

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛОПРИЛ БОСНАЛЕК® Н 10

(LOPRIL BOSNALIJEK® Н 10)

ЛОПРИЛ БОСНАЛЕК® Н 20

(LOPRIL BOSNALIJEK® Н 20)

Склад:

1 таблетка Лоприл Босналек® Н 10 містить лізиноприлу 10 мг у формі дигідрату, гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

1 таблетка Лоприл Босналек® Н 20 містить лізиноприлу 20 мг у формі дигідрату, гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат дигідрат, маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, заліза оксид жовтий Е 172, для Лоприл Босналек® Н 20 – заліза оксид червоний Е 172.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Лоприл Босналек® Н 10: шестикутні таблетки від світло-жовтого до жовтого кольору, з розподільчою рисою;

Лоприл Босналек® Н 20: шестикутні таблетки від світло-рожевого до рожевого кольору, з розподільчою рисою.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), комбінації. Інгібітори АПФ і діуретики.

Код АТХ С09В А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лоприл Босналек® Н є комбінацією інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту лізиноприлу і діуретика гідрохлоротіазиду.

Лізиноприл є інгібітором пептидилдипептидази. Він блокує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), який є каталізатором перетворення ангіотензину I у судинозвужувальний ангіотензин II. Ангіотензин II також стимулює секрецію альдостерону в корі надниркових залоз. Пригнічення АПФ призводить до зменшення концентрації ангіотензину II у плазмі крові, що спричиняє зниження вазоконстрикції та зменшення секреції альдостерону, а також може спричинити підвищення рівня калію у сироватці крові.

Хоча припускається, що механізмом, завдяки якому лізиноприл зменшує артеріальний тиск, є первинне пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, лізиноприл знижує тиск також у пацієнтів із низькореніною гіпертензією. АПФ ідентичний кіназі II, ензиму, який розщеплює брадикінін. Досі не з'ясовано, чи відіграють роль у терапевтичній дії лізиноприлу збільшені рівні потужного судинорозширювального пептиду брадикініну.

Гідрохлоротіазид є діуретиком та антигіпертензивним засобом. Він знижує реабсорбцію електролітів у дистальних канальцях нирок, що збільшує діурез, унаслідок чого зменшується об'єм крові у кровоносних судинах і знижується підвищений артеріальний тиск. Значне зниження систолічного і діастолічного тиску настає через 3-4 дні від початку прийому гідрохлоротіазиду, а оптимальний антигіпертензивний ефект спостерігається після 3-4 тижнів прийому препарату.

Комбінація лізиноприлу і гідрохлоротіазиду сприяє більш вираженому гіпотензивному ефекту, ніж кожен компонент окремо.

Немеланомний рак шкіри (НМРШ). Наявні дані епідеміологічних досліджень свідчать про кумулятивний дозозалежний зв'язок між гідрохлоротіазидом і розвитком НМРШ. Одне дослідження включало 71533 випадки базальноклітинної карциноми (БКК) та 8629 випадків плоскоклітинної карциноми (ПКК), які порівнювали з 1430833 та 172426 особами контрольної групи відповідно. Високі дози гідрохлоротіазиду (≥ 50000 мг кумулятивно) були пов'язані зі скоригованим відношенням ризиків (ВР) 1,29 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,23-1,35) для базальноклітинної карциноми та 3,98 (95 % ДІ: 3,68-4,31) для плоскоклітинної карциноми. Спостерігався чіткий зв'язок між кумулятивною дозою та відповіддю у пацієнтів з БКК та ПКК. Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губ і застосуванням гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губ були зіставлені з 63 067 осіб, які перебували під контролем при використанні методу вибірки з урахуванням ризиків. Кумулятивна залежність «доза — відповідь» була продемонстрована зі скоригованим ВР 2,1 (95 % ДІ: 1,7-2,6), збільшуючись до ВР 3,9 (3,0-4,9) при застосуванні високої дози (~ 25000 мг) і ВР 7,7 (5,7-10,5) при застосуванні найвищої дози (~ 100000 мг).

Фармакокінетика.

