органічними нітратами або вазодилататорами може ще більше знизити артеріальний тиск. Гангліоблокатори або блокатори адренергічних нейронів можуть бути застосовані в комбінації з препаратами лізиноприлу тільки під суворим контролем.

Слід уникати поєднання з аліскіренвмісними препаратами.

Подвійна блокада РААС за допомогою комбінованого застосування інгібіторів АПФ (у т.ч. лізіноприлу), БРА або аліскірену пов’язана з більш високою частотою побічних ефектів, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія, зниження ниркової функції (в т.ч. гострої ниркової недостатності) порівняно з застосуванням одного РААС-блокуючого препарата (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Препарати літію: оборотне підвищення рівня літію в сироватці крові та розвиток його токсичних ефектів. Тіазидні діуретики та інгібітори АПФ знижують нирковий кліренс літію і значно підвищують ризик літієвої інтоксикації. Тому застосовувати комбінацію лізиноприл/гідрохлортіазид одночасно з літієм не рекомендується, але якщо таке поєднання необхідне, слід проводити ретельний контроль рівня літію у сироватці крові.

Інші діуретики: відзначається сумація антигіпертензивного ефекту. У пацієнтів, які вже приймають діуретики, особливо у тих, кому діуретики були призначені нещодавно, застосування лізиноприлу іноді може спричиняти надмірне зниження артеріального тиску. Терапію діуретиками слід припинити за 2-3 дні перед початком терапії комбінованим препаратом лізиноприл/гідрохлортіазд для запобігання розвитку симптоматичної гіпотензії. Якщо це неможливо, лікування необхідно розпочинати із застосування лише лізиноприлу.

Калійзберігаючі діуретики, калієвмісні харчові добавки або калієвмісні замінники харчової солі: підвищується ризик розвитку гіперкаліємії. Зазвичай втрата калію внаслідок прийому тіазидних діуретиків послаблюється калійзберігаючою дією лізиноприлу. Застосування калієвмісних харчових добавок, калійзберігаючих діуретиків або калієвмісних солезамінників може призводити до значного підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок або цукровим діабетом. Якщо одночасне застосування комбінації лізиноприлу/гідрохлортіазиду і будь-якого з цих засобів необхідне, слід застосовувати їх з обережністю і з частим моніторингом рівня калію в сироватці крові.

Препарати, що індукують шлуночкову тахікардію типу «torsade de pointes»: через ризик гіпокаліємії підвищується ризик розвитку серцевих аритмій, у т.ч. шлуночкової тахікардії типу

«torsade de pointes» при супутньому застосуванні гідрохлортіазиду і лікарських засобів, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові:

· антиаритмічні препарати класу I (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);

· антиаритмічні препарати класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутілід);

· нейролептики (наприклад, тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амісульпірид, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);

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

Трициклічні антидепресанти, антипсихотичні препарати, анестетики: одночасне застосування з інгібіторами АПФ може призвести до подальшого зниження артеріального тиску.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту у дозі ≥ 3 г на добу, неселективні НПЗП: при тривалому застосуванні НПЗП знижується гіпотензивний та діуретичний ефект інгібіторів АПФ і тіазидів. Супутній прийом НПЗП та інгібіторів АПФ спричиняє адитивний ефект на підвищення рівня калію в сироватці крові, що може призвести до погіршення функції нирок. Зазвичай ці ефекти оборотні. В окремих випадках може спостерігатися гостра ниркова недостатність, особливо при порушенні функції нирок, наприклад, у пацієнтів літнього віку або у пацієнтів зі зневодненням. НПЗП можуть посилювати вплив гідрохлортіазиду на рівень калію в сироватці крові, знижувати натрійуретичний ефект тіазидів; підвищується ризик НПЗП-індукованих порушень функції нирок.

Триметоприм, гепарин: одночасне застосування інгібіторів АПФ і тіазидів з триметопримом підвищує ризик гіперкаліємії та порушення функції нирок.

Гіпоглікемічні препарати (інсуліни, пероральні гіпоглікемічні засоби): епідеміологічні дослідження вказують на те, що одночасне застосування інгібіторів АПФ і протидіабетичних лікарських засобів може посилити ефекти щодо зниження рівня глюкози у крові з ризиком розвитку гіпоглікемії. Імовірність такого ефекту особливо висока впродовж перших тижнів комбінованого лікування, а також при порушенні функції нирок. Може виникнути потреба у корекції доз протидіабетичних препаратів.

Препарати золота: нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи припливи, нудоту, запаморочення, артеріальну гіпотензію, що може бути дуже значною) після ін’єкції золота (наприклад, натрію ауротіомалату) відзначалися частіше у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ.

Симпатоміметики: може знижуватися гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Естрогени, кортикостероїди: можливе зменшення антигіпертензивної дії інгібіторів АПФ внаслідок затримки рідини в організмі.

