

**ЛІПРАЗИД 10**

(LIPRAZID 10)

ЛІПРАЗИД 20

(LIPRAZID 20)

**ЗАТВЕРДЖЕНО**

Наказ Міністерства

охорони здоров'я України

03.08.12 № 610

Ресстраційне посвідчення

№ UA/6916/01/01, № UA/6917/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО

Наказ Міністерства охорони

здоров'я України

30.05.14 № 371

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

Склад: діючі речовини: лізиноприл та гідрохлортiazид; 1 таблетка Ліпразиду 10 містить лізиноприлу (у перерахуванні на 100 % безводний лізиноприл) – 10 мг, що відповідає лізиноприлу дигідрату – 10,89 мг та гідрохлортiazиду (у перерахуванні на 100 % суху речовину) – 12,5 мг; 1 таблетка Ліпразиду 20 містить лізиноприлу (у перерахуванні на 100 % безводний лізиноприл) – 20 мг, що відповідає лізиноприлу дигідрату – 21,78 мг та гідрохлортiazиду (у перерахуванні на 100 % суху речовину) – 12,5 мг; **допоміжні речовини:** Ліпразид 10 – маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, заліза оксид жовтий (Е 172), кальцію гідрофосфату дигідрат. Ліпразид 20 – маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, заліза оксид червоний (Е 172), кальцію гідрофосфату дигідрат.

Лікарська форма. Таблетки.

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

Клінічні характеристики.

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

Протипоказання. Гіперчутливість до лізиноприлу, гідрохлортiazиду, до інших компонентів препарату або до інших інгібіторів АПФ; гіперчутливість до похідних сульфонамідів; спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі; ангіоневротичний набряк в анамнезі, спричинений застосуванням інгібіторів АПФ; двобічний стеноз ниркових артерій або стеноз ниркової артерії єдиної нирки; мітральний або аортальний стеноз, гіпертрофічна кардіоміопатія з вираженими гемодинамічними порушеннями; гострий інфаркт міокарда з нестабільною гемодинамікою; кардіогенний шок; тяжка ниркова (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) та печінкова недостатність; стан після трансплантації нирки; механічна непрохідність сечовивідних шляхів; гемодіаліз із використанням високочастотних мембран; порушення водно-сольового обміну (гіперкаліємія/гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіповолемія); тяжкі форми цукрового діабету; тяжка печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія; первинний гіперальдостеронізм; загострення подагри; порфірія; анурія.

Спосіб застосування та дози. Препарат призначають із урахуванням доз лізиноприлу або гідрохлортiazиду, які застосовувалися в монотерапії. Дозу підбирають індивідуально залежно від терапевтичного ефекту. Початкова доза, що рекомендується (у перерахуванні на лізиноприл) – 5-10 мг/добу, далі дозу коригують з урахуванням досягнутого клінічного ефекту. Стабільний терапевтичний ефект зазвичай розвивається через 2-4 тижні застосування препарату. Рекомендована підтримуюча доза – 20 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза (у перерахуванні на лізиноприл) – 40 мг. У пацієнтів з кліренсом креатиніну > 30 і < 80 мл/хв можливе застосування тільки Ліпразиду 10. У разі необхідності прийому препарату у дозі 2,5 мг та 5 мг слід застосовувати лікарські форми з можливістю такого дозування.

