

# ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЛІЗОПРЕС

**Склад:** діючі речовини: лізиноприл (у вигляді лізиноприлу дигідрату) та гідрохлоротіазид; 1 таблетка містить 10 мг або 20 мг лізиноприлу (у вигляді лізиноприлу дигідрату) та 12,5 мг гідрохлоротіазиду; допоміжні речовини: маніт (Е 421), кальцію гідрофосфату дигідрат, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки плоскоциліндричної форми, з фаскою, білого або майже білого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і діуретики.

**Код АТХ** C09B A03.

**Фармакологічні властивості.** Лізиноприл – інгібітор АПФ, знижує концентрацію в крові ангіотензину II та альдостерону, що мають вазоконстрикторні властивості. Перешкоджає деградації брадикініну і збільшує концентрацію ендогенних простагландинів, що мають судинорозширювальну активність. Пригнічує тканинну ренін-ангіотензивну систему серця, при тривалому застосуванні попереджає розвиток гіпертрофії міокарда і дилатації лівого шлуночка. У результаті поступово знижуються артеріальний тиск, загальний периферичний опір судин, постнавантаження на серце, тиск у малому колі кровообігу та опір судин легенів, збільшується серцевий викид, підвищується толерантність до фізичного навантаження. Гідрохлоротіазид – діуретик бензотіадіазинового ряду: знижує реабсорбцію іонів натрію і хлору (меншою мірою – калію і бікарбонатів) у проксимальних канальцях нирок, а також виведення магнію, кальцію, сечової кислоти. Підвищує концентраційну здатність нирок. Пригнічує здатність судинної стінки сприймати дію судинозвужувальних медіаторів у зв'язку зі зниженням концентрації іонів натрію у цитоплазмі міоцитів судин. Антигіпертензивна дія зумовлена розширенням артеріол. Збільшує (вторинно) концентрацію реніну плазми крові. Антигіпертензивний ефект лізиноприлу розвивається через 1 годину, досягає максимуму через 6-7 годин і продовжується до 24 годин. Діуретичний ефект гідрохлоротіазиду настає через 1-2 години, досягає максимуму через 4 години і продовжується 6-12 годин. Комбінація лізиноприлу і гідрохлоротіазиду призводить до посилення антигіпертензивного ефекту, а також попереджає можливі при використанні гідрохлоротіазиду метаболічні порушення (гіпокаліємія, порушення вуглеводного і ліпідного обмінів).

**Фармакокінетика.** Лізиноприл: після прийому всмоктується приблизно 25 % (6-60 %) дози незалежно від вживання їжі. Слабо зв'язується з білками плазми крові (6-10 %). Не метаболізується і виводиться нирками у незміненому стані. Період напіввиведення лізиноприлу становить 12 годин. Незначно проникає через гематоенцефалічний бар'єр, не кумулює у тканинах, але виявляється у плаценті і в грудному молоці. Максимальна концентрація у плазмі крові, період напіввиведення і тривалість дії лізиноприлу значно збільшуються при зниженні клубочкової фільтрації нирок менше 30 мл/хв, що вимагає корекції режиму дозування препарату. У пацієнтів літнього віку концентрація препарату у плазмі крові і площа під кривою «концентрація – час» (AUC) підвищуються у 2 рази, що також вимагає корекції режиму дозування препарату. Гідрохлоротіазид: добре всмоктується (60-80 %) із травного тракту. У

крові на 60 % зв'язується з білками. При прийомі натще період напіввиведення становить 1-2,5 години. Виводиться нирками у незміненому стані (> 95 %), головним чином із сечею (60-80 %). Проникає через гематоплацентарний бар'єр і в грудне молоко.