Амфотерицин В (парентеральний), карбеноксолон, кортикостероїди, кортикотропін (АКТГ) або стимулюючі проносні: гідрохлортіазид може посилювати електролітний

дисбаланс, особливо гіпокаліємію.

Солі кальцію та вітамін D: тіазидні діуретики можуть знижувати екскрецію кальцію та підвищувати рівень кальцію у плазмі крові. Слід контролювати рівень кальцію в сироватці крові та коригувати дозу препарату кальцію/вітаміну D.

Серцеві глікозиди: підвищується імовірність токсичних ефектів глікозидів (у т.ч. підвищеної збудливості шлуночків) внаслідок розвитку тіазид-індукованих гіпокаліємії та гіпомагніємії.

Холестирамін і колестипол: можлива затримка або зменшення абсорбції гідрохлортіазиду у присутності аніонних смол до 85 %. Тому препарати сульфонамідних діуретиків слід приймати принаймні за 1 годину до або через 4-6 години після прийому цих препаратів.

Антацидні засоби: може знижуватися біодоступність лізиноприлу, тому препарат слід приймати за 1-2 години до або через 1-2 години після прийому антацидного препарату.

Недеполяризуючі міорелаксанти (наприклад, тубокурарину хлорид): гідрохлортіазид посилює дію цих препаратів та підвищує чутливість до тубокурарину.

Соталол: тіазид-індукована гіпокаліємія може збільшити ризик соталол-індукованих аритмій.

Алопуринол: одночасне застосування інгібіторів АПФ та алопуринолу підвищує ризик ураження нирок і може призвести до підвищеного ризику лейкопенії. Підвищується ризик реакцій гіперчутливості.

Інші засоби для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон): може виникнути потреба у збільшенні дози урикозуричних засобів, оскільки гідрохлортіазид може підвищувати рівень сечової кислоти у сироватці крові.

Циклоспорин: одночасне застосування інгібіторів АПФ і циклоспорину збільшує ризик пошкодження нирок і гіперкаліємії. Супутнє застосування діуретиків може збільшити ризик розвитку гіперурикемії і подагроподібних ускладнень.

Ловастатин: одночасне застосування інгібіторів АПФ і ловастатину збільшує ризик гіперкаліємії.

Алдеслейкін: посилення гіпотензивного ефекту інгібіторів АПФ.

Засоби, що пригнічують функцію кісткового мозку: підвищується ризик розвитку нейтропенії та/або агранулоцитозу.

Цитостатики, імуносупресивні препарати, прокаїнамід: застосування з інгібіторами АПФ може призвести до підвищеного ризику розвитку лейкопенії.

Цитотоксичні препарати (наприклад, циклофосфамід, метотрексат): тіазиди можуть знижувати ниркову екскрецію цитотоксичних препаратів та посилювати їх мієлосупресивні ефекти.

Пресорні аміни (наприклад, норепінефрин, епінефрин): можливе зменшення відповіді на вплив пресорних амінів, але не настільки, щоб виключити їх застосування.

Барбітурати, діазепам, наркотичні препарати: можливе потенціювання впливу на розвиток

артеріальної та ортостатичної гіпотензії.

Антихолінергічні засоби (наприклад, атропін, біперіден): підвищення біодоступності тіазидних діуретиків внаслідок зниження моторики травного тракту і швидкості евакуації зі шлунка.

Саліцилати: у разі високих доз саліцилатів гідрохлортіазид може посилювати їх токсичну дію на центральну нервову систему.

Метилдопа: повідомлялося про окремі випадки гемолітичної анемії при застосуванні з гідрохлортіазидом.

Метформін: слід застосовувати з обережністю з огляду на ризик лактатацидозу через можливу гідрохлортіазид-індуковану функціональну ниркову недостатність.

Бета-блокатори, діазоксид: можливе підвищення їх гіперглікемічного ефекту за рахунок тіазидів.

Амантадин: гідрохлортіазид може підвищити ризик побічних реакцій амантадину.

Карбамазепін: ризик гіпонатріємії. Слід контролювати рівень електролітів.

Йодовмісні контрастні засоби: у разі діуретик-індукованого зневоднення підвищується ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо на тлі високих доз препаратів йоду. Перед застосуванням йодовмісних контрастних засобів слід провести регідратацію.

Тканинні активатори плазміногену, такі імуносупресанти як mTOR-інгібітори (наприклад, темсиролімус, сиролімус, еверолімус): можливе підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку.

Алкоголь: можливе посилення гіпотензивного ефекту будь-яких антигіпертензивних препаратів.

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

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

Препарати лізиноприлу слід з обережністю застосовувати хворим з гострим інфарктом міокарда впродовж 6-12 годин після введення стрептокінази через ризик розвитку артеріальної гіпотензії.

Особливості застосування.

Немеланомний рак шкіри.

Підвищення ризику виникнення немеланомного раку шкіри (НМРШ) зі збільшенням кумулятивної дози ГХТЗ було виявлено в двох фармакоепідеміологічних дослідженнях. Фотосенсибілізуюча дія ГХТЗ може виступати в якості можливого механізму розвитку даної

патології.