Побічні реакції. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія (включаючи ортостатичну гіпертензію), інфаркт міокарда або вторинні цереброваскулярні порушення (інсульт) як наслідок значного зниження тиску, синкопе, паліптація, тахікардія, брадикардія, стенокардія, аритмія, порушення атріовентрикулярної провідності, відчуття стиснення та болю у грудях, синдром Рейно, некротичний васкуліт. З боку центральної та периферичної нервової системи: головний біль, запаморочення, порушення рівноваги, дезорієнтація у просторі, втрата свідомості, лабільність настрою, симптоми депресії, зміна смаку та порушення смакових відчуттів, зниження або втрата апетиту, порушення нюху, анорексія, порушення концентрації уваги, уповільнення процесу мислення, апатія, підвищена втомлюваність, парестезії, вертиго, сонливість, загальна слабкість, судоми кінцівок та судомні посмикування губ, рідко – астенічний синдром, сплутаність свідомості, збуджений стан, неспокій, дратівливість, депресія, порушення сну, у т.ч. безсоння, інші зміни психіки. З боку травного тракту: зниження апетиту, сухість у роті, посилення спраги, печія, нудота, блювання, сіалорея, диспепсія, біль/спазми у животі, запор, діарея, стоматит/афтозні виразки, глосит, сіаладеніт, кишкова ангіодема, холестистит, панкреатит, гепатит, у т.ч. гепатоцелюлярний або холестатичний; жовтяниця, печінкова недостатність, розвиток печінкової енцефалопатії або печінкової коми. З боку дихальної системи: сухий кашель, порушення ритму дихання, диспное, бронхоспазм, бронхіт, риніт, синусит, алергічна альвеолярна/еозинофільна пневмонія, респіраторний дистрес-синдром, що включає пневмонію та набряк легень. Були зареєстровані інфекції верхніх дихальних шляхів. З боку шкірних покривів та підшкірних тканин: посилене потовиділення, випадіння волосся, дерматологічні прояви в т.ч. гіперемія шкіри, псоріаз, пемфігоїдні реакції, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, реакції фотосенсибілізації, екзема, комплексні шкірні реакції (можуть супроводжуватися свербіжем, гарячкою, міалгією, артралгією, васкулітом, позитивним тестом на антинуклеарні антитіла, підвищенням ШОЕ, еозинофілією, лейкоцитозом, висипаннями), пурпура, ексфолиативний дерматит, загострення системного червоного вовчача, псевдоміома шкіри. З боку системи крові і лімфатичної системи: анемія, у т.ч. гемолітична, апластична, зниження рівня гемоглобіну та гематокриту, еритроцитопенія, лейкопенія/лейкоцитоз, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, лімфаденопатія, пурпура, мієлосупресія. З боку сечовидільної системи: порушення функцій нирок, в окремих випадках – гостра ниркова недостатність, уремія, поліурія, олігурія/анурія; глюкозурія, інтерстиціальний нефрит. З боку репродуктивної системи та грудних залоз: зниження потенції/імпотенція, гінекомастія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, в т.ч. анафілактичні реакції, анафілактичний шок, аутоімунні захворювання. **Алергічні реакції:** утруднення при ковтанні та диханні, ангіоневротичний набряк (губ, обличчя, очей, рота, язика, надгортанника та/або гортані, кінцівок), свербіж, кропив'янка. **Зміни лабораторних показників:** дуже рідко порушення електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпоманіємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, гіперкальціємія), гіперглікемія, гіперурикемія, гіперкаліємія, підвищення рівня сечовини та креатиніну, гіперхлорестеремія, гіпертригліцеридемія, гіпербілірубінемія, протеїнурія, підвищення активності «печінкових» трансаминаз, зниження толерантності до глюкози, збільшення рівня холестерину та тригліцеридів у плазмі крові, позитивний тест на антинуклеарні антитіла, підвищення ШОЕ. **Інші:** підвищення температури тіла, артрити, подагра, м'язовий спазм або біль у м'язах, короточасне затуманення/зниження гостроти зору, ксантопія, кон'юнктивіт, неадекватна секреція антидіуретичного гормону, гіпохлоремічний алкалоз, цукровий діабет, шум у вухах, вухний біль.