Максимальна концентрація лізиноприлу у плазмі крові настає через 7 годин після перорального застосування, хоча у хворих із гострим інфарктом міокарда була виявлена тенденція до незначної затримки часу досягнення максимальної концентрації у сироватці крові. Середнє значення абсорбції становить приблизно 25 % та варіює в окремих пацієнтів від 6 % до 60 % у вивченому діапазоні дози (5-80 мг). Біодоступність знижена приблизно у 16 % пацієнтів із серцевою недостатністю.

Лізиноприл незначно зв'язується з білками плазми крові, крім циркулюючого АПФ. Не метаболізується та виводиться у незміненому вигляді з сечею. При багаторазовому прийомі ефективний кумулятивний напівперіод лізиноприлу становить 12,6 години. Кліренс лізиноприлу у здорових добровольців — приблизно 50 мл/хв. Зниження концентрації у сироватці крові демонструє пролонговану термінальну фазу, яка не сприяє накопиченню препарату. Ця фаза, імовірно, свідчить про насиченість зв'язування з АПФ та не пропорційна до дози. У хворих на цироз порушення функції печінки призводить до зменшення абсорбції лізиноприлу (близько 30 %), а через зниження кліренсу збільшується експозиція (близько 50 %) порівняно зі здоровими добровольцями.

При порушенні функції нирок знижується виведення лізиноприлу, але це має клінічне значення, якщо показники клубочкової фільтрації нижче 30 мл/хв. При помірному ступені ураження нирок (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) середнє значення АUC зростає лише на 13 %, тоді як при тяжкому ступені ураження нирок (кліренс креатиніну 5–30 мл/хв) значення АUC збільшується у 4–5 разів. Лізиноприл може бути видалений шляхом діалізу. Протягом 4 годин гемодіалізу концентрація лізиноприлу у плазмі крові зменшилась у середньому на 60 % (кліренс креатиніну 40–55 мл/хв).

Пацієнти з серцевою недостатністю мають більшу експозицію лізиноприлу (збільшення значення АUC у середньому становить 125 %), але зменшену в середньому на 16 % абсорбцію порівняно зі здоровими добровольцями.

Пацієнти літнього віку мають вищий рівень лізиноприлу в крові та збільшене приблизно на 60 % значення АUC порівняно з молодшими пацієнтами.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для терапії легкої та помірної артеріальної гіпертензії у пацієнтів, стан яких був стабілізований у результаті застосування лізиноприлу та гідрохлоротіазиду окремо у тих же дозуваннях.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу, до інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), а також до будь-яких похідних сульфонаміду;
- ангіоневротичний набряк, пов'язаний із прийомом інгібіторів АПФ в анамнезі, спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;
- вагітність та планування вагітності (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- анурія, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);

- тяжка печінкова недостатність;

- одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими препаратами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»);

- одночасне застосування із сакубітрилом/валсартаном; не слід починати прийом лікарського засобу Лоприл Босналек Н[®] раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антигіпертензивні засоби: при комбінації з іншими антигіпертензивними засобами може додатково зменшитися артеріальний тиск. При прийомі з нітрогліцерином або з іншими нітратами чи іншими судинорозширювальними засобами можливе подальше зниження артеріального тиску.

Слід уникати комбінації з препаратами, що містять аліскірен. Клінічні дослідження свідчать, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоційована з підвищеним ризиком артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та порушення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно з таким при монотерапії.

Препарати, які підвищують ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Одночасне застосування інгібіторів АПФ із 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, сиролімус, еверолімус), або інгібіторами нейтральної ендопептидази (наприклад, рацекадотрил), або тканинним активатором плазміногену або вілдагліптином збільшує ризик розвитку ангіоневротичного набряку.

Літій: при одночасному прийомі з інгібіторами АПФ можливе оборотне збільшення концентрації літію у сироватці крові з появою токсичних ефектів. Прийом тіазидів збільшує ризик отруєння літієм. Тому не рекомендується приймати препарати літію одночасно з лізиноприлом і гідрохлоротіазидом. Якщо сумісне застосування є необхідним, слід контролювати рівень літію у сироватці крові.