Пацієнтів, які приймають ГХТЗ окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами, слід поінформувати про ризик розвитку НМРШ, особливо при тривалому застосуванні, про необхідність регулярної перевірки шкіри та про негайне повідомлення лікаря про нові ураження або про будь-які підозрілі новоутворення на шкірі, зміни уражень шкіри або родимок.

Для зниження ризику розвитку раку шкіри пацієнтам слід повідомити 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 ГХТЗ.

Симптоматична артеріальна гіпотензія.

Симптоматична артеріальна гіпотензія рідко спостерігається у пацієнтів з неускладненою гіпертонічною хворобою та більш імовірна у пацієнтів з гіповолемією, електролітним дисбалансом (в т.ч. гіпонатріємією, гіпохлоремічним алкалозом, гіпомагніємією або гіпокаліємією), наприклад, при терапії діуретиками, при низькосольовій дієті, діалізі, діареї, блюванні або при тяжких формах ренінзалежної гіпертензії. Таким пацієнтам слід регулярно проводити визначення електролітів сироватки крові. Пацієнтам з підвищеним ризиком симптоматичної гіпотензії початок терапії та корекцію дози слід проводити під ретельним медичним контролем. Особлива увага необхідна пацієнтам з ішемічною хворобою серця або захворюваннями судин мозку, у яких надмірне зниження тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

У разі розвитку артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину і при необхідності зробити внутрішньовенне вливання фізіологічного розчину натрію хлориду. Транзиторна артеріальна гіпотензія при прийомі препарату не є протипоказанням для подальшого його застосування. Після нормалізації артеріального тиску та відновлення ефективного об’єму крові можливе поновлення терапії препаратом лізиноприл/гідрохлортіазид у зниженому дозуванні або окремо одним із компонентів.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю і нормальним або зниженим артеріальним тиском лізиноприл може додатково знизити системний артеріальний тиск. Цей ефект – очікуваний і зазвичай не є причиною для припинення лікування. Якщо гіпотензія стає симптоматичною, може бути необхідним зменшення дози або припинення застосування комбінованого препарату лізиноприл/гідрохлортіазид.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ (у т.ч. лізиноприлу), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) або аліскірену збільшує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (у т.ч. гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ з БРА або аліскіреном не рекомендується.

Якщо подвійна блокада РААС вважається абсолютно необхідною, це має відбуватися

тільки під ретельним наглядом фахівців та при частому ретельному моніторингу функції нирок, рівня електролітів крові (особливо калію), артеріального тиску.

Інгібітори АПФ та БРА не слід застосовувати одночасно у пацієнтів з діабетичною нефропатією.

Попередня терапія діуретиками.

Симптоматична артеріальна гіпотензнія може виникати після початкової дози комбінованого препарату лізиноприл/гідрохлортіазид. Це більш імовірно у пацієнтів з дегідратацією та/або сольовим дефіцитом в результаті попередньої терапії діуретиками. Терапію діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку застосування комбінації лізиноприл/гідрохлортіазид. Якщо це неможливо, лікування слід розпочинати тільки з одного лізиноприлу в дозі 5 мг.

Стеноз аортального та/або мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія.

Як і інші інгібітори АПФ, лізиноприл не рекомендується застосовувати пацієнтам зі стенозом мітрального клапана та з обструкцією відтоку з лівого шлуночка (наприклад, при аортальному стенозі або гіпертрофічній кардіоміопатії).

Порушення функції нирок.

Тіазиди не можуть бути прийнятними діуретиками для застосування пацієнтам з порушенням функції нирок. Вони неефективні при кліренсі креатиніну 30 мл/хв або нижче (помірна або тяжка ниркова недостатність).

Комбінований препарат лізиноприл/гідрохлортіазид не слід застосовувати в якості початкової терапії у будь-якого пацієнта з порушенням функції нирок.

Лізиноприл/гідрохлортіазид не слід призначати пацієнтам з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 80 мл/хв), доки шляхом титрування доз окремих активних речовин препарату не буде встановлена необхідність застосування саме таких доз, що містяться у комбінованій таблетці.

У пацієнтів із серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія, що виникає після початку терапії інгібіторами АПФ, може призвести до подальших розладів функції нирок із можливим наступним розвитком оборотної (після відміни препарату) гострої ниркової недостатності.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без явних ознак хвороби нирок може спостерігатися незначне тимчасове підвищення рівня сечовини і креатиніну в сироватці крові, особливо якщо лізиноприл застосовувати одночасно з діуретиками. Імовірність цього явища вища у пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок. Такий стан може потребувати зменшення дози та/або припинення застосування діуретика та/або лізиноприлу.

Пацієнти після трансплантації нирки.

Досвіду застосування препарату для лікування пацієнтів із нещодавно пересадженою ниркою немає, тому препарат не слід застосовувати цій групі пацієнтів.

Анафілактоїдні реакції при гемодіалізі.