Передозування. **Симптоми:** гостра артеріальна гіпертензія, головний біль, сонливість, запаморочення, неспокій, втома, слабкість, порушення свідомості, сухість у ротовій порожнині, кашель, спрага, нудота, блювання, гіпервентиляція, тахікардія, брадикардія, порушення ритму серця, серцево-судинний шок, спазми/судоми литкових м'язів, парестезії, порушення водно-електролітного балансу і кислотно-лужної рівноваги (дегідратація, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, алкалоз), підвищення рівня азоту сечовини в крові (особливо у хворих із нирковою недостатністю), поліурія, олігурія, анурія, гостра ниркова недостатність. **Лікування:** симптоматична та підтримуюча терапія, специфічного антідоту немає. Промивання шлунка доцільне, якщо після застосування препарату минуло не більше 4 годин. В разі необхідності забезпечити доступ кисню або зробити

штучне дихання. Показане проведення корекції водно-електролітного балансу з контролем лабораторних показників функцій нирок до їх нормалізації. При гіпертензії пацієнта переводять у лежаче положення з піднятим нижніми кінцівками, проводять внутрішньовенну інфузію ізотонічного розчину натрію хлориду. Лізиноприл виводиться при проведенні гемодіалізу, однак необхідно уникати застосування високопроточних поліакрилонітрилових мембран для діалізу та гемодіалізації через ризик розвитку анафілактичних реакцій. Для лікування стійкої брадикардії показане застосування кардіостимулятора. У випадку розвитку ангіоневротичного набряку слід підшкірно вводити 0,3-0,5 мл розчину епінефрину, призначати десенсибілізуючі засоби. Тяжкі випадки ангіоневротичного набряку язика, голосової щільності і глотки можуть потребувати підтримання прохідності верхніх дихальних шляхів (інтубація, трахеотомія).

Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування препарату у період вагітності протипоказане, оскільки гідрохлортiazид зменшує об'єм плазми у матері, матково-плацентарний кровообіг та проникає через плацентарний бар'єр. Існує ризик розвитку у плода ембріональної або неонатальної жовтяниці, тромбоцитопенії та інших згубних ефектів. У випадку встановлення вагітності застосування препарату повинно бути призупинено. За новонародженими, матері яких приймали інгібітори АПФ, необхідно ретельно спостерігати у зв'язку з можливістю розвитку у таких новонароджених артеріальної гіпертензії, олігурії та гіперкаліємії. При необхідності застосування препарату годування груддю рекомендується припинити.

Діти. Протипоказаний дітям.

