

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КО-ДИРОТОН®

(CO-DIROTON®)

Склад:

діючі речовини: лізиноприл, гідрохлоротіазид;

1 таблетка Ко-Диротон® 10 мг/12,5 мг містить лізиноприлу 10 мг (у формі лізиноприлу дигідрату 10,88 мг) і гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), індигодин (Е 132), крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, кальцію гідрофосфату дигідрат, крохмаль частково прежелатинізований, магнію стеарат;

1 таблетка Ко-Диротон® 20 мг/12,5 мг містить лізиноприлу 20 мг (у формі лізиноприлу дигідрату 21,76 мг) і гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), індигодин (Е 132), заліза оксид жовтий (Е 172), крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, кальцію гідрофосфату дигідрат, крохмаль частково прежелатинізований, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Ко-Диротон® 10 мг/12,5 мг: таблетки круглі, плоскі з обох боків, зі знятою фаскою, світло-блакитного кольору, з нечисленними вкрапленнями більш темного кольору. З одного боку гравіювання «С 43». Діаметр близько 8 мм.

Ко-Диротон® 20 мг/12,5 мг: таблетки круглі, плоскі з обох боків, зі знятою фаскою, світло-зеленого кольору, з нечисленними вкрапленнями більш темного кольору. З одного боку гравіювання «С 44». Діаметр близько 8 мм.

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і діуретики.

Код АТХ С09В А03.

Фармакологічні властивості.

Ко-Диротон® є комбінованим препаратом з фіксованою дозою лізиноприлу, інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), і гідрохлоротіазиду – тіазидного діуретика. Обидва компоненти виявляють взаємодоповнюючий та адитивний антигіпертензивний ефект.

Фармакодинаміка

Лізиноприл. Механізм дії.

Лізиноприл є інгібітором ферменту пептидилдипептидази. Лізиноприл інгібує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), який каталізує перетворення ангіотензину I в вазоконстрикторний пептид ангіотензин II. Ангіотензин II також стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз. В результаті інгібування АПФ спостерігається зниження концентрації ангіотензину II і, як наслідок, пригнічення судинозвужувальної активності і секреції альдостерону. Цей ефект призводить до збільшення концентрації калію в сироватці крові.

Вважається, що лізиноприл знижує артеріальний тиск завдяки механізму первинного пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. 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.

Клінічна ефективність та безпека

Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему (РАС)

Відомо, що у двох масштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Міжнародне дослідження з досягнення цільових показників при тривалому лікуванні телмісартаном як монотерапії та комбінованої терапії з раміприлом)) та VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Дослідження лікування нефропатії у пацієнтів з діабетом у Відділенні ветеранів)) вивчали застосування комбінації інгібітора АПФ з блокатором рецепторів ангіотензину II.

Дослідження ONTARGET проводили з участю пацієнтів, які в анамнезі мали серцево-судинні чи цереброваскулярні захворювання або цукровий діабет II типу з ознаками ішемічного ураження органів. У дослідженні VA NEPHRON-D брали участь пацієнти з цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією.

У цих дослідженнях не був продемонстрований значущий позитивний ефект на результати з точки зору стану нирок та/або серцево-судинної системи та летальності, при цьому існував високий ризик гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотензії порівняно з монотерапією. Ці результати також застосовні до інших інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II, зважаючи на їх схожі фармакодинамічні властивості. Тому інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Відомо, що дослідження ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and

Renal Disease Endpoints/Дослідження аліскірену у пацієнтів з діабетом II типу із застосуванням основних параметрів з точки зору стану серцево-судинної системи та нирок) проводили для вивчення позитивного впливу додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або блокатором рецепторів ангіотензину II у пацієнтів із цукровим діабетом II типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням або обома видами захворювань. Дослідження було припинено достроково через високий ризик побічних реакцій. Частота летальних наслідків через серцево-судинні захворювання та інсульт була вищою у групі застосування аліскірену, ніж у групі плацебо, і побічні реакції, у тому числі серйозні (гіперкаліємія, гіпотензія та ниркова недостатність), реєструвалися частіше у групі аліскірену порівняно з групою плацебо.

Гідрохлоротіазид. Механізм дії.

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

Тіазиди зазвичай не впливають на нормальний артеріальний тиск.

Немеланомний рак шкіри (НМРШ)

На підставі доступних даних, отриманих в епідеміологічних дослідженнях, описаний взаємозв'язок між сумарною дозою гідрохлоротіазиду і розвитком НМРШ. Одне дослідження включало 71533 випадки базально-клітинної карциноми (БКК) та 8629 випадків плоскоклітинної карциноми (ПКК), група контролю – 1430833 та 172462 особи відповідно. Застосування високих доз гідрохлоротіазиду (сумарна доза ≥ 50000 мг) характеризувалося наступним скоригованим співвідношенням шансів: 1,29 (95 % ДІ: 1,23-1,35) – для БКК і 3,98 (95 % ДІ: 3,68-4,31) – для ПКК. Чіткий взаємозв'язок між сумарною дозою і ризиком розвитку раку шкіри простежувався і при БКК, і при ПКК. Інше дослідження показало можливий взаємозв'язок між раком губи (ПКК) і застосуванням гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губи співвідносили з 63067 суб'єктами групи контролю з використанням методу випадкової вибірки. Продемонстровано взаємозв'язок із сумарною дозою зі співвідношенням шансів 2,1 (95 % ДІ: 1,7-2,6), показник збільшувався до 3,9 (3,0-4,9) при застосуванні високих доз гідрохлоротіазиду (~ 25000 мг) і до 7,7 (5,7-10,5) – при застосуванні найвищих сумарних доз препарату (~ 100000 мг) (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Одночасне застосування лізиноприлу і гідрохлоротіазиду має незначний вплив (або не впливає) на біодоступність кожного з компонентів. Комбінований препарат є біоеквівалентним одночасному прийому компонентів препарату у вигляді окремих лікарських форм.