Застосування лізиноприлу/гідрохлортіазиду не показане пацієнтам, які потребують діалізу з приводу ниркової недостатності.

Повідомлялося про випадки розвитку анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які проходили процедури гемодіалізу із застосуванням високопропускних мембран (наприклад, AN 69), і супутнім лікуванням інгібіторами АПФ. Таким пацієнтам рекомендується застосовувати інший тип мембран для діалізу або інший клас антигіпертензивних препаратів.

Анафілактоїдні реакції при аферезі ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

Зрідка повідомлялося про випадки анафілактоїдних реакцій, що загрожують життю, у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ під час аферезу ЛПНЩ з декстрансульфатом. Для уникнення цих реакцій перед кожною процедурою аферезу слід тимчасово призупиняти прийом інгібіторів АПФ.

Захворювання печінки.

Слід з обережністю застосовувати тіазиди пацієнтам з порушенням функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки незначні зміни водно-електролітного балансу можуть спровокувати раптову печінкову кому.

Дуже рідко застосування інгібіторів АПФ було пов’язано з синдромом, що розпочинається з холестатичної жовтяниці або гепатиту і прогресує до фулмінантного некрозу печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм цього синдрому невідомий. Якщо у пацієнтів, які приймають лізиноприл/гідрохлортіазид, розвивається жовтяниця або значно підвищується активність печінкових ферментів у сироватці крові, препарат необхідно відмінити та залишити пацієнта під наглядом лікаря до зникнення симптомів.

Хірургічне втручання/загальна анестезія.

При значних хірургічних втручаннях або при анестезії із застосуванням препаратів, які спричиняють артеріальну гіпотензію, лізиноприл може блокувати утворення ангіотензину II внаслідок компенсаторного вивільнення реніну, спричиняючи виражене непрогнозоване зниження артеріального тиску. У випадку розвитку артеріальної гіпотензії, яку можна пояснити цим механізмом, її слід коригувати шляхом збільшення ОЦК.

Метаболічні та ендокринні ефекти.

Відомо, що сумісне застосування інгібіторів АПФ та протидіабетичних препаратів (у т.ч. інсуліну) може спричинити підвищення концентрації глюкози крові, що знижує ризик розвитку гіпоглікемії. Цей феномен з більшою імовірністю розвивається у перші тижні комбінованої терапії та у пацієнтів з порушенням функції нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Терапія тіазидами може спричинити порушення толерантності до глюкози та розвиток гіперглікемії. Тому може знадобитися корекція доз протидіабетичних засобів, включаючи інсулін. У хворих на цукровий діабет, які отримують пероральні протидіабетичні засоби або інсулін, рівень глюкози в плазмі крові слід ретельно контролювати впродовж першого місяця лікування інгібітором АПФ. Можлива маніфестація латентного цукрового діабету під час терапії тіазидами.

З терапією тіазидними діуретиками можуть бути пов’язані підвищення рівнів холестерину, вільного білірубіну (внаслідок витіснення зі зв’язку з альбумінами) і тригліцеридів у плазмі крові.

Тіазиди можуть знижувати рівень зв’язаного з білками йоду у плазмі крові без ознак порушення функції щитовидної залози.

У деяких пацієнтів застосування тіазидних діуретиків може спровокувати гіперурикемію та/або погіршити перебіг/спровокувати напад подагри у схильних до цього пацієнтів. Проте лізиноприл може збільшити виведення сечової кислоти і, таким чином, може послабити гіперурикемічний ефект гідрохлортіазиду.

Електролітний дисбаланс.

Усім пацієнтам, які отримують терапію діуретиками, слід проводити періодичне визначення рівня електролітів у сироватці крові для виявлення можливого водно-електролітного дисбалансу.

Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, можуть спричинити водно-електролітний дисбаланс, у т.ч. гіповолемію, гіпонатріємію, гіпокаліємію, гіпомагніємію, гіпохлоремічний алкалоз. Визначення рівнів електролітів у сироватці крові та сечі особливо важливо, коли пацієнт страждає надмірним блюванням та/або діареєю або отримує парентерально рідини. Попереджувальними симптомами водно-електролітного дисбалансу, незалежно від причини, є сухість у роті, відчуття спраги, слабкість, млявість, сонливість, неспокій, сплутаність свідомості, судоми, м’язові болі або судоми (крампи), м’язова втома, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія, нудота, блювання.

Препарат слід призначати з обережністю пацієнтам, які перебувають на безсольовій дієті.

У хворих з набряками в спекотну погоду може виникати дилюційна гіпонатріємія. Дефіцит хлоридів, як правило, незначний і не потребує лікування. Тіазиди збільшують екскрецію магнію з сечею, що може призвести до гіпомагніємії.

Також тіазиди можуть знижувати екскрецію кальцію з сечею і, як наслідок, спричиняти незначне транзиторне підвищення його рівня в плазмі крові. Значна гіперкальціємія може бути проявом латентного гіперпаратиреозу. Прийом тіазидів слід припинити перед обстеженням функції паращитовидних залоз.