Харчові добавки, що містять калій, калійзберігаючі діуретики або солезамінники, що містять калій. Зазвичай втрата калію внаслідок прийому тіазидних діуретиків послаблюється калійзберігаючою дією лізиноприлу. Незважаючи на те, що вміст калію в сироватці крові зазвичай залишається в межах нормальних значень, у деяких пацієнтів при лікуванні лізиноприлом може виникнути гіперкаліємія. Застосування харчових добавок із вмістом калію, калійзберігаючих діуретиків (спіронолактон, тріамтерен, амilorид) або солезамінників, що містять калій, може спричинити гіперкаліємію, особливо у пацієнтів з порушеною функцією нирок або з цукровим діабетом II типу. Одночасне застосування інгібіторів АПФ з іншими препаратами, що підвищують рівень калію в сироватці крові, такими як триметоприм і котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), збільшує ризик гіперкаліємії. Таким чином, одночасний прийом препарату з перерахованими вище лікарськими засобами не

рекомендується. У разі необхідності одночасного застосування потрібна обережність та періодичний контроль вмісту калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Гепарин: при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ можлива гіперкаліємія. Рекомендується моніторинг вмісту калію в сироватці крові.

Лікарські засоби, здатні спричиняти шлуночкову тахікардію типу «пірует». Через ризик розвитку гіпокаліємії потрібна обережність при одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду і лікарських засобів, здатних спричинити шлуночкову тахікардію типу «пірует» (деякі антиаритмічні, антипсихотичні засоби та інші препарати).

Трициклічні антидепресанти, нейролептики, анестетики, алкоголь, барбітурати, наркотики: при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ можливе подальше зниження артеріального тиску. Алкоголь, барбітурати, анестетики можуть посилювати ортостатичну гіпотензію.

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 тіазидів. Одночасне застосування НПЗП й 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, у пацієнтів літнього віку або пацієнтів з дегідратацією.

Золото: нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи гіперемію, нудоту, запаморочення, артеріальну гіпотензію, яка може бути досить серйозною) при ін'єкції золота (натрію ауротіомалату) частіше спостерігались у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ.

Симпатоміметики: можуть зменшити 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 (пероральні цукрознижувальні препарати та інсулін): застосування тіазидів може погіршити толерантність до глюкози. Цей ефект частіше спостерігається протягом перших тижнів комбінованої терапії та у пацієнтів із порушенням функції нирок. Може виникнути необхідність у коригуванні дози гіпоглікемічних засобів.

Тіазидні діуретики можуть посилювати гіперглікемічний ефект діазоксиду.

Амфотерицин В (парентерально), 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, проносні засоби, амфотерицин, карбеноксолон, похідні саліцилової кислоти).

Гіпокаліємія може розвинути під час одночасного застосування стероїдів або АКТГ.

Солі кальцію: можливе підвищення рівня кальцію в сироватці крові внаслідок зниження його екскреції з організму. Якщо необхідне сумісне застосування добавок кальцію або вітаміну D, слід проводити ретельний моніторинг рівня кальцію і 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: зниження абсорбції гідрохлоротіазиду. Тому Лоприл Босналек® Н слід приймати принаймні за 1 годину до або через 4–6 годин після прийому зазначених препаратів.

Недеполяризуючі м'язові релаксанти (наприклад, тубокурарин): тіазиди можуть посилювати дію цих лікарських засобів.

Соталол: спричинена тіазидами гіпокаліємія підвищує ризик розвитку аритмії.

Алопуринол: при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ зростає ризик розвитку ураження нирок і розвитку лейкопенії.

Циклоспорин: при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ зростає ризик ушкодження нирок і гіперкаліємії. Рекомендовано контролювати рівень калію в сироватці крові. При одночасному застосуванні циклоспорину може посилюватись гіперурикемія та зростати ризик ускладнень на зразок подагри.

Ловастатин: при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ зростає ризик гіперкаліємії.

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

Амантадин: тіазиди збільшують ризик розвитку побічних ефектів амантадину.

-

Особливості застосування.