Лізиноприл.

Абсорбція. Після перорального прийому лізиноприлу пік концентрації у плазмі досягається протягом приблизно 7 годин, хоча існує тенденція до невеликої затримки у часі досягнення максимальної концентрації у сироватці крові у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. На підставі даних про виведення з сечею середня величина абсорбції лізиноприлу у діапазоні вивчених доз (5–80 мг) становить приблизно 25 % з міжіндивідуальною варіабельністю в 6–60 %. Абсолютна біодоступність знижується приблизно на 16 % у пацієнтів із серцевою недостатністю. Абсорбція лізиноприлу не залежить від прийому їжі.

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

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

Елімінація. Лізіноприл не піддається метаболізму, і вся його абсорбована кількість виводиться нирками у незміненому вигляді. При багаторазовому введенні лізіноприл має ефективний напівперіод кумуляції 12,6 години. Кліренс лізіноприлу 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 насичуване зв'язування з АПФ і не має дозозалежного характеру.

Порушення функції печінки

Порівняно зі здоровими добровольцями, у пацієнтів з порушенням функції печінки при цирозі спостерігалось зменшення абсорбції (приблизно на 30 % за даними виведення з сечею), але збільшення впливу лізіноприлу (приблизно на 50 %) у зв'язку зі зниженим кліренсом.

Порушення функції нирок

При порушенні функції нирок спостерігається уповільнення виведення лізіноприлу, який виводиться нирками. Однак це уповільнення стає клінічно значущим тільки тоді, коли швидкість клубочкової фільтрації зменшується до величини < 30 мл/хв.

Таблиця 1

Показники фармакокінетики лізіноприлу після багаторазового прийому препарату в дозі 5 мг у різних груп пацієнтів із захворюваннями нирок

Функція нирок відповідно до величини кліренсу креатиніну	Кількість	$C_{\max}$ (нг/мл)	$T_{\max}$ (год)	AUC (0-24 год) (нг/год/мл)	$t_{1/2}$ (год)
>80 мл/хв	6	40,3	6	492 /-172	6,0 /-1,1
30-80 мл/хв	6	36,6	8	555 /-364	11,8 /-1,9
5-30 мл/хв	6	106,7	8	2228 /-938	19,5 /-5,2

При кліренсі креатиніну 30–80 мл/хв спостерігається збільшення середнього значення AUC («концентрація-час») лише на 13 %; при кліренсі креатиніну 5–30 мл/хв спостерігається 4–5-кратне збільшення середнього значення AUC.

Лізіноприл може бути видалений з організму за допомогою гемодіалізу. Після 4-годинного сеансу гемодіалізу відмічено зниження концентрації лізіноприлу в плазмі в середньому на 60 % (при величині діалізного кліренсу 40–55 мл/хв).

Серцева недостатність. Пацієнти з серцевою недостатністю схильні до більшого впливу лізіноприлу порівняно зі здоровими добровольцями (збільшення площі під кривою AUC у середньому на 125 %), але на підставі даних про виведення лізіноприлу 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 площі під кривою AUC у плазмі (збільшені приблизно на 60 %) порівняно з молодшими добровольцями.

Гідрохлоротіазид

При контролі концентрації гідрохлоротіазиду в плазмі крові протягом мінімум 24 годин період напіввиведення його варіював від 5,6 до 14,8 години.

Не менше 61 % речовини виводиться в незміненому вигляді протягом 24 годин. Після перорального прийому гідрохлоротіазиду діуретичний ефект розвивається через 2 години, досягає максимуму через 4 години і зберігається протягом 6–12 годин.

Гідрохлоротіазид проникає через плацентарний бар'єр, але не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючих речовин або до однієї з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад».
- Гіперчутливість до інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).
- Гіперчутливість до будь-яких похідних сульфонамідів.
- Ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв).
- Анурія.
- Тяжке порушення функції печінки.
- Одночасне застосування препарату Ко-Диротон® з лікарськими засобами, які містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Фармакодинаміка», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

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

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 підсилює антигіпертензивний ефект.

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

Відомо, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (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 в клітинах ссавців (mTOR) (наприклад, темсіролімус, сіролімус, еверолімус) або інгібіторами нейтральної ендопептидази (наприклад, рацекадотрил) або тканинним активатором плазміногену або вілдагліптином може призвести до збільшення ризику розвитку ангіоневротичного набряку.

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 лізіноприлу і гідрохлоротіазиду в комбінації з препаратами літію не рекомендується. У разі якщо застосування даної комбінації необхідне, слід ретельно контролювати рівень літію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Незважаючи на те, що вміст калію в сироватці крові зазвичай залишається в межах нормальних значень, у деяких пацієнтів при лікуванні лізіноприлом 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, дія триметоприму подібна до дії калійзберігаючих діуретиків, таких як амілорид. Таким чином, одночасний прийом лізиноприлу з перерахованими 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.