Гіперкаліємія.

У деяких пацієнтів при прийомі інгібіторів АПФ, у тому числі лізиноприлу, відзначалося збільшення концентрації калію у сироватці крові. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність, цукровий діабет, одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків, калієвмісних харчових добавок або калієвмісних замінників солі, або інших препаратів, що спричиняють підвищення концентрації калію у сироватці крові (наприклад, гепарин, триметоприм). Якщо прийом вищезазначених засобів на фоні лікування інгібіторами АПФ визнається необхідним, рекомендується регулярний контроль рівня калію в сироватці крові.

Моніторинг рівня електролітів крові має особливо важливе значення для пацієнтів, які отримують калійзберігаючі діуретики та іАПФ або БРА з приводу серцевої недостатності. Також у таких випадках слід застосовувати найнижчі ефективні дози калійзберігаючих діуретиків та іАПФ/БРА. У випадку гіперкаліємії слід розглянути питання про призупинення або припинення лікування.

Цукровий діабет.

Пацієнтам, які приймають пероральні протидіабетичні препарати або інсулін, необхідно здійснювати ретельний глікемічний контроль, особливо впродовж першого

місяця лікування інгібіторами АПФ.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.

Ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, надгортаника, голосових зв’язок та/або гортані в окремих випадках спостерігався у пацієнтів, які лікувалися інгібіторами АПФ, включаючи лізиноприл. Ангіоневротичний набряк може розвинутися у будь-який час впродовж лікування. У такому випадку застосування лізиноприлу слід негайно припинити, провести відповідне лікування та спостерігати за пацієнтом до повного зникнення симптомів.

Навіть у випадках, коли набряк обмежується тільки язиком і ознаки порушення дихання відсутні, пацієнти можуть потребувати тривалого нагляду, оскільки лікування антигістамінними препаратами та кортикостероїдами може виявитися недостатньо.

Дуже рідко були зареєстровані летальні випадки внаслідок ангіоневротичного набряку гортані або язика. Якщо набряк поширюється на язик, голосові зв'язки або гортань, може виникнути обструкція дихальних шляхів, особливо у пацієнтів, які раніше перенесли хірургічне втручання на органах дихання. У таких випадках слід негайно вжити заходи невідкладної терапії (введення адреналіну (епінефрину) та/або підтримка прохідності дихальних шляхів). Пацієнт має перебувати під ретельним медичним наглядом до повного і стійкого зникнення симптомів.

Ангіоневротичні набряки при застосуванні інгібіторів АПФ частіше виникали у представників негроїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас.

У пацієнтів з ангіоневротичним набряком в анамнезі, не пов’язаним із терапією інгібіторами АПФ, може підвищуватися ризик його розвитку при застосуванні інгібіторів АПФ.

У пацієнтів, які отримують тіазиди, можуть виникати реакції гіперчутливості (з/без алергії або бронхіальної астми в анамнезі). На фоні застосування препарату можливе загострення перебігу захворювань сполучної тканини, у т.ч. системного червоного вовчаку.

Анафілактоїдні реакції при десенсибілізуючій терапії.

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, під час десенсибілізуючої терапії алергенами (наприклад, отрутою перетинчастокрилих), розвивалися тривалі анафілактоїдні реакції. При утриманні від прийому інгібіторів АПФ на час десенсибілізації таких реакцій можна уникнути, проте випадкове повторне введення інгібіторів АПФ знову провокувало розвиток анафілактоїдних реакцій.

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія.

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, були зареєстровані випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. При нормальній функції нирок і при відсутності будь-яких інших ускладнючих факторів нейтропенія розвивається рідко. Нейтропенія і агранулоцитоз є оборотними після припинення прийому інгібіторів АПФ.

Лізиноприл слід застосовувати особливо обережно пацієнтам із дифузними захворюваннями сполучної тканини, при лікуванні імунодепресантами, алопуринолом

або прокаїнамідом, а також при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо за наявності вже існуючого порушення функції нирок.

У деяких із цих пацієнтів розвивалися тяжкі інфекції, які іноді не реагували на інтенсивну терапію антибіотиками. При застосуванні лізиноприлу таким пацієнтам рекомендується проводити періодичний контроль кількості лейкоцитів, а також пацієнтів слід попередити про необхідність інформування лікаря про будь-які ознаки інфекції.

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія і вторинна закритокутова глаукома.

Гідрохлортіазид, що входить до складу препарату, може спричинити реакцію ідіосинкразії, що призводить до появи хоріоїдального випоту з дефектом поля зору, розвитку гострої транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми характеризуються гострим початком зниження гостроти зору та/або очного болю і зазвичай розвиваються від кількох годин до кількох тижнів від початку лікування гідрохлортіазидом.

Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Першочерговим заходом є припинення застосування гідрохлоротіазіду якомога швидше. Надалі слід розглянути невідкладне медикаментозне або хірургічне лікування, якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим. Фактором ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонаміди або пеніциліни в анамнезі.