Особливості застосування. **Артеріальна гіпертензія і водно-електролітний дисбаланс.** У пацієнтів із дегідратацією та порушенням електролітного балансу внаслідок лікування діуретиками, яке проводилось раніше, або при дегідратації іншого генезу (підвищена пітливість, тривале блювання, профузний понос) після прийому Ліпразиду може виникнути симптоматична артеріальна гіпертензія. Для її попередження застосування діуретиків необхідно припинити за 2-3 дні до початку лікування Ліпразидом. Пацієнтам з підвищеним ризиком симптоматичної гіпертензії лікування препаратом слід розпочинати під наглядом лікаря та з періодичним контролем рівня електролітів у сироватці крові. При артеріальній гіпертензії пацієнт має перебувати у лежачому положенні; у разі необхідності слід ввести внутрішньовенно фізіологічний розчин. Тимчасова гіпертензивна реакція не є протипоказанням до подальшого лікування. Для подальшого відновлення ефективного об'єму крові та артеріального тиску (АТ) необхідне зниження дози або перехід на монотерапію однією з активних речовин препарату. При зміні дози препарату нагляд має бути особливо ретельним. **Аортальна стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія.** Інгібітори АПФ слід призначати з обережністю пацієнтам з обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка. З обережністю призначають пацієнтам з ішемічною хворобою серця або з цереброваскулярним захворюванням, оскільки виражене зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або цереброваскулярного інсульту. **Хірургічне втручання/загальна анестезія.** Слід дотримуватись обережності при застосуванні Ліпразиду пацієнтам, яким планується проведення оперативного втручання під наркозом, оскільки при великих хірургічних втручаннях та застосуванні інших лікарських засобів, що викликають зниження АТ, лізиноприл, блокуючи утворення ангіотензину II, може викликати виражене, непрогнозоване зниження АТ. Гіпертензія такого генезу може бути усунута компенсацією внутрішньосудинної рідини. **Метаболічні та ендокринні ефекти.** Терапія тiazидами може знизити толерантність до глюкози. Може знадобитися регулювання доз антидіабетичних засобів, включаючи інсулін. Тiazиди можуть знизити виділення кальцію із сечею і викликати нестійке та незначне підвищення сироваткового кальцію. Гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоїдизм. Тiazиди необхідно відмінити перед виконанням функціональних тестів парашитовидної залози. Збільшення рівня холестерину і тригліцеридів може бути пов'язане з тiazидною сечогінною терапією. Терапія тiazидними діуретиками може прискорити гіперурикемію і/або подагру у певних пацієнтів. Проте лізиноприл може збільшити виведення сечової кислоти і таким чином може зменшити гіперурикемічний ефект гідрохлортiazиду. **Пацієнти, хворі на цукровий діабет.** У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які приймали пероральні антидіабетичні препарати або інсулін, необхідно здійснювати ретельний глікемічний контроль, особливо під час першого місяця терапії інгібіторами АПФ. Можлива маніфестація латентного діабету. **Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.** Ангіоневротичний набряк обличчя, верхніх і нижніх кінцівок, губ, язика, надгортанника і/або гортані зустрічався рідко у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, включаючи і лізиноприл. Це може статися у будь-який час, у таких випадках застосування Ліпразиду слід терміново припинити і призначити відповідний контроль до повного зникнення симптомів. Дуже рідко були зареєстровані детальні випадки внаслідок ангіоневротичного набряку гортані або язика. Якщо набряк поширюється на язик, голосові зв'язки або гортань, то може виникнути обструкція дихальних шляхів, особливо у пацієнтів, які раніше перенесли хірургічне втручання на органах дихання. У таких випадках необхідно вжити заходи невідкладної терапії (введення адреналіну (епінефрину) та/або підтримка прохідності дихальних шляхів). Пацієнт має перебувати під ретельним медичним наглядом до повного і стійкого зникнення симптомів. Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, не пов'язаним з терапією інгібітором АПФ, можуть потрапити до групи ризику розвитку ангіоневротичного набряку, отримуючи інгібітор АПФ. У пацієнтів, які знаходяться на терапії тiazидами, можуть з'явитися реакції підвищеної чутливості (з або без присутності в анамнезі алергії або бронхіальної астми). На тлі застосування препарату можливе загострення перебігу захворювань сполучної тканини, у тому числі системного червоного вовчача. **Анафілактичні реакції при аферезі ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).** У пацієнтів, які знаходяться на лікуванні інгібіторами АПФ під час процедури аферезу ліпопротеїдів низької щільності за допомогою декстран-сульфатної сорбції, рідко виявлялися загрозливі для життя анафілактичні реакції. Для уникнення цих реакцій перед кожною процедурою аферезу слід тимчасово припинити прийом інгібіторів АПФ. **Анафілактичні реакції при десенсибілізуючій терапії.** У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ під час проведення десенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрихлих (наприклад бджолина отрута), розвивалися анафілактичні реакції. Якщо такі пацієнти утримувалися від прийому інгібіторів АПФ на час десенсибілізації, реакцій не спостерігалось, проте випадкове введення інгібіторів АПФ провокувало анафілактичну реакцію. **Кашель.** Характерний непродуктивний/постійний кашель, що спостерігається під час прийому інгібіторів АПФ та зникає після припинення терапії. Кашель, спричинений інгібітором АПФ, потрібно диференціювати від кашлю при інших захворюваннях. **Безсольова дієта.** Слід призначати з обережністю препарат пацієнтам, які перебувають на безсольовій дієті. **Порушення функції нирок.** Тiazиди, можливо, можуть бути неадекватними діуретиками для застосування пацієнтам з нирковими порушеннями, також вони неефективні при кліренсі креатиніну 30 мл/хв або нижче (помірна або тяжка ниркова недостатність). Ліпразид не слід призначати пацієнтам з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 80 мл/хв), крім випадків, коли за допомогою титрування доз окремих активних