Лікарські засоби, здатні спричиняти шлуночкову тахікардію типу «пірует»

Через ризик розвитку гіпокаліємії слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду і лікарських засобів, здатних спричинити шлуночкову тахікардію типу «пірует» (деякі антиаритмічні, антипсихотичні засоби та інші препарати).

Трициклічні антидепресанти/ антипсихотичні препарати/ анестетики

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

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи ацетилсаліцилову кислоту

При тривалому застосуванні НПЗП (селективні інгібітори циклооксигенази-2, ацетилсаліцилова кислота в дозі > 3 г/добу, неселективні НПЗП) можливе ослаблення антигіпертензивної і діуретичної дії інгібіторів АПФ і тiazидів. Одночасне застосування НПЗП та інгібіторів АПФ може призводити до збільшення вмісту калію в сироватці крові і погіршення функції нирок. Як правило, зазначені явища мають оборотний характер. У рідкісних випадках може розвиватися ниркова недостатність, особливо у разі порушення функції нирок, наприклад у пацієнтів літнього віку або пацієнтів з дегідратацією.

Препарати золота

У пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, частіше спостерігалися нітритотіодні (вазомоторні) реакції на тлі застосування ін'єкційних форм препаратів золота (наприклад натрію ауротіомалату). Для нітритотіодних реакцій характерна поява симптомів вазодилатації (почервоніння шкіри), нудота, запаморочення і артеріальна гіпотензія, що може бути тяжкою.

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.

Протидіабетичні засоби

Застосування тіазидів може погіршити толерантність до глюкози. Найчастіше цей ефект

розвивається в перші тижні комбінованої терапії у пацієнтів з порушеною функцією нирок. Може виникнути необхідність у коригуванні дози гіпоглікемічних засобів, у тому числі інсуліну, пацієнтам із цукровим діабетом.

Тіазидні діуретики можуть посилювати гіперглікемічний ефект діазоксиду.

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, послаблюючі засоби, амфотерицин, карбеноксолон, похідні саліцилової кислоти).

Гіпокаліємія може розвинутиися під час одночасного застосування 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

Гіпокаліємія може збільшувати чутливість або реакцію серця на токсичні ефекти, зумовлені препаратами наперстянки (у тому числі підвищення збудливості шлуночків).

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 міорелаксанти (наприклад тубокурарину хлорид)

Тіазиди можуть підвищити чутливість до недеполяризуючих міорелаксантів (наприклад, до тубокурарину).

Соталол

При гіпокаліємії, що виникає при застосуванні тіазидів, може зростати ризик розвитку аритмії при застосуванні соталолу.

Алопуринол

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

Циклоспорин

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і циклоспорину зростає ризик розвитку ураження нирок і розвитку гіперкаліємії. Рекомендовано контролювати рівень калію в сироватці крові.

Ловастатин

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і ловастатину зростає ризик гіперкаліємії.

Цитостатики, імунодепресанти, прокаїнамід

Тіазиди можуть послаблювати ниркову екскрецію цитотоксичних препаратів (наприклад, циклофосфаміду, метотрексату) і потенціювати їх мієлосупресивний ефект (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші супутні препарати

Тіазиди можуть підвищувати ризик розвитку побічних реакцій, спричинених амантадином.

Алкоголь, барбітурати, анестетики можуть посилювати ортостатичну гіпотензію.

Особливості застосування.

Симптоматична артеріальна гіпотензія

У рідкісних випадках у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією може спостерігатися симптоматична артеріальна гіпотензія. Ризик зниження артеріального тиску найбільш імовірний у пацієнтів зі зниженням об'єму циркулюючої крові, наприклад, на тлі терапії діуретиками, при дотриманні дієти з обмеженням солі, внаслідок гемодіалізу, діареї або блювання, або якщо у пацієнта є тяжка ренінзалежна гіпертензія (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

У таких пацієнтів слід регулярно контролювати вміст електролітів у сироватці крові. Підбір доз і лікування пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку клінічно вираженої гіпотензії починають під пильним медичним наглядом.

Пацієнтам з ішемічною хворобою серця або з цереброваскулярними захворюваннями препарат слід застосовувати з особливою обережністю, оскільки надмірне зниження артеріального тиску може призвести до розвитку інфаркту міокарда або гострого порушення мозкового кровообігу.

При розвитку артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину і у разі необхідності провести внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для прийому наступної дози. Після відновлення об'єму циркулюючої крові і нормалізації артеріального тиску терапію можна відновити в менших дозах або почати застосування будь-якого з компонентів препарату як монотерапії.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю, але з нормальним або зниженим артеріальним тиском на тлі застосування лізиноприлу можливе зниження системного артеріального тиску. Цей ефект є очікуваним і зазвичай не є підставою для відміни препарату. При розвитку клінічно вираженої гіпотензії може бути потрібне зниження дози або відміна терапії лізиноприлом та гідрохлоротіазидом.