Гостра респіраторна токсичність.

Після прийому гідрохлортіазиду повідомлялося про дуже рідкісні випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Набряк легенів зазвичай розвивається протягом кількох хвилин або годин після його прийому. На початку захворювання симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення легеневої функції та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, прийом гідрохлортіазиду слід припинити та провести відповідне лікування. Гідрохлортіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлортіазиду.

Етнічні особливості.

У представників негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, частіше виникали ангіоневротичні набряки порівняно з пацієнтами інших рас. Як і у випадку інших інгібіторів АПФ, антигіпертензивна дія лізиноприлу менш виражена у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас, можливо, внаслідок більшої поширеності серед гіпертензивних пацієнтів негроїдної раси осіб з низьким рівнем реніну у крові.

Кашель.

При лікуванні інгібіторами АПФ повідомлялося про виникнення непродуктивного персистуючого кашлю, який проходить після відміни препарату. Кашель, спричинений інгібіторами АПФ, слід диференціювати від кашлю при інших захворюваннях.

Первинний гіперальдостеронізм.

У пацієнтів, які страждають на первинний гіперальдостеронізм, інгібітори АПФ неефективні, тому препарат не слід застосовувати для цієї групи пацієнтів.

Літій.

Зазвичай не рекомендується одночасне застосування літію та лізиноприлу.

Пацієнти літнього віку.

За данними клінічних досліджень ефективність та переносимість одночасного застосування лізиноприлу і гідрохлортіазиду були однакові як у пацієнтів літнього віку, так і у молодших пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Коригувати дозування пацієнтам літнього віку не потрібно. Якщо у пацієнта літнього віку спостерігається зниження функції нирок, слід скоригувати початкову дозу лізиноприлу (див. «Ниркова недостатність»).

Вагітність.

Не слід розпочинати прийом інгібіторів АПФ у період вагітності. Якщо продовження терапії інгібіторами АПФ вважається необхідним, пацієнток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативну антигіпертензивну терапію препаратами, що мають встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. При діагностуванні вагітності лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і за необхідності слід розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Реакції фотосенсибілізації.

Під час лікування тіазидами повідомлялося про випадки реакцій фотосенсибілізації. Якщо впродовж лікування виникають реакції фотосенсибілізації, рекомендовано відмінити препарат. Якщо лікар вважає, що препарат необхідно призначити повторно, рекомендовано захищати ділянки тіла, що піддаються впливу сонячних променів або штучного УФ-опромінення, та обмежити перебування на сонці.

Антидопінговий тест.

Гідрохлортіазид, що міститься в цьому препараті, може спричинити хибно-позитивний результат допінг-тесту.

Антигіпертензивна дія гідрохлортіазиду може посилитися після *симпатектомії.*

У період лікування Ліпразидом не рекомендується вживання *алкоголю*.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарати інгібіторів АПФ протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенності при застосуванні інгібіторів АПФ в I триместрі вагітності неоднозначні; однак невеликого збільшення ризику виключити не можна. Дані щодо впливу терапії інгібіторами АПФ в II та III триместрах свідчать про фетотоксичність (пригнічення функції нирок, олігогідрамніоз,

гіпоплазія кісток черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

При плануванні вагітності слід обрати альтернативне антигіпертензивне лікування препаратом зі встановленим профілем безпеки для застосування у період вагітності.

При встановленні вагітності під час лікування інгібітором АПФ застосування його слід негайно припинити та за необхідності замінити іншими лікарськими засобами, дозволеними до застосування вагітним. У цьому випадку рекомендується ультразвуковий контроль функції нирок і черепа плода.

За новонародженими, матері яких приймали інгібітори АПФ, необхідно ретельно спостерігати у зв’язку з можливістю розвитку у них артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії.

Існує обмежений досвід застосування гідрохлортіазиду у період вагітності, особливо у І триместрі. Гідрохлортіазид проникає через плаценту. Грунтуючись на фармакологічних механізмах дії гідрохлортіазиду, його застосування в ІІ і ІІІ триместрах вагітності може погіршити фето-плацентарну перфузію, спричинити жовтяницю, порушення електролітного балансу і тромбоцитопенію плода та новонародженого.

Гідрохлортіазид не можна застосовувати для лікування гестаційних набряків, гестаційної артеріальної гіпертензії або прееклампсії вагітних через ризик зменшення об’єму плазми крові та плацентарної перфузії.

За необхідності застосування препарату годування груддю рекомендується припинити.

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

Як і інші антигіпертензивні засоби, комбінація лізиноприл/гідрохлортіазид може слабо або помірно впливати на швидкість реакції внаслідок можливого розвитку побічних реакцій, особливо на початку терапії або при зміні дозування, залежно від індивідуальної сприйнятливості пацієнта, а також при застосуванні препарату у поєднанні з алкоголем.