### **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 препарату. Гіперчутливість до інших інгібіторів 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»). Період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки. Анурія. Одночасне застосування препарату з лікарськими засобами, які містять аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. 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 вазодилаторами підсилює антигіпертензивний ефект. Слід уникати призначення лізиноприлу 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 літію. При одночасному застосуванні препаратів літію та інгібіторів АПФ зареєстровано випадки оборотного підвищення рівня літію в сироватці крові і появи ознак токсичності. Діуретичні засоби та інгібітори АПФ зменшують нирковий кліренс літію, що підвищує ризик його токсичності. Таким чином, застосування лізиноприлу 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 замітники солі. Завдяки калійзберігаючому ефекту лізиноприлу виведення калію при застосуванні тіазидів зменшується. Застосування калійзберігаючих препаратів, калійвмісних добавок і заміників солі може призвести до істотного підвищення вмісту калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок і цукровим діабетом. Якщо одночасне застосування комбінації лізиноприлу і гідрохлоротіазиду та будь-якого із зазначених вище засобів необхідне, лікування слід проводити з обережністю на тлі регулярного контролю вмісту калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»). 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 тіазидів. Одночасне застосування НПЗП та інгібіторів АПФ може призводити до збільшення вмісту калію в сироватці крові і погіршення функції нирок. Зазвичай, зазначені явища мають оборотний характер. У рідкісних випадках може розвиватися ниркова недостатність, особливо у разі порушення функції нирок, наприклад у пацієнтів літнього віку або у пацієнтів з дегідратацією. Препарати золота. У пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, частіше спостерігалися нітритоїдні (вазомоторні) реакції на тлі застосування ін'єкційних форм препаратів золота (наприклад, натрію ауротіомалату). Для нітритоїдних реакцій характерна поява симптомів вазодилатації (почервоніння шкіри), нудота, запаморочення та артеріальна гіпотензія. Симпатоміметики. Симпатоміметики можуть послаблювати антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ. Протидіабетичні засоби. Відомо, що при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і протидіабетичних лікарських засобів (інсуліни та гіпоглікемічні препарати для перорального застосування) можливе більш виражене зниження рівня глюкози в крові з ризиком розвитку гіпоглікемії. Найчастіше гіпоглікемія розвивається в перші тижні комбінованої терапії у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Амфотерицин В (для парентерального введення), карбеноксолон, кортикостероїди, кортикотропін (АКТГ) або стимулюючі проносні засоби. Гідрохлоротіазид може погіршити порушення електролітного балансу, зокрема гіпокаліємію. Солі кальцію. При одночасному застосуванні з тіазидними діуретиками можливе збільшення вмісту кальцію в сироватці крові, що пов'язано зі зниженням екскреції кальцію із сечею. Серцеві глікозиди. При гіпокаліємії, що виникає на тлі застосування тіазидів, можливе збільшення токсичності препаратів дигіталісу. Холестирамін і коlestипол. При одночасному застосуванні із холестираміном і коlestиполом 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). Можливе посилення дії міорелаксантів на тлі застосування гідрохлоротіазиду. Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). У пацієнтів, які постійно застосовують інгібітори АПФ і одночасно застосовують Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), існує підвищений ризик розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування»). Соталол. При гіпокаліємії, що виникає при застосуванні тіазидів, зростає ризик розвитку аритмії при застосуванні соталолу. Алопуринол. При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та алопуринолу зростає ризик розвитку ураження нирок і розвитку лейкопенії. Циклоспорин. При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та циклоспорину зростає ризик розвитку ураження нирок і розвитку гіперкаліємії. Ловастатин. При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та ловастатину зростає ризик гіперкаліємії. Цитостатики, імунодепресанти, прокаїнамід. При одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ зростає ризик розвитку лейкопенії (див. розділ «Особливості застосування»). Тканинні активатори плазміногена. При одночасному застосуванні з тканинними активаторами плазміногена можливе збільшення ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Інгібітори mTOR (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус). У пацієнтів, які постійно застосовують інгібітори АПФ, при одночасному застосуванні інгібіторів mTOR існує підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