Стеноз аортального та мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і інші інгібітори АПФ, лізиноприл слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі стенозом мітрального клапана і з обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка (наприклад внаслідок

аортального стенозу або гіпертрофічної кардіоміопатії).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Відомо, що при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену зростає ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і порушення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Таким чином, не рекомендується подвійна блокада РААС шляхом одночасного застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо подвійна блокада абсолютно необхідна, то її слід проводити під наглядом фахівця і при регулярному контролі функції нирок, вмісту електролітів і артеріального тиску.

Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Порушення функції нирок

Тіазиди можуть бути не рекомендовані для застосування пацієнтам із порушенням функції нирок; тіазиди неефективні при значеннях кліренсу креатиніну 30 мл/хв або нижче (що відповідає помірній або тяжкій нирковій недостатності).

Комбінацію лізиноприлу і гідрохлоротіазиду не слід призначати пацієнтам з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 80 мл/хв), поки не будуть підібрані дози окремих компонентів, що відповідають дозам в комбінованому препараті.

Артеріальна гіпотензія, що виникає після початку лікування інгібіторами АПФ у пацієнтів з серцевою недостатністю, може призвести до подальшого погіршення функції нирок. У деяких випадках повідомлялося про розвиток гострої ниркової недостатності (як правило, оборотної).

У пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки на тлі застосування інгібіторів АПФ можливе підвищення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові, зазвичай оборотне після відміни терапії. Імовірність розвитку даного стану вища у пацієнтів з нирковою недостатністю. При наявності вазоренальної гіпертензії існує підвищений ризик розвитку вираженої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності. Лікування таких пацієнтів починають під пильним медичним наглядом із застосуванням низьких доз препарату із подальшим обережним підбором доз. Протягом перших тижнів лікування комбінацією лізиноприлу і гідрохлоротіазиду слід ретельно контролювати функцію нирок, оскільки діуретики сприяють розвитку вищевказаних змін.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією (без виражених фонових захворювань нирок) при одночасному застосуванні лізиноприлу і діуретика можливе підвищення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові. Імовірність розвитку цих порушень вища у пацієнтів з нирковою недостатністю в анамнезі. У таких випадках може бути потрібне зменшення дози та (або) відміна терапії лізиноприлом та (або) діуретиком.

Попереднє лікування діуретиками

Прийом діуретиків слід припинити за 2–3 дні до початку застосування комбінації лізиноприлу і гідрохлоротіазиду. Якщо це неможливо, лікування слід починати з монотерапії лізиноприлом у дозі 5 мг.

Стан після трансплантації нирки

Оскільки даних щодо застосування лізіноприлу пацієнтам після пересадки нирки немає, застосування препарату Ко-Диротон® даній групі пацієнтів не рекомендується.

Анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі

Застосування комбінації лізіноприлу і гідрохлоротіазиду не показано для лікування пацієнтів з нирковою недостатністю, що вимагає проведення гемодіалізу.

Є повідомлення про розвиток анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, при проведенні певних видів гемодіалізу (наприклад, з використанням високопроникних мембран AN69 і при проведенні аферезу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) з використанням декстрану сульфату). У таких випадках слід використовувати діалізні мембрани іншого типу або застосовувати антигіпертензивні засоби інших класів.

Анафілактоїдні реакції при проведенні аферезу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ)

У поодиноких випадках у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, при проведенні аферезу ЛПНЩ з використанням декстрану сульфату спостерігалися загрозливі для життя анафілактичні реакції. Для запобігання розвитку анафілактичних реакцій слід тимчасово припиняти терапію інгібіторами АПФ перед кожною процедурою аферезу.

Захворювання печінки

Пацієнтам з порушенням функції печінки або з прогресуючим захворюванням печінки тiazидні діуретики слід застосовувати з обережністю, оскільки незначні зміни водно-електролітного балансу можуть спровокувати розвиток печінкової коми (див. розділ «Протипоказання»). У рідкісних випадках на тлі застосування інгібіторів АПФ спостерігався синдром розвитку холестатичної жовтяниці або гепатиту з переходом у фульмінантний некроз печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм розвитку цього синдрому неясний. У разі якщо на тлі застосування комбінації лізіноприлу і гідрохлоротіазиду відзначена поява жовтяниці або значне підвищення рівня печінкових ферментів, прийом препарату Ко-Диротон® слід припинити; пацієнт повинен перебувати під пильним медичним наглядом.

Хірургічні втручання, анестезія

При проведенні хірургічних втручань або під час анестезії із застосуванням засобів, що спричиняють артеріальну гіпотензію, лізіноприл може блокувати утворення ангіотензину II у відповідь на компенсаторне вивільнення реніну. При розвитку артеріальної гіпотензії, яку можна пояснити зазначеним механізмом, показано поповнення об'єму циркулюючої крові.

Вплив на метаболізм та ендокринну систему

На тлі застосування інгібіторів АПФ і тiazидів можливе порушення толерантності до глюкози. Може виникнути потреба в регулюванні дози антидіабетичних препаратів, у тому числі інсуліну. У пацієнтів з цукровим діабетом, які отримують пероральні протидіабетичні препарати або інсулін, протягом першого місяця лікування інгібітором АПФ слід ретельно контролювати рівень глікемії.

На тлі застосування тiazидних діуретиків можливий перехід латентної форми цукрового діабету в маніфестну.

На тлі терапії тіазидами може підвищуватися концентрація холестерину і тригліцеридів.