При керуванні автотранспортом або іншими механізмами слід враховувати, що іноді може виникати запаморочення або підвищена втомлюваність. Тому на початку застосування препарату (період визначається індивідуально лікарем) слід утримуватися від керування автотранспортом та/або іншими механізмами. Пізніше ступінь обмеження визначається індивідуально лікарем.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначати із урахуванням доз лізиноприлу або гідрохлортіазиду, які застосовувалися в монотерапії. Дозу підбирати індивідуально залежно від терапевтичного ефекту.

Початкова рекомендована доза (у перерахуванні на лізиноприл) – 5-10 мг/добу, далі дозу слід

коригувати з урахуванням досягнутого клінічного ефекту. Стабільний терапевтичний ефект зазвичай розвивається через 2-4 тижні застосування препарату. Рекомендована підтримуюча доза – 20 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза (у перерахуванні на лізиноприл) – 40 мг.

За необхідності прийому препарату в дозі 2,5 мг та 5 мг (у перерахуванні на лізиноприл) слід застосовувати лікарські форми з можливістю такого дозування.

Діти.

Безпека та ефективність застосування дітям лізиноприлу/гідрохлортіазиду не встановлені, тому препарат протипоказаний дітям віком до 18 років.

Передозування.

Дані про передозування у людини обмежені.

Симптоми: симптоми передозування інгібіторів АПФ можуть включати артеріальну гіпотензію, циркуляторний шок, електролітні порушення, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, пальпітацію, брадикардію, запаморочення, неспокій, кашель.

Симптомами передозування гідрохлортіазиду є симптоми, зумовлені зниженням рівня електролітів у сироватці крові (в т.ч. гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія), а також зневодненням, що виникає внаслідок надмірного діурезу. Можуть виникати тахікардія, аритмія, артеріальна гіпотензія, серцево-судинний шок, слабкість, сплутаність та розлади свідомості, пригнічення свідомості (включаючи кому), запаморочення, спазми м’язів, судоми, парестезії, нудота, блювання, відчуття спраги, поліурія, олігурія, анурія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини у крові (в основному при нирковій недостатності), ниркова недостатність.

У випадку застосування серцевих глікозидів гіпокаліємія може призвести до підвищення ризику серцевих аритмій.

Лікування: симптоматичне та підтримуюче, специфічного антидоту немає. Лікування препаратом слід припинити і за пацієнтом слід встановити ретельний нагляд. Терапевтичні заходи залежать від характеру і тяжкості симптомів.

Рекомендованим лікуванням передозування є внутрішньовенне введення фізіологічного розчину натрію хлориду. При артеріальній гіпотензії слід покласти пацієнта на спину (ноги необхідно підняти). За необхідності провести інфузію ангіотензину II та/або внутрішньовенне ведення катехоламінів.

Якщо прийом препарату був здійснений нещодавно, то для його виведення та для запобігання подальшої його абсорбції рекомендується вжиття заходів, спрямованих на його виведення (наприклад, стимуляція блювання, промивання шлунка, введення ентеросорбентів та сульфату натрію). Лізиноприл може бути виведений з системного кровотоку шляхом гемодіалізу, при цьому слід уникати застосування поліакрилонітрильних металосульфонатних високопоточних мембран (наприклад, AN 69).

Брадикардію або значну вагусну реакцію можна зменшити шляхом внутрішньовенного

введення атропіну. Для лікування резистентної до терапії брадикардії показано застосування кардіостимулятора.

При розвитку ангіоневротичного набряку необхідна адекватна невідкладна терапія (введення адреналіну (0,3-0,5 мл розчину адреналіну (1:1000) трансдермально), глюкокортикостероїдів, антигістамінних препаратів, забезпечення прохідності дихальних шляхів за допомогою інтубації або ларинготомії).

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

Побічні реакції.

Побічні реакції, пов’язані з лізиноприлом.

Система крові та лімфатична система: зниження рівня гемоглобіну і гематокриту, мієлосупресія, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання.

Нервова система та психічні порушення: запаморочення, головний біль, зміни настрою, парестезії, вертиго, порушення смакових відчуттів, порушення сну, сплутаність свідомості, порушення нюху, порушення рівноваги, дезорієнтація, шум у вухах, зниження гостроти зору, симптоми депресії, синкопе, галюцинації.

Серцево-судинна система: артеріальна гіпотензія (особливо після прийому першої дози препарату пацієнтами з дефіцитом натрію, дегідратацією, серцевою недостатністю), ортостатичні ефекти (включаючи гіпотензію), припливи, біль/дискомфорт у грудях, інфаркт міокарда або цереброваскулярний інсульт, можливо, вторинний через надмірну артеріальну гіпотензію у пацієнтів групи високого ризику; пальпітація, тахікардія, брадикардія, феномен Рейно. При застосуванні лізиноприлу пацієнтам із гострим інфарктом міокарда можливі, особливо у перші 24 години, AV-блокада II-III ступенів, тяжка артеріальна гіпотензія та/або порушення функції нирок, у поодиноких випадках – кардіогенний шок.