Симптоматична гіпотензія. У пацієнтів з неускладненою гіпертензією розвиток симптоматичної гіпотензії спостерігається рідко. Гіпотензія більш імовірна при наявності дегідратації при прийомі діуретиків, при низькосольових дієтах, при діалізі, діареї та блюванні або у випадку серйозної ренінзалежної гіпертензії. Таким пацієнтам потрібен регулярний контроль електролітів сироватки крові. Для пацієнтів із високим ризиком розвитку симптоматичної гіпотензії початок терапії та підбір дози слід проводити під ретельним медичним наглядом. Особливої уваги потребують пацієнти з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними розладами, у яких надмірне зниження тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Якщо гіпотензія виникла, пацієнта слід покласти на спину та при необхідності ввести фізіологічний розчин шляхом внутрішньовенної інфузії. Тимчасова гіпотензивна реакція не є протипоказанням для подальшого застосування лікарського засобу. Як тільки артеріальний тиск підвищиться після відновлення об'єму рідини, можна застосовувати препарат, або кожен із компонентів окремо.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю, які мають нормальний або низький артеріальний тиск, при застосуванні лізиноприлу може спостерігатися додаткове зниження артеріального тиску. Цей ефект є очікуваним і зазвичай не потребує припинення лікування. При розвитку клінічно вираженої гіпотензії потрібно зменшити дозу або припинити застосування препарату.

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). Одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоційоване з підвищеним ризиком артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та порушення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому 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 тільки під наглядом фахівців і при постійному моніторингу функції нирок, вмісту електролітів та артеріального тиску.

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

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

Лоприл Босналек® Н не слід призначати пацієнтам із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну \leq 80 мл/хв), доки 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 деяких пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом ниркової артерії однієї нирки, особливо при нирковій недостатності, під час лікування інгібіторами АПФ спостерігалось збільшення рівня сечовини і креатиніну в сироватці крові, що зазвичай було оборотним після припинення терапії. При наявності реноваскулярної гіпертензії підвищується ризик розвитку серйозної гіпотензії та ниркової недостатності. Для таких пацієнтів терапію слід починати під пильним медичним наглядом з низьких доз та ретельно підбирати дозу. Слід контролювати функцію нирок протягом перших тижнів лікування комбінацією лізиноприлу і гідрохлоротіазиду.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без очевидних ознак хвороби нирок при одночасному застосуванні лізиноприлу і діуретика можливе зазвичай незначне та тимчасове збільшення рівня сечовини і креатиніну в сироватці крові. Це явище найбільш імовірне у пацієнтів з порушенням функції нирок. У цьому випадку потрібне зменшення дози або відміна діуретика та/або лізиноприлу.

Попередню терапію діуретиками рекомендовано припинити за 2-3 дні до початку терапії Лоприлом Босналек® Н. Якщо це неможливо, терапію слід розпочинати з 5 мг лізиноприлу окремо.

Застосування пацієнтам із трансплантованою ниркою: не рекомендоване через відсутність необхідного досвіду.

Анафілактичні реакції у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. Застосування комбінації лізиноприл/гідрохлоротіазид не показано для лікування пацієнтів з нирковою недостатністю,

що вимагає проведення гемодіалізу. Повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій у пацієнтів, які знаходилися на гемодіалізі (у т. ч. з використанням високопроточних мембран AN 69) та застосовували інгібітори АПФ. У таких випадках необхідно змінити або тип мембран, або клас антигіпертензивних засобів.

Анафілактичні реакції протягом аферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). У пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, при проведенні аферезу ЛПНЩ з використанням декстрану сульфату іноді спостерігалися загрозові для життя анафілактичні реакції. Для уникнення цього слід тимчасово припинити прийом інгібіторів АПФ перед кожним проведенням аферезу.

Печінкова недостатність. Тіазиди слід застосовувати з обережністю при порушеннях функції або прогресуючих захворюваннях печінки через ризик печінкової коми внаслідок водного та електролітного дисбалансу. В окремих випадках прийом інгібіторів АПФ може бути пов'язаний із синдромом, який починається із холестатичної жовтяниці та прогресує до некрозу, а іноді до летального наслідку. Механізм виникнення цього синдрому невідомий. Пацієнтам, які приймають лізиноприл/гідрохлоротіазид, при появі жовтяниці або при зростанні рівня печінкових ферментів слід припинити прийом препарату та отримати необхідну медичну допомогу.

Хірургічні втручання/анестезія. При проведенні хірургічних втручань або під час анестезії із застосуванням засобів, що спричиняють артеріальну гіпотензію, лізиноприл 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.