У деяких пацієнтів терапія тіазидами може провокувати розвиток гіперурикемії та (або) подагри. Однак лізіноприл може прискорювати виведення сечової кислоти нирками, тим самим послаблюючи гіперурикемічну дію гідрохлоротіазиду.

Порушення електролітного балансу

При лікуванні діуретиками показане регулярне визначення вмісту електролітів в сироватці крові пацієнта. При застосуванні тіазидів, в тому числі гідрохлоротіазиду, можливе порушення водного або електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремічний алкалоз). До ознак порушення водного або електролітного балансу відносяться: сухість у роті, спрага, слабкість, млявість, сонливість, м'язовий біль або спазми, м'язова втома, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія, порушення з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання). У пацієнтів з набряками в спекотну погоду може розвиватися гіперволемічна гіпонатріємія. Дефіцит хлоридів зазвичай буває незначним і не потребує лікування. Відомо, що тіазиди збільшують виведення магнію з сечею, що може призвести до гіпомагніємії.

Тіазиди можуть знижувати екскрецію кальцію з сечею і спричиняти незначне періодичне підвищення вмісту кальцію в сироватці крові. Виражена гіперкальціємія може бути ознакою прихованого гіперпаратиреозу. Перед дослідженням функції паращитовидних залоз тіазидні діуретики слід відмінити.

Гіперкаліємія

Інгібітори АПФ можуть спричинити розвиток гіперкаліємії, оскільки вони пригнічують виділення альдостерону. Зазвичай даний ефект клінічно незначний у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Однак у пацієнтів із порушеннями функції нирок, цукровим діабетом II типу та/або у пацієнтів, які приймають харчові добавки, що містять калій (у т. ч. замінники солі), калійзберігаючі діуретики, а також у пацієнтів, які застосовують лікарські засоби, які здатні підвищити рівень калію в сироватці крові (такі як гепарин, триметоприм або комбінований лікарський засіб ко-тримоксазол, відомий як триметоприм/сульфаметоксазол та, особливо, антагоністи альдостерону або блокатори рецепторів ангіотензину), може розвинути гіперкаліємія. При необхідності одночасного застосування вищезазначених препаратів рекомендується регулярно контролювати вміст калію в сироватці крові та функціональний стан нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти з цукровим діабетом

У пацієнтів з цукровим діабетом, які отримують пероральні протидіабетичні препарати або інсулін, протягом першого місяця лікування інгібітором АПФ слід ретельно контролювати рівень глікемії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіперчутливість, ангіоневротичний набряк

Інгібітори АПФ

На тлі застосування інгібіторів АПФ, включаючи лізіноприл, у поодиноких випадках можливий розвиток ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, глотки та (або) гортані в будь-який період лікування. Ангіоневротичний набряк може виникнути в будь-який момент під час лікування. При розвитку подібної реакції лізіноприл слід негайно відмінити; пацієнт повинен отримувати відповідну терапію і перебувати під медичним наглядом до повного

зникнення симптомів. Навіть тоді, коли спостерігається тільки набряк язика (без порушення дихальної функції), пацієнту показане тривале спостереження, тому що застосування антигістамінних засобів і кортикостероїдів може бути неефективним.

У рідкісних випадках ангіоневротичний набряк гортані або язика може призвести до летального наслідку. Набряк язика, голосових складок або гортані може призвести до обструкції дихальних шляхів, особливо у пацієнтів, які перенесли хірургічні втручання на органах дихання. У подібних випадках показана екстрена терапія. Може бути потрібним введення розчину адреналіну та (або) забезпечення прохідності дихальних шляхів. Пацієнт повинен перебувати під пильним медичним наглядом до повного і стійкого зникнення симптомів.

У пацієнтів негроїдної раси, які приймають інгібітори АПФ, ангіоневротичний набряк спостерігається частіше, ніж у представників інших рас.

Пацієнти, які мають в анамнезі ангіоневротичний набряк, не пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ, можуть бути більшою мірою схильні до розвитку ангіоневротичного набряку на тлі терапії інгібіторами АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ зі 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» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та вілдагліптином може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад, набряк дихальних шляхів або язика з дихальною недостатністю або без неї) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам, які уже приймають інгібітори АПФ, починати лікування рацекадотрилом, інгібіторами mTOR та вілдагліптином слід з обережністю.

Тіазиди

У пацієнтів, які отримують тіазиди, реакції гіперчутливості можуть розвиватися незалежно від наявності алергії або бронхіальної астми в анамнезі. Описано випадки виникнення або загострення системного червоного вовчака на тлі застосування тіазидних діуретиків.

Десенсибілізація

У пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, можуть виникати анафілактоїдні реакції під час проведення десенсибілізації (наприклад, отрутою перетинчастокрилих). Зазначених реакцій можна уникнути, якщо тимчасово припинити прийом інгібітору АПФ, однак небажані реакції можуть виникнути знову при випадковому повторному призначенні препарату.

Немеланомний рак шкіри

У двох епідеміологічних дослідженнях, виконаних із використанням Данського національного реєстру пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, зареєстровано збільшення ризику розвитку НМРШ (БКК та ПКК) при збільшенні сумарної дози гідрохлоротіазиду. Фотосенсибілізуюча дія

гідрохлоротіазиду може виступати як можливий механізм розвитку НМРШ.