Кістково-м’язова система: були зареєстровані м’язові спазми.

Дихальна система, органи грудної клітки та середостіння: кашель, риніт, бронхіт, диспное, бронхоспазм, синусит, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія. Були зареєстровані інфекції верхніх дихальних шляхів.

Травний тракт та гепатобіліарна система: діарея, запор, блювання, нудота, біль у животі, диспепсія, сухість у роті, глосит, зниження апетиту, панкреатит, інтестинальна

ангіоедема, гепатоцелюлярний або холестатичний гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність.

Дуже рідко повідомлялося про випадки небажаного перебігу гепатиту, що прогресував до печінкової недостатності. Пацієнтам, які отримували комбінацію лізиноприлу та гідрохлортіазиду та у яких виникла жовтяниця або значно підвищилися рівні печінкових ферментів у сироватці крові, слід припинити застосування даної комбінації з подальшим відповідним медичним наглядом.

Шкіра і підшкірна клітковина: висипання, свербіж, кропив'янка, гіперемія шкіри, алопеція, псоріаз, реакції гіперчутливості/ангіоневротичний набряк: ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосових зв'язок та/або гортані, гіпергідроз, пемфігоїдні реакції, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, псевдолімфома шкіри.

Повідомлялося про комплексну реакцію, що включає один або кілька симптомів: гарячка, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивний тест на антинуклеарні антитіла, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія та лейкоцитоз, висипання, реакції фотосенсибілізції або інші дерматологічні прояви.

Сечовидільна система: дисфункція нирок, уремія, гостра ниркова недостатність, олігурія/анурія.

Ендокринна система: неадекватна секреція антидіуретичного гормона.

Репродуктивна система та молочні залози: імпотенція, гінекомастія.

Метаболічні порушення: гіпоглікемія, подагра.

Загальні порушення та порушення у місці введення: підвищена втомлюваність, астенія.

Результати лабораторних тестів: підвищення рівнів сечовини, креатиніну, білірубіну та печінкових ензимів у сироватці крові, гіперкаліємія, гіпонатріємія, протеїнурія.

Побічні реакції, пов'язані з гідрохлортіазидом.

Система крові та лімфатична система: лейкопенія, нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія з/без пурпури, гемолітична та апластична анемії, зменшення гематокриту, мієлосупресія, лімфаденопатія.

Імунна система: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції, анафілактичний шок, ангіоневротичні набряки (у т.ч. набряки обличчя, губ, язика, гортані, кінцівок, кишкові набряки).

Порушення метаболізму та трофіки: зниження апетиту/анорексія, гіперурикемія, що може провокувати подагричні напади у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання, подагра; електролітний дисбаланс, у т.ч. гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпохлоремічний алкалоз, що може спровокувати печінкову енцефалопатію/кому, гіпомагніємія, гіперкальціємія; гіперглікемія, глюкозурія, порушення толерантності до глюкози, що може зумовити маніфестацію латентного цукрового діабету; підвищення рівнів сечовини, креатиніну, ферментів печінки, білірубіну, холестерину, ліпідів, тригліцеридів у плазмі крові.

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

Нервова система: запаморочення, головний біль, парестезії, судоми, апатія, відчуття втоми, слабкість, астенія.

Органи зору: транзиторна нечіткість/зниження гостроти зору, ксантопсія, кон'юктивіт, хоріоїдальний випіт, гостра міопія і вторинна гостра закритокутова глаукома.

Органи слуху та рівноваги: вертиго, дзвін у вухах, вушний біль.

Серцево-судинна система: аритмії, ортостатична гіпотензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія; некротичний ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт).

Дихальна система, органи грудної клітки і середостіння: гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), включаючи пневмоніт і набряк легенів (див. розділ «Особливості застосування»).

Травна система: нудота, блювання, діарея, запор, сухість у роті, відчуття спраги, стоматит/афтозні язви, глосит, зміна смакових відчуттів, печія, подразнення шлунка/біль/спазм в епігастральній ділянці, панкреатит, сіаладеніт.

Гепатобіліарна система: розвиток печінкової енцефалопатії або печінкової коми, гепатоцелюлярна або холестатична жовтяниця, холецистит.

Шкіра та підшкірна клітковина: шкірний висип, реакції фотосенсибілізації, свербіж, кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, шкірні вовчакоподібні реакції/загострення системного червоного вовчака, алопеція.

Опорно-руховий апарат: судоми або біль у м'язах, м'язова слабкість, артрити.

Сечовидільна система: порушення функції нирок, інтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність.

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

Інші: зниження потенції/імпотенція, підвищення температури тіла.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в пачці; по 60 таблеток у контейнері, по 1 контейнеру в пачці; по 90 таблеток у контейнері, по 1 контейнеру в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Товариство з обмеженою відповідальністю «АГРОФАРМ».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

Україна, 08200, Київська обл., м. Ірпінь, вул. Центральна, 113-А.