Метаболічні та ендокринні ефекти. На тлі терапії інгібіторами АПФ та тіазидами може знижуватися толерантність до глюкози. Може бути потрібна корекція дози протидіабетичних препаратів, включаючи інсулін. У пацієнтів, які приймають пероральні протидіабетичні засоби або інсулін, слід ретельно контролювати рівні глікемії протягом першого місяця лікування інгібітором АПФ. На тлі терапії тіазидами може проявитися латентний цукровий діабет.

Підвищення рівня холестерину і тригліцеридів може бути пов'язано з терапією тіазидами.

Тіазидна терапія у деяких пацієнтів може провокувати появу гіперурикемії та/або подагри. Проте лізиноприл може збільшити виведення сечової кислоти з сечею і таким чином послабити гіперурикемічний ефект гідрохлоротіазиду.

Порушення водно-електролітного балансу. Під час терапії діуретиками пацієнтам необхідно регулярно визначення рівня електролітів у сироватці крові. Тіазиди можуть спричинити порушення водно-сольового балансу (гіповолемію, гіпокаліємію, гіпонатріємію, гіпохлоремічний алкалоз). Загрозливими ознаками цього є сухість у роті, спрага, слабкість, млявість, сонливість, м'язові болі і судоми, м'язова втома, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія та шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання). У пацієнтів з набряками в спекотну погоду може розвиватися гіпонатріємія розбавлення. Дефіцит хлоридів зазвичай легкого ступеня і не потребує лікування. Тіазиди збільшують виведення магнію з сечею, що може призвести до гіпомагніємії.

Тіазиди можуть зменшувати виділення кальцію з сечею і спричиняти стрибкоподібне незначне підвищення вмісту кальцію в сироватці крові. Виражена гіперкальціємія може бути ознакою

прихованого гіперпаратиреозу. Слід відмінити тiazидні діуретики перед дослідженням функції паращитовидних залоз.

Гіперкаліємія. Інгібітори АПФ можуть спричинити підвищення рівня калію, оскільки вони пригнічують виділення альдостерону. Зазвичай у пацієнтів з нормальною функцією нирок цей ефект незначний. Факторами ризику гіперкаліємії є ниркова недостатність, цукровий діабет, прийом калійзберігаючих діуретиків, прийом харчових добавок, що містять калій (у т. ч. замінників солі), або препаратів, що можуть спричинити зростання рівня калію (гепарин, триметоприм, комбінований лікарський засіб котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) та, особливо, антагоністи альдостерону або блокатори рецепторів ангіотензину). Якщо одночасний прийом таких засобів є необхідним, слід контролювати рівень калію у сироватці крові та функціональний стан нирок.

Цукровий діабет. 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. На тлі застосування інгібіторів АПФ у поодиноких випадках можливий розвиток ангіоневротичного набряку (в будь-який момент лікування). Пацієнтів, яким призначено Лоприл Босналек® Н, слід поінформувати про ознаки ангіоневротичного набряку, щоб вони могли своєчасно звернутися до лікаря (набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, глотки та/або гортані). При розвитку такої реакції слід негайно відмінити препарат; пацієнт має отримати 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.

Пацієнти, у яких раніше спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку, не пов'язані з прийомом інгібіторів АПФ, більш схильні до ангіоедеми при прийомі інгібіторів АПФ.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Лікування сакубітрилом/валсартаном можна розпочинати лише через 36 годин після прийому останньої дози лікарського засобу Лоприл Босналек® Н. Лікування препаратом Лоприл Босналек® Н можна розпочинати лише 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 підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад, набряк дихальних шляхів або язика, з дихальною недостатністю чи без неї). Пацієнтам, які уже приймають інгібітори АПФ, починати лікування рацекадотрилом, інгібіторами mTOR та вілдагліптином слід з обережністю.

У пацієнтів, які отримують тіазиди, реакції гіперчутливості можуть розвиватися незалежно від наявності алергії або бронхіальної астми в анамнезі. Повідомлялось про виникнення або загострення системного червоного вовчака на тлі прийому тіазидів.

Десенсибілізація. У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час проведення десенсибілізації (наприклад, отрутою перетинчастокрилик) можуть виникнути анафілактичні реакції. Цього можна уникнути, якщо тимчасово припинити прийом інгібітору АПФ.