Пацієнтів, які приймають гідрохлоротіазид, слід проінформувати про ризик розвитку НМРШ, про необхідність регулярної перевірки шкірних покривів на наявність нових вогнищ і щодо негайного надання повідомлень про будь-які підозрілі ураження шкіри. З метою мінімізації ризику розвитку раку шкіри пацієнтам слід порекомендувати дотримуватися профілактичних заходів, зокрема обмежити вплив сонячних і УФ-променів, а в разі впливу використовувати відповідні захисні засоби. Необхідно у найкоротші терміни обстежити підозрілі ураження шкірних покривів, включаючи гістологічне дослідження біопсійного матеріалу. Крім того, слід переглянути можливість застосування гідрохлоротіазиду у пацієнтів з НМРШ в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»).

Нейтропенія, агранулоцитоз

У пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, зареєстровано випадки розвитку нейтропенії (агранулоцитозу), тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок і при відсутності інших обтяжливих чинників нейтропенія розвивається рідко. Нейтропенія і агранулоцитоз мають оборотний характер і зникають після відміни інгібітору АПФ. Лізиноприл застосовують з винятковою обережністю пацієнтам із системними захворюваннями сполучної тканини, на тлі терапії імунодепресантами, при терапії алопуринолом або прокаїнамідом, або з поєднанням цих ускладнюючих факторів, особливо пацієнтам з порушеннями функції нирок. Іноді у даної категорії пацієнтів спостерігався розвиток серйозних інфекцій, в тому числі таких, що не відповідали на інтенсивну антибіотикотерапію. При призначенні лізиноприлу таким пацієнтам рекомендується періодично контролювати вміст лейкоцитів в крові. Пацієнти повинні бути поінформовані про необхідність відразу ж повідомляти лікаря про будь-які ознаки інфекції.

Хоріоїдний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома.

Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонамиду, можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають гострий 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.

Етнічна приналежність

У пацієнтів негроїдної раси, які приймають інгібітори АПФ, ангіоневротичний набряк спостерігається частіше, ніж у представників інших рас.

Як і інші інгібітори АПФ, лізиноприл менш ефективно знижує артеріальний тиск у представників негроїдної раси порівняно з пацієнтами інших рас. Ймовірно, це пов'язано з переважно низьким вмістом реніну у пацієнтів негроїдної раси з артеріальною гіпертензією.

Кашель

На тлі лікування інгібіторами АПФ можливий розвиток кашлю. Кашель за своїм характером є непродуктивним, стійким і припиняється після відміни терапії. При диференційній діагностиці

слід враховувати кашель, що виникає на тлі застосування інгібіторів АПФ.

Препарати літію

Зазвичай не рекомендується одночасне застосування інгібіторів АПФ та препаратів літію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Антидопінговий тест

Лікарський засіб Ко-Диротон® містить гідрохлоротіазид, застосування якого може призвести до позитивних результатів антидопінгової проби.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Інгібітори АПФ

Застосовувати інгібітори АПФ у період вагітності протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Епідеміологічні дані про ризик тератогенних ефектів інгібіторів АПФ протягом першого триместру вагітності не дають змоги зробити остаточні висновки. Проте не можна виключити ймовірність ризику їх розвитку. Пацієнткам, які планують завагітніти, слід призначити альтернативну гіпотензивну терапію з доведеним профілем безпеки в період вагітності. Якщо вагітність настала в період лікування, інгібітор АПФ слід негайно відмінити і, якщо можна, розпочати альтернативну терапію.

Відомо, що на тлі застосування інгібіторів АПФ у II і III триместрах вагітності можуть спостерігатися явища фетотоксичності (погіршення функції нирок, олігогідрамніон, уповільнення окостеніння кісток черепа) та неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). Якщо інгібітор АПФ застосовувався з II триместру вагітності, рекомендується провести ультразвукове дослідження нирок і кісток черепа плода. Новонароджені, матері яких приймали інгібітори АПФ, повинні перебувати під ретельним медичним наглядом у зв'язку з можливим розвитком артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Гідрохлоротіазид

Досвід застосування гідрохлоротіазиду у період вагітності (особливо у I триместрі) обмежений. Проведених досліджень на тваринах недостатньо. Гідрохлоротіазид проникає через плацентарний бар'єр. З огляду на механізм фармакологічної дії гідрохлоротіазиду при його застосуванні у II і III триместрах вагітності можливе порушення кровообігу у фетоплацентарному комплексі, а також розвиток жовтяниці, порушення електролітного балансу і тромбоцитопенії у новонародженого.

Гідрохлоротіазид не слід застосовувати при гестаційних набряках, артеріальній гіпертензії вагітних або преєклампсії, оскільки існує ризик зниження об'єму плазми крові і розвитку гіпоперфузії плаценти, при цьому будь-який позитивний ефект щодо перебігу захворювання відсутній.

Гідрохлоротіазид не слід застосовувати для лікування есенціальної артеріальної гіпертензії у вагітних, за винятком рідкісних випадків, коли альтернативне лікування неможливе.

Період годування груддю

Інгібітори АПФ

У зв'язку з відсутністю інформації про застосування комбінації лізиноприлу і гідрохлоротіазиду у період грудного вигодовування, застосування зазначеної комбінації не рекомендовано (див. розділ «Протипоказання»). У період грудного вигодовування необхідно застосовувати препарати з краще вивченим профілем безпеки, особливо у період догляду за новонародженою або недоношеною дитиною.