речовин препарату досягається прийнятна доза, присутня у комбінації. У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без явних ознак ураження кровоносних судин нирок може спостерігатися незначне тимчасове підвищення рівня сечовини в крові й креатиніну в сироватці крові, особливо коли лізіноприл застосовувався одночасно з діуретиками. Це частіше трапляється у пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок. Такий стан потребує зменшення дози та/або припинення застосування діуретика та/або Лізіноприлу. **Пацієнти на гемодіалізі.** При одночасному застосуванні лізіноприлу та проведенні гемодіалізу з високопропусковими мембранами (поліакрилонітрил) можливі анафілактичні реакції (набряк язика і губ, задишка, артеріальна гіпотензія). Препарат протипоказаний для лікування пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. Не призначається також пацієнтам із трансплантованою ниркою. **Захворювання печінки.** З обережністю слід застосовувати тiazиди у пацієнтів з порушеннями функції печінки або прогресивним захворюванням печінки, оскільки незначні зміни водно-сольового та електролітного балансу можуть викликати раптову печінкову кому. Дуже рідко із застосуванням інгібіторів АПФ пов'язують синдром, який розпочинається з холестагічної жовтяниці або гепатиту і прогресує до некрозу печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм цього синдрому невідомий. Якщо у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, розвивається жовтяниця або значно підвищується активність печінкових ферментів, препарат необхідно відмінити та залишити пацієнта під наглядом лікаря до зникнення симптомів. **Особливі літнього віку.** Лікування розпочинають із нижньої межі дозування Лізіноприлу (10 мг + 12,5 мг) через те, що ймовірність погіршення функції печінки, нирок і серця вища через супутні хвороби та застосування інших ліків. Підбираючи дози, слід дотримуватися заходів безпеки (контроль функцій нирок). **Нейтропенія/агранулоцитоз.** У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, можуть розвиватися нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія і анемія. При нормальній функції нирок і при відсутності ускладнень нейтропенія розвивається рідко. Нейтропенія і агранулоцитоз зворотні та проходять після припинення прийому інгібіторів АПФ. Лізіноприл слід застосовувати особливо обережно пацієнтам із захворюванням сполучної тканини з судинними проявами, при проведенні лікування імунодепресантами, алопуринолом або прокаїнамідом, а також при комбінації цих факторів, особливо при наявності вже існуючого порушення функції нирок. У деяких таких пацієнтів розвиваються тяжкі інфекції, які іноді не реагують на інтенсивну терапію антибіотиками. При застосуванні Лізіноприлу цій групі пацієнтів рекомендується проводити періодичний моніторинг лейкоцитів, а також слід попередити пацієнта про необхідність інформування лікаря щодо будь-яких ознак інфекції. **Гіперкаліємія.** У деяких пацієнтів при прийомі інгібіторів АПФ, у тому числі лізіноприлу, відзначалося збільшення концентрації калію у сироватці крові. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність або цукровий діабет, одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків, харчових добавок, що містять калій, або заміників солі з калієм, або інших препаратів, що викликають підвищення концентрації калію у сироватці крові (наприклад гепарин). Якщо прийом перелічених вище препаратів на тлі лікування інгібіторами АПФ визначається необхідним, рекомендується регулярний контроль рівня калію в сироватці крові. **Етнічні особливості.** У представників негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, частіше виникали ангіоневротичні набряки порівняно з пацієнтами інших рас. Як і в інших інгібіторів АПФ, антигіпертензивна дія лізіноприлу менше виражена у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів іншої раси, що, можливо, пов'язано з низьким рівнем реніну у крові цих пацієнтів. **Літій.