Немеланомний рак шкіри. За даними двох епідеміологічних досліджень, спостерігався підвищений ризик розвитку немеланомного раку шкіри (базальноклітинна карцинома і плоскоклітинна карцинома), пов'язаний із впливом підвищених кумулятивних доз гідрохлоротіазиду. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може бути потенційним механізмом розвитку НМРШ. Пацієнтів, які приймають гідрохлоротіазид, слід проінформувати про ризик розвитку немеланомного раку шкіри, їм слід рекомендувати регулярно перевіряти шкіру на наявність нових уражень та негайно повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри. Таким пацієнтам слід рекомендувати вжити профілактичних заходів для зниження впливу сонячного та ультрафіолетового випромінювання. Слід також переглянути застосування гідрохлоротіазиду для пацієнтів, які раніше перенесли НМРШ (див. розділ «Побічні реакції»).

Нейтропенія/агранулоцитоз. При прийомі інгібіторів АПФ можливий розвиток нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії, анемії, які мають оборотний характер за умови відміни інгібітору АПФ. У пацієнтів із нормальною функцією нирок та без інших обтяжливих факторів нейтропенія зустрічається рідко. Потрібна надзвичайна обережність при застосуванні лізиноприлу пацієнтам з аутоімунними та колагеновими захворюваннями, при імуносупресивній терапії, лікуванні алопуринолом або прокаїнамідом, особливо у випадку порушень функції нирок. У таких пацієнтів можуть розвинути серйозні інфекції, стійкі до інтенсивної антибіотикотерапії, тому потрібно періодично перевіряти показники клітин крові і проінформувати пацієнтів про необхідність повідомляти лікаря про будь-які прояви інфекції.

Раса. Інгібітори АПФ у представників негроїдної раси частіше спричиняють ангіоневротичний набряк та можуть бути менш ефективними, можливо через більш поширений серед цих пацієнтів низький реніновий статус.

Кашель. Повідомлялося про розвиток непродуктивного стійкого кашлю при прийомі інгібіторів АПФ, який припиняється після відміни лікування. Можливий зв'язок кашлю з прийомом інгібіторів АПФ слід враховувати при диференційній діагностиці кашлю.

Антидопінговий тест. Застосування гідрохлоротіазиду може спричинити позитивні результати антидопінгової проби.

Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома. Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонаміду, можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний 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. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Гостра респіраторна токсичність.

Після прийому гідрохлоротіазиду повідомлялося про дуже рідкісні важкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). набряк легень зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку захворювання симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення стану легень та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, застосування гідрохлоротіазиду слід припинити і провести відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Епідеміологічні дані відносно тератогенної дії інгібіторів АПФ у період вагітності свідчать про токсичну дію на плід (пригнічення функції нирок, олігогідрамніоз, гіпоплазія кісток черепа) і новонароджених (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). При плануванні вагітності слід обрати альтернативне антигіпертензивне лікування препаратом зі встановленим профілем безпеки для застосування у період вагітності. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним. У цьому випадку рекомендований ультразвуковий контроль функції нирок і черепа плода. Необхідно провести обстеження дітей, матері яких приймали інгібітори АПФ, на наявність артеріальної гіпотензії.

Досвід застосування гідрохлоротіазиду у період вагітності обмежений. Гідрохлоротіазид проникає крізь плаценту. Застосування гідрохлоротіазиду у II та III триместрі може погіршити фето-плацентарну перфузію і спричинити розвиток жовтяниці плода і новонародженого, порушення електролітного балансу, тромбоцитопенії.

Гідрохлоротіазид не можна застосовувати для лікування гестаційного набряку, артеріальної та гестаційної гіпертензії чи прееклампсії у вагітних, оскільки замість сприятливого впливу на перебіг захворювання він підвищує ризик зменшення об'єму плазми і зниження плацентарної перфузії.

Застосування препарату протипоказано у період годування груддю.