Гідрохлоротіазид

У невеликих кількостях гідрохлоротіазид проникає у грудне молоко. Високі дози тiazидів спричиняють інтенсивний діурез і можуть пригнічувати вироблення грудного молока. Застосування комбінації лізиноприлу та гідрохлоротіазиду у період грудного вигодовування не рекомендовано. Якщо комбінація лізиноприлу та гідрохлоротіазиду застосовується в період грудного вигодовування, даний комбінований препарат слід призначати в найменшій дозі.

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

На тлі лікування гіпотензивними препаратами (в тому числі при застосуванні комбінації лізиноприлу і гідрохлоротіазиду) може спостерігатися незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. Труднощі при керуванні автотранспортом або при роботі з механізмами індивідуальні і частіше виникають на початку лікування або при зміні дози препарату, а також на тлі вживання алкоголю.

При керуванні автомобілем і роботі з іншими механізмами слід брати до уваги, що на тлі застосування препарату Ко-Диротон® можлива поява запаморочення і стомлюваності (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Есенціальна артеріальна гіпертензія

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 було стабілізовано на тлі терапії окремими активними речовинами у тих же дозуваннях, призначуваних у вигляді окремих препаратів. Стандартна доза – 1 таблетка 1 раз на добу. Як і будь-які інші медичні препарати, які приймають 1 раз на добу, Ко-Диротон® 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.

Порушення функції нирок

Тіазидні діуретики не рекомендується застосовувати пацієнтам з порушенням функції нирок; тіазиди неефективні при значеннях кліренсу креатиніну > 30 і < 80 мл/хв або нижче (тобто при помірній або тяжкій нирковій недостатності).

Ко-Диротон® не можна застосовуватися як початкову терапію пацієнтам з нирковою недостатністю. Пацієнтам з кліренсом креатиніну > 30 і < 80 мл/хв Ко-Диротон® можна застосовувати тільки після індивідуального підбору дози кожного із компонентів препарату. Рекомендована доза лізіноприлу при його застосуванні як монотерапії при нирковій недостатності легкого ступеня становить 5–10 мг.

Попередня терапія діуретиками

Після прийому першої дози препарату Ко-Диротон® може розвинутися симптоматична артеріальна гіпотензія. Розвиток такого стану більш імовірний у пацієнтів з порушеннями водно-електролітного балансу внаслідок попередньої терапії діуретиками. Застосування діуретиків слід припинити за 2–3 дні до початку терапії препаратом Ко-Диротон®. Якщо це неможливо, лікування слід починати з монотерапії лізіноприлом у дозі 5 мг.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку корекція дози не потрібна.

Відомо, що показники ефективності і переносимості лізіноприлу і гідрохлоротіазиду при їх одночасному застосуванні були подібними у літніх та молодших пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Ефективність лізіноприлу при його застосуванні в дозах від 20 до 80 мг була порівнянною у літніх пацієнтів (понад 65 років) та у пацієнтів молодшого віку; монотерапія лізіноприлом також ефективно знижувала діастолічний артеріальний тиск, як і монотерапія гідрохлоротіазидом або атенололом. Згідно з відомими результатами клінічних досліджень, вік не впливає на переносимість лізіноприлу.

Діти

Безпека і ефективність застосування цього лікарського засобу для лікування дітей не встановлені.

Передозування.

Дані про передозування у людини обмежені. При передозуванні інгібіторів АПФ можуть спостерігатися такі симптоми: артеріальна гіпотензія, циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, відчуття серцебиття, брадикардія, запаморочення, тривожність, кашель.

При передозуванні показано проведення інфузії фізіологічного розчину. При розвитку артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину. При необхідності показано проведення інфузії ангіотензину II та (або) внутрішньовенне введення катехоламінів. Якщо препарат прийнятий нещодавно, показано проведення заходів, спрямованих на виведення лізіноприлу (наприклад стимулювання блювання, промивання шлунка, введення абсорбентів і сульфату

натрію).

Лізіноприл може бути видалений із загального кровотоку шляхом гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). При розвитку брадикардії, стійкої до терапії, показано встановлення штучного водія ритму. Слід ретельно контролювати показники життєво важливих функцій, вміст електролітів і креатиніну в сироватці крові.

Симптомами передозування гідрохлоротіазидом є підвищення діурезу, пригнічення свідомості (аж до коми), судоми, парез, порушення серцевого ритму, ниркова недостатність.

Для корекції брадикардії або виражених вагусних реакцій показано введення атропіну.

Гіпокаліємія може призвести до посилення аритмії у пацієнтів, які отримують дигоксин.

Побічні реакції.

Перераховані нижче побічні реакції, зареєстровані на тлі застосування лізіноприлу та (або) гідрохлоротіазиду, розподілені за частотою виникнення відповідно до такої градації: дуже часті

($\geq 1/10$), часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), поодинокі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (не можна оцінити з наявних даних).

Серед побічних реакцій найчастіше спостерігалися кашель, запаморочення, артеріальна гіпотензія і головний біль (виникали у 1–10% пацієнтів). За даними клінічних досліджень, побічні реакції були помірними, мали транзиторний характер та в більшості випадків не потребували відміни терапії.