**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 у пацієнтів з тяжкою

ренінзалежною гіпертензією (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 із підвищеним ризиком розвитку клінічно вираженої гіпотензії починають під пильним медичним наглядом. Пацієнтам з ішемічною хворобою серця або із цереброваскулярними захворюваннями препарат слід застосовувати з особливою обережністю, оскільки надмірне зниження артеріального тиску може призвести до розвитку інфаркту міокарда або до 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 очікуваний і зазвичай не є підставою для відміни препарату. При розвитку клінічно вираженої гіпотензії може бути потрібне зниження дози або відміна терапії лізиноприлом та/або гідрохлоротіазидом. Стеноз аортального та мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія. Як і інші інгібітори АПФ, лізиноприл слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі стенозом мітрального клапана і з обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка (наприклад, внаслідок аортального стенозу або гіпертрофічної кардіоміопатії). Подвійна блокада 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 із діабетичною нефропатією. Порушення функції нирок. Тіазиди не рекомендується застосовувати пацієнтам із порушеннями функції нирок; тіазиди неефективні при значеннях кліренсу креатиніну  $\leq 30$  мл/хв або нижче (що відповідає помірній або тяжкій нирковій недостатності). Комбінацію лізиноприлу і гідрохлоротіазиду не слід призначати пацієнтам з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну  $\leq 80$  мл/хв), поки не будуть підібрані дози окремих компонентів, що відповідають дозам у комбінованому препараті. Артеріальна гіпотензія, що виникає після початку лікування інгібіторами АПФ у пацієнтів із серцевою недостатністю, може призвести до подальшого погіршення функції нирок. У деяких випадках повідомляли про розвиток гострої ниркової недостатності (зазвичай оборотної). У пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або зі 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 з подальшим обережним підбором доз. Протягом перших тижнів лікування комбінацією лізиноприлу і гідрохлоротіазиду слід ретельно контролювати функцію нирок, оскільки діуретики спричиняють розвиток 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. Зазвичай такі зміни виражені незначно і мають оборотний характер. 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 лізиноприлу пацієнтам після пересадження нирки немає, застосування препарату Лізопрес даній групі пацієнтів не рекомендується.

Анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі. Застосування комбінації лізиноприлу і гідрохлоротіазид у не показано для лікування пацієнтів з нирковою недостатністю, що вимагає проведення гемодіалізу. Повідомляли про розвиток анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, при проведенні певних видів гемодіалізу (наприклад, із 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 ЛПНЩ. У рідкісних випадках у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, при проведенні аферезу ЛПНЩ з використанням декстрану сульфату спостерігалися загрозові для життя анафілактичні реакції. Для запобігання розвитку анафілактичних реакцій слід тимчасово припинити терапію інгібіторами АПФ перед кожною процедурою аферезу. Захворювання печінки. Пацієнтам із порушеннями 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 з переходом у фульмінантний некроз печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм розвитку цього синдрому неясний. Якщо на тлі застосування комбінації лізиноприлу і гідрохлоротіазиду спостерігається поява жовтяниці або значне підвищення рівня печінкових ферментів, прийом препарату 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, 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. 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 із 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 тiazидами може підвищуватися концентрація холестерину і тригліцеридів. У деяких пацієнтів терапія тiazидами може провокувати розвиток гіперурикемії та/або подагри. Однак лізиноприл прискорює виведення сечової кислоти нирками, тим самим послаблює гіперурикемічну дію гідрохлоротіазиду. Порушення електролітного балансу. При лікуванні діуретиками показане регулярне визначення вмісту електролітів у сироватці крові пацієнта. При застосуванні тiazидів, у тому числі гідрохлоротіазиду, можливе порушення водного або електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремічний алкалоз). До ознак порушення водного або електролітного балансу належать: 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 із набряками у спекотну погоду може розвиватися гіперволемічна гіпонатріємія. Дефіцит хлоридів зазвичай буває незначним і не потребує лікування. Відомо, що тiazиди збільшують виведення магнію із сечею, що може призвести до гіпомангіємії. Тiazиди можуть знижувати екскрецію кальцію із сечею і спричиняти незначне періодичне підвищення вмісту кальцію в сироватці крові. Виражена гіперкальціємія може бути ознакою прихованого гіперпаратиреозу. Перед дослідженням