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

Як і інші протигіпертензивні засоби, комбінація лізиноприл/гідрохлоротіазид може слабо або помірно впливати на швидкість реакції внаслідок розвитку побічних реакцій, залежно від індивідуальної сприйнятливості пацієнта, особливо на початку терапії або при зміні дозування, а також якщо застосування препарату поєднувати із вживанням алкоголю. Тому на початку застосування препарату (період визначається індивідуально лікарем) слід утриматися від керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами. Пізніше ступінь обмеження визначається індивідуально лікарем.

Спосіб застосування та дози.

Артеріальна гіпертензія. Рекомендована доза 1 таблетка на добу, щодня у той же час. Загалом, якщо бажаний терапевтичний ефект не може бути досягнутий протягом 2-4 тижнів, доза може бути збільшена до 2 таблеток 1 раз на добу.

Попередня терапія діуретиками. На початку застосування Лоприлу Босналек® Н може розвинути симптоматична гіпотензія. Розвиток даного стану більш імовірний у пацієнтів з дегідратацією та/або виснаженням запасу солі у результаті попередньої терапії діуретиками. Тому рекомендовано за 2-3 дні до початку терапії Лоприлом Босналек® Н перервати прийом діуретика. Якщо це неможливо, терапію слід розпочинати з 5 мг лізиноприлу.

Ниркова недостатність. Тіазидні діуретики не слід призначати при значній нирковій недостатності — вони не ефективні, якщо кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв. Лоприл Босналек® Н не застосовують як початкову терапію для пацієнтів з нирковою недостатністю.

При кліренсі креатиніну > 30 і < 80 мл /хв Лоприл Босналек® Н можна застосовувати, але тільки після підбору компонентів окремо. Рекомендована доза лізиноприлу при нирковій недостатності легкого ступеня становить 5-10 мг.

Пацієнти літнього віку. Корекція дози не потрібна.

В клінічних дослідженнях ефективність та переносимість лізиноприлу і гідрохлоротіазиду при комбінованій терапії була подібна як у пацієнтів літнього віку, так й у молодших пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Лізиноприл, у добовій дозі від 20 до 80 мг, був однаково ефективний у людей літнього віку (від 65 років) і молодших пацієнтів. Монотерапія лізиноприлом також ефективно знижувала діастолічний артеріальний тиск, як і монотерапія гідрохлоротіазидом або атенололом; вік не впливав на переносимість лізиноприлу.

Діти.

Безпека та ефективність для лікування дітей не встановлені, тому цей лікарський засіб не слід застосовувати у педіатричній практиці.

Передозування.

Дані про випадки передозування у людини обмежені.

Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати артеріальну гіпотензію, судинний колапс, електролітний дисбаланс, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, серцебиття, брадикардію, запаморочення, занепокоєння, кашель.

Найчастішими ознаками передозування гідрохлоротіазиду є симптоми, зумовлені зниженням рівня електролітів у сироватці крові (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія) а також зневоднення, що виникає внаслідок надмірного діурезу: Можуть виникати тахікардія, аритмія, артеріальна гіпотензія, шок, слабкість, сплутаність та розлади свідомості, пригнічення свідомості (включаючи кому), запаморочення, спазми м'язів, судоми, парестезії, виснаження, нудота, блювання, спрага, 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 збільшення

серцевих аритмій.

Лікування полягає у застосуванні внутрішньовенної інфузії фізіологічного розчину. У випадку артеріальної гіпотензії пацієнта необхідно покласти у горизонтальне положення з низьким узголів'ям. При необхідності застосовувати інфузію ангіотензину II та/або внутрішньовенно катехоламін. Якщо препарат був прийнятий недавно, слід вжити заходів для видалення з організму (промивання шлунка, блювання, призначення абсорбентів або натрію сульфату). Лізиноприл може бути виведений з крові шляхом гемодіалізу. Брадикардію або значну вагусну реакцію можна зменшити шляхом прийому атропіну. При наявності резистентної до лікування брадикардії може бути показано застосування водія ритму. Необхідно контролювати показники життєво важливих функцій, рівень електролітів та креатиніну.

Побічні реакції.

Лізиноприл

З боку крові та лімфатичної системи: зменшення рівня гемоглобіну, зниження гематокриту, пригнічення функцій кісткового мозку, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лімфоаденопатія, аутоімунні захворювання.

З боку імунної системи: анафілактична / анафілактоїдна реакція.