Лізіноприл

Система органів	Частота розвитку побічних реакцій				
	Часті	Нечасті	Поодинокі	Рідкісні	Частота невідома
З боку крові та лімфатичної системи			зниження рівня гемоглобіну, зниження гематокриту	пригнічення функції кісткового мозку, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз (див. розділ «Особливості застосування»), гемолітична анемія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання	
З боку імунної системи					анафілактична/анафілактоїдна реакція

З боку ендокринної системи			синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ)		
З боку обміну речовин та харчування				гіпоглікемія	
З боку психіки		лабільність настрою, симптоми депресії	сплутаність свідомості		галюцинації
З боку нервової системи	запаморочення, головний біль, синкопе	парестезія, вертиго, порушення смакових відчуттів, порушення сну	розлади нюху		
З боку серця		інфаркт міокарда або порушення мозкового кровообігу, ймовірно, на тлі надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»), пальпітація, тахікардія			
З боку судинної системи	ортостатичні ефекти (в т.ч. ортостатична гіпотензія)	синдром Рейно			припливи
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	кашель (див. розділ «Особливості застосування»)	риніт		бронхоспазм, синусит, алергічний альвеоліт та (або) еозинофільна пневмонія	
З боку шлунково-кишкового тракту	діарея, блювання	нудота, біль у животі, диспепсія	сухість у роті	панкреатит, ангіоневротичний набряк кишечника	
З боку гепатобіліарної системи				гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), жовтяниця, печінкова недостатність* (див. розділ «Особливості застосування»)	

З боку шкіри та підшкірних тканин		висипання, свербіж	гіперчутливість/ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та (або) гортані (див. розділ «Особливості застосування»), кропив'янка, алопеція, псоріаз	підвищена пітливість, пухирчатка (пемфігус), токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, псевдолімфома шкіри**	
З боку нирок та сечовивідних шляхів	порушення функції нирок		уремія, гостра ниркова недостатність	олігурія, анурія	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз		імпотенція	гінекомастія		
Загальні порушення		астенічний синдром, втомлюваність			
Дослідження		підвищення активності печінкових ферментів та білірубіну, підвищення рівня сечовини, підвищення креатиніну в сироватці крові, гіперкаліємія	гіпонатріємія		

*У рідкісних випадках повідомлялося про розвиток гепатиту з подальшим прогресуванням до печінкової недостатності. У разі якщо на тлі застосування комбінації лізіноприлу і гідрохлоротіазиду відзначена поява жовтяниці або значне підвищення активності печінкових ферментів, застосування препарату слід припинити; пацієнт повинен перебувати під пильним медичним наглядом.

**Повідомлялося про розвиток симптомокомплексу, що включає один або кілька симптомів: лихоманка, васкуліт, міалгія, артралгія (артрит), підвищення рівня антинуклеарних антитіл (АНА), збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія, лейкоцитоз, висипання, фотосенсибілізація або інші шкірні реакції.

Гідрохлоротіазид (частота невідома)

Інфекційні та паразитарні захворювання	Сіаладеніт
Доброякісні, злоякісні та неуточнені пухлини (включно з кістами та поліпами)	немеланомний рак шкіри (базально-клітинна карцинома та плоскоклітинна карцинома)
З боку крові та лімфатичної системи	лейкопенія, нейтропенія (агранулоцитоз), тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія, пригнічення функцій кісткового мозку

З боку обміну речовин та харчування	анорексія; гіперглікемія; глюкозурія; гіперурикемія, порушення електролітного балансу (в т.ч. гіпонатріємія та гіпокаліємія, гіпохлоремічний алкалоз, гіпомагніємія), збільшення концентрації холестерину та тригліцеридів, подагра
З боку психіки	непосидючість, депресія, розлади сну
З боку нервової системи	зниження апетиту, парестезія, переднепритомний стан
З боку органів зору	ксантопсія, тимчасове зниження гостроти зору, хоріоїдний випіт, гостра міопія, гостра закритокутова глаукома
З боку органів слуху і рівноваги	Запаморочення
З боку серця	ортостатична гіпотензія
З боку судинної системи	некротизуючий ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт)
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	респіраторний дистрес-синдром (в т.ч. пневмоніт та набряк легень)
З боку шлунково-кишкового тракту	підразнення слизової оболонки шлунка, діарея, запор, панкреатит
З боку гепатобіліарної системи	жовтяниця (жовтяниця, зумовлена внутрішньопечінковим холестазом)
З боку шкіри та підшкірних тканин	реакції фотосенсибілізації, висипання, системний червоний вовчак, шкірні вовчакоподібні реакції, загострення системного червоного вовчака, кропив'янка, анафілактичні реакції, токсичний епідермальний некроліз
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	м'язовий спазм, м'язова слабкість
З боку нирок та сечовивідних шляхів	порушення функції нирок, інтерстиціальний нефрит
Загальні порушення	лихоманка, слабкість

Опис деяких побічних реакцій

Немеланомний рак шкіри (НМРШ): 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.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 1 (10×1) або по 3 (10×3) блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. кн. Ю. Понятовського, 5, Гродзиськ Мазовецький, 05–825, Польща.

Виробник.

ВАТ «Гедеон Ріхтер».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Н–1103, Будапешт, вул. Демреї, 19–21, Угорщина.

Заявник.

ВАТ «Гедеон Ріхтер».

Місцезнаходження заявника.

Н–1103, Будапешт, вул. Демреї, 19–21, Угорщина.