** Зазвичай не рекомендується одночасне застосування літію та лізіноприлу. Антигіпертензивна дія гідрохлортiazиду може посилитися після *симпатектомії*. Препарат може вплинути на лабораторні показники: у зв'язку з впливом на метаболізм калцію похідні тiazиду можуть змінити результати тесту щодо визначення функції паращитовидних залоз. На тлі застосування гідрохлортiazиду можливі хибно-позитивні результати антидопінгового контролю. На період лікування Лізінопридом слід обмежити перебування на сонці (ризик розвитку фотосенсибілізації). У період лікування Лізінопридом не рекомендується вживання алкоголю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У зв'язку з небезпечною виникнення таких побічних реакцій як запаморочення (особливо на початку лікування), слутатність свідомості, виражена артеріальна гіпотензія не рекомендується до визначення індивідуальної реакції пацієнта керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. **Лізіноприл із:** нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), включаючи ацетилсаліциловою кислотою у дозі ≥ 3 г на добу: послаблення антигіпертензивного ефекту, гіперкаліємія і погіршення функції нирок. Як правило, ця дія оборотна. Зрідка можлива гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів зі зниженою функцією нирок (літнього віку або зі зневодненням організму); **препаратами літію:** оборотно підвищується рівень літію в сироватці крові та розвиваються токсичні ефекти. Застосування тiazидних діуретиків може підвищувати ризик літєвої інтоксикації та посилювати її, якщо вона вже спричинена одночасним прийомом інгібіторів АПФ. Застосовувати лізіноприл одночасно з літієм не рекомендується, але якщо таке поєднання необхідне, слід проводити ретельний контроль рівня літію у сироватці крові; **алопуринолом:** підвищується ризик ураження нирок і розвитку лейкопенії; **циклоспорином, гепарином, триметопримом:** підвищується ризик порушення функції нирок і розвитку гіперкаліємії; **ловастатином:** одночасний прийом підвищує ризик розвитку гіперкаліємії; **цитостатиками, імуносупресантами, прокаїнамідом:** одночасний прийом з інгібіторами АПФ підвищує ризик розвитку лейкопенії; **трициклічними антидепресантами, антипсихотичними і знеболювальними засобами (анестетиками):** може посилити артеріальну гіпотензію; **симптоматичними засобами:** можливе ослаблення гіпотензивної дії інгібіторів АПФ; **протидіабетичними засобами (пероральні гіпоглікемічні засоби та інсулін):** зниження рівня глюкози в крові при одночасно зростаючому ризику гіпоглікемії (ймовірність цього явища більша протягом перших двох тижнів комбінованої терапії у пацієнтів з ослабленою функцією нирок); **діуретиками:** відзначається сумація антигіпертензивного ефекту. У пацієнтів, які вже приймають діуретики, особливо у тих, кому діуретики були призначені нещодавно, застосування лізіноприлу іноді може спричинити надмірне зниження артеріального тиску. Ризик симптоматичної артеріальної гіпотензії можна знизити, якщо відмінити діуретик перед початком лікування лізіноприлом; **калійзберігаючими діуретиками (спіронолактон, тіямтерен, амілорид), препаратами калію або заміниками харчової солі, які містять калій:** підвищується ризик розвитку гіперкаліємії. Ризик гіперкаліємії пов'язують з чинниками, до яких належать ниркова недостатність, цукровий діабет, одночасний прийом калійзберігаючих діуретиків та калійвмісних харчових добавок або солейзамінників. Під час застосування лізіноприлу на тлі калійвмісних діуретиків гіпокаліємія, спричинена їх прийомом, може бути послаблена: **петльовими діуретиками (етакриновою кислотою, фуросемідом):** може призвести до розвитку артеріальної гіпотензії різного ступеня вираженості; **антагоністами засобами:** може знижуватися біодоступність лізіноприлу; **естрогенами, кортикостероїдами:** можливе зменшення антигіпертензивної дії Лізіноприду; **алдейслайкіном:** посилення гіпотензивного ефекту Лізіноприду; **препаратами золота:** нітригноїдні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи припливи, нудоту, запаморочення, артеріальну гіпотензію, яка може бути дуже тяжкою) після ін'єкції золота (наприклад натрію ауриотомалата) відзначалися частіше у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ; Лізіноприл можна призначати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у дозах, що вживаються у кардіології), тромболітиками, β -адреналіноблокаторами та/або нітратами. Алкоголь потенціює

гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ. **Гідрохлортiazид із:** **серцевими глікозидами:** підвищується ймовірність токсичних ефектів глікозидів (у тому числі підвищеної збудливості шлуночків) внаслідок розвитку тiazид-індукованих гіпокаліємії та гіпомангемії; **недеполяризуючими міорелаксантами:** посилює дію останніх та підвищує чутливість до тубокурарину; **препаратами, що викликають зміни рівня калію в сироватці крові:** підвищується ризик розвитку серцевих аритмій, у т.ч. вентрикулярної тахікардії (наприклад torsades de pointes): антиаритмічні препарати класу I (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); антиаритмічні препарати класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід); нейрорепетики (наприклад тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, сульпірид, амисульпірид, пімозид, галоперидол, дроперидол); інші (наприклад беприлід, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин, пентамідин, терфенадин, вінкамін); **протизапальними засобами (особливо індометацин):** знижується антигіпертензивний, діуретичний та натрійуретичний ефект тiazидів, підвищується ризик НПЗП-індукованих порушень функції нирок; **дифузіанолом:** підвищується концентрація гідрохлортiazиду у плазмі та знижується його гіперурикемічна дія; **етанолом, барбітуратами (наприклад фенобарбітал), діазепаном, наркотичні анальгетики, антидепресанти:** можуть підсилювати антигіпертензивну дію гідрохлортiazиду; **норепінефринном, пресорними амінами:** гідрохлортiazид зменшує їх вплив на артеріальний тиск; **солями літію:** слід уникати одночасного застосування з гідрохлортiazидом через можливість підвищення концентрації солей літію у плазмі крові до токсичного рівня; **протидіабетичними препаратами (пероральні препарати, інсулін):** можуть викликати зниження показників цукру в крові з ризиком розвитку гіпоглікемії; **метформіном:** слід використовувати з обережністю через ризик виникнення лактоацидозу, індукованого можливою функціональною нирковою недостатністю, пов'язаною з гідрохлортiazидом; **холестраміном і смолами коlestиполу:** абсорбція гідрохлортiazиду знижується у присутності аніонних смол до 85%; **іншими антигіпертензивними препаратами:** адитивний ефект; **пробенецидом, сульфінпіразоном та алопуринолом:** необхідна корекція дози урикозурічних препаратів, оскільки гідрохлортiazид може підвищити рівень сечової кислоти в сироватці крові. Може бути необхідним збільшення дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне застосування тiazидних діуретиків, у тому числі гідрохлортiazиду, може збільшувати частоту реакцій гіперчутливості на алопуринол; **цитотоксичними препаратами (наприклад циклофосфамід, метотрексат):** тiazиди можуть знижувати ниркову екскрецію цитотоксичних препаратів та підсилювати їх місесупресивні ефекти; **антихолінергічними засобами (наприклад атропін, біпериден):** підвищують біодоступність тiazидних діуретиків, зменшуючи моторику шлунково-кишкового тракту і свідчать випорожнення шлунка; **саліцилатами:** у разі високих доз саліцилатів гідрохлортiazид може підсилювати їх токсичну дію на центральну нервову систему; **метилдопозою:** повідомлялося про окремі випадки гемолітичної анемії при одночасному застосуванні з гідрохлортiazидом; **циклоспорином:** підвищується ризик виникнення гіперурикемії і подагри; **амфотерицином В (парентерально), протосими, які стимулюють моторику кишкової, глюкокортикостероїдами, адреноректорикотропним гормоном, кальцитоніном:** гідрохлортiazид може підсилювати електролітний дисбаланс, особливо гіпокаліємію; **β -блокаторами і діазоксидом:** можливе підвищення їх гіперглікемічного ефекту за рахунок тiazидів; **солями калію та вітаміном D:** тiazидні діуретики знижують екскрецію калію та можуть підвищити рівень калію у плазмі крові. Слід контролювати рівень калію в сироватці крові та корегувати дозу препарату калію/вітаміном D; **аматадином:** гідрохлортiazид може підвищити ризик побічних реакцій амантадину; **карбамазепіном:** розвиток гіпонатріємії. Слід контролювати рівень електролітів, у разі необхідності застосовувати діуретики інших груп; **триметопримом:** одночасний прийом з інгібіторами АПФ і тiazидними діуретиками підвищує ризик розвитку гіперкаліємії; **симптоматичними:** можливе зменшення гіпотензивного ефекту; **сotalолом:** при одночасному застосуванні підвищується ризик розвитку аритмії; **йодоконтрастними препаратами:** у разі діуретик-індукованого зневоднення підвищується ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо на тлі високих доз препарату йоду. Перед застосуванням слід провести регідратацію; **активованим вугіллям, тетрациклінами:** знижується всмоктування гідрохлортiazиду. Гідрохлортiazид посилює токсичність дігосину. Існує ризик небезпечної взаємодії гідрохлортiazиду з хінідином, коли внаслідок викликаного гідрохлортiazидом гіпокаліємії підвищується ризик шлуночкової фібриляції. **Пресорні аміни, наприклад епінефрин (адреналін).** Знижуються реакції пресорних амінів, але недостатньо для того, щоб виключити їх застосування. Вживання тiazидів слід припинити перед проведенням дослідження функції паразитовидних залоз.

Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. Комбінований антигіпертензивний препарат, який містить інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ) лізіноприл та діуретик гідрохлортiazид. Лізіноприл інгібує АПФ, який перетворює ангіотензин I в ангіотензин II. Зниження вмісту ангіотензину II спричиняє пряме зменшення рівня альдостерону. Це призводить до зниження загального периферичного опору судин та системного артеріального тиску. Гідрохлортiazид є тiazидним діуретиком з антигіпертензивною дією. Знижує реабсорбцію електролітів та води у дистальних канальцях нирок, збільшує діурез, внаслідок чого зменшується загальний циркулюючий об'єм крові та знижується підвищений артеріальний тиск. Значне зниження систолического та діастолічного артеріального тиску настає через 3-4 дні прийому гідрохлортiazиду, а оптимальний антигіпертензивний ефект спостерігається після 3-4 тижнів застосування препарату. Комбінація лізіноприлу та гідрохлортiazиду спричиняє більш виражений гіпотензивний ефект, ніж кожний компонент окремо. **Фармакокінетика.** Біодоступність лізіноприлу становить близько 30%. Прийом їжі не має значного впливу на абсорбцію лізіноприлу. Незначна кількість (6-10%) зв'язується з білками плазми крові. Початковий ефект після застосування лізіноприлу розвивається через 1 годину, максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 6-7 годин після прийому. Практично не біотрансформується в організмі, тільки близько 7% лізіноприлу метаболізується у печінці. Лізіноприл частково проникає через плацентарний бар'єр. Основна кількість речовини виводиться з організму у незміненому вигляді із сечею. Період напіввиведення із сироватки крові становить 12 годин. Елімінація лізіноприлу у пацієнтів літнього віку уповільнена. Діуретична дія гідрохлортiazиду розвивається через 2 години після прийому та досягає максимальної вираженості через 3-4 години, триває 6-12 годин. Біодоступність гідрохлортiazиду становить 65-70%. Близько 40% зв'язується з білками плазми крові. Проникає через плаценту та екскретується у грудне молоко. Гідрохлортiazид не метаболізується, виводиться нирками.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: Лізіноприл 10 - таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, кремового кольору. На поверхні таблеток допускається мармуровість і вкраплення від жовтого до коричневого кольору. Лізіноприл 20 - таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, рожевого кольору. На поверхні таблеток допускається мармуровість і вкраплення червоно-коричневого кольору.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери в паці; по 60 таблеток у контейнері, по 1 контейнеру в паці; по 90 таблеток у контейнері, по 1 контейнеру в паці.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

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

Дата останнього перегляду. 30.05.14.