З боку ендокринної системи: синдром Пархона (синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону).

З боку обміну речовин: гіпоглікемія.

З боку психіки та нервової системи: запаморочення, головний біль, синкопе, парестезії, непритомність, порушення смаку, порушення сну, зміни настрою, симптоми депресії, сплутаність свідомості, розлади нюху, галюцинації.

З боку серцево-судинної системи: ортостатичні реакції, включаючи ортостатичну гіпотензію, інфаркт міокарда або порушення мозкового кровообігу, ймовірно на тлі надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів групи високого ризику, відчуття серцебиття, тахікардія, синдром Рейно, припливи.

З боку дихальної системи: кашель, риніт, бронхоспазм, синусит, алергічний альвеоліт / еозинофільна пневмонія.

З боку травного тракту: діарея, блювання, нудота, біль у животі, диспепсія, сухість у роті, панкреатит, інтестинальний ангіоневротичний набряк.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення активності печінкових ферментів та білірубіну, гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), жовтяниця, печінкова недостатність.*

З боку шкіри та підшкірних тканин: висип, свербіж, гіперчутливість/ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані; кропив'янка, алопеція, псоріаз, підвищене потовиділення, пухирчатка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона, мультиформна еритема, шкірна псевдолімфома**.

З боку сечовидільної системи: порушення функції нирок, уремія, гостра ниркова недостатність, олігурія/анурія.

З боку статевої системи: імпотенція, гінекомастія.

Загальні прояви: астенія, втома.

Лабораторні дослідження: підвищення рівня сечовини, креатиніну в сироватці крові, гіперкаліємія, гіпонатріємія.

* Дуже рідко повідомлялося про розвиток гепатиту з прогресуванням до печінкової недостатності. Якщо на тлі застосування комбінації лізиноприл/гідрохлоротіазид розвивається жовтяниця або є підвищення активності печінкових ферментів, слід припинити застосування лікарського засобу, і пацієнт повинен перебувати під медичним наглядом.

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

Гідрохлоротіазид

Інфекції та інвазії: сіаладеніт.

Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (включаючи кісти та поліпи): немеланомний рак шкіри (базальноклітинна 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: анорексія, гіперглікемія, глюкозурія, гіперурикемія, електролітний дисбаланс (у тому числі гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпохлоремічний алкалоз, гіпомагніємія), збільшення вмісту холестерину і тригліцеридів, подагра.

Психічні розлади: занепокоєння, депресія, порушення сну.

З боку нервової системи: втрата апетиту, парестезії, переднепритомний стан.

З боку органів зору: ксантопсія, минуще затуманення зору, гостра міопія, гостра закритокутова глаукома, хоріоїдальний випіт (повідомлялося про випадки хоріоїдального випоту з дефектом зорового поля після застосування тіазиду та тіазидоподібних діуретиків, частота виникнення невідома).

З боку органів слуху: запаморочення.

З боку серця: ортостатична гіпотензія.

З боку судин: некротизуючий ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт).

З боку дихальної системи, органів та грудної клітки середостіння: дихальна недостатність (у тому числі пневмонія та набряк легень). Дуже рідко — гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку травного тракту: подразнення шлунка, діарея, запор, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична жовтяниця).

З боку шкіри та підшкірних тканин: реакції світлочутливості, висип, системний червоний вовчак, шкірні вовчакоподібні реакції, загострення системного червоного вовчака, кропив'янка, анафілактичні реакції, токсичний епідермальний некроліз.

З боку опорно-рухового апарату: м'язовий спазм, м'язова слабкість.

З боку сечовидільної системи: порушення функції нирок, інтерстиціальний нефрит.

Загальні розлади: гарячка, 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»).

Інформація про підозру на побічну реакцію, пов'язану із застосуванням цього лікарського засобу, є важливою для визначення профілю безпеки і сприяє забезпеченню моніторингу співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Медичних працівників, фармацевтів, пацієнтів просимо повідомляти про будь-яку підозру на наявність побічних реакцій або відсутність терапевтичного ефекту на електронну адресу представництва Босналек д.д.: office@bosnalijek.com.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник/заявник. Босналек д.д.

-

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

71000, Сараєво, Юкічева, 53, Боснія і Герцеговина.