функції парашитовидних залоз тіазидні діуретики слід відмінити. Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, в тому числі лізиноприл, спостерігалось збільшення вмісту калію в сироватці крові. Факторами ризику розвитку гіперкаліємії є: ниркова недостатність, цукровий діабет, супутнє застосування калійзберігаючих діуретиків, застосування калійвмісних добавок або заміників солі, а також лікарських засобів, здатних підвищити рівень калію в сироватці крові (таких як гепарин, Ко-тримоксазол, відомий як триметоприм/сульфаметоксазол). При необхідності одночасного застосування вищезазначених препаратів рекомендується регулярно контролювати вміст калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнти з цукровим діабетом. У пацієнтів із 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 лізиноприл, у рідкісних випадках можливий розвиток ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, глотки та/або гортані в будь-який період лікування. При розвитку подібної реакції лізиноприл 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 дуже 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 більш схильними до розвитку ангіоневротичного набряку на тлі терапії інгібіторами АПФ (див. розділ «Протипоказання»). Одночасне застосування з інгібіторами мішені рапаміцину в клітинах ссавців (mTOR - Mammalian Target of Rapamycin) (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус). У пацієнтів, які постійно застосовують інгібітори АПФ, при одночасному застосуванні інгібіторів mTOR існує підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). 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 перетинчастокрилик). Зазначених реакцій можна уникнути, якщо тимчасово припинити прийом інгібітора АПФ, однак небажані реакції можуть виникати знову при випадковому повторному застосуванні препарату. 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 та агранулоцитоз мають оборотний характер і зникають після відміни інгібітора АПФ. Лізиноприл застосовують з винятковою обережністю пацієнтам із системними захворюваннями сполучної тканини, на тлі терапії імунодепресантами, при терапії алопуринолом або прокаїнамідом, особливо пацієнтам із порушеннями функції нирок. Іноді у даної категорії пацієнтів спостерігався розвиток серйозних інфекцій, у тому числі таких, що не відповідали на інтенсивну антибіотикотерапію. При призначенні лізиноприлу таким пацієнтам рекомендується періодично контролювати

вміст лейкоцитів в крові. Пацієнти повинні бути проінформовані про необхідність відразу ж повідомляти лікаря про будь-які ознаки інфекції. 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 непродуктивний, стійкий 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 містить гідрохлоротіазид, застосування якого може призвести до позитивних результатів антидопінгової проби. Немеланомний рак шкіри. Результати двох останніх фармакоепідеміологічних досліджень (згідно з датськими загальнонаціональними джерелами інформації, включаючи датський реєстр випадків раку та державний реєстр призначених ліків) показали сукупний дозозалежний зв'язок між застосуванням гідрохлоротіазиду та виникненням базальноклітинної карциноми і плоскоклітинної карциноми. Фотосенсибілізувальна дія гідрохлоротіазиду може бути причиною розвитку таких патологій. Пацієнтів, які приймають гідрохлоротіазид окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами, слід проінформувати щодо ризику виникнення немеланомного раку шкіри та рекомендувати їм регулярно перевіряти шкіру на предмет нових вогнищ ураження, а також змін в уже наявних, та повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри. Підозрілі ураження шкіри підлягають гістологічному дослідженню за допомогою біопсії. Пацієнтам слід рекомендувати обмежити перебування під сонячними променями та УФ-променями та використовувати належний захист у разі перебування під сонячними променями та УФ-променями з метою мінімізації ризику раку шкіри. Доцільність застосування гідрохлоротіазиду також слід ретельно переглянути для пацієнтів, які мають рак шкіри в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

**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 I 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. розділ «Протипоказання»). 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 прееклампсії, 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 протипоказано (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 тіазидів спричиняють інтенсивний діурез і можуть пригнічувати вироблення грудного молока. Застосування комбінації лізиноприлу та гідрохлоротіазиду у період грудного вигодовування протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

**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 враховувати, що на тлі застосування лікарського засобу можлива поява запаморочення і стомлюваності.

**Спосіб застосування та дози.** Есенціальна артеріальна гіпертензія. Застосування комбінованого препарату з фіксованою дозою не підходить для початку терапії. Комбінований препарат із 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 препарати, які приймають 1 раз на добу, Лізопрес слід приймати приблизно в один і той же час кожен день. Якщо не вдається досягти бажаного терапевтичного ефекту протягом 2–4 тижнів лікування, дозу можна збільшити до 2 таблеток 1 раз на добу. Попередня терапія діуретиками. Після прийому першої дози препарату Лізопрес може розвинути симптоматична артеріальна гіпотензія. Розвиток такого стану більш імовірний у пацієнтів із порушеннями водно-електролітного балансу внаслідок попередньої терапії діуретиками. Застосування діуретиків слід припинити за 2–3 дні до початку терапії препаратом Лізопрес. Якщо це неможливо, лікування слід починати з монотерапії лізиноприлом у дозі 5 мг. Порушення функції нирок. Тіазидні діуретики не рекомендується застосовувати пацієнтам із порушенням функції нирок; тіазиди неефективні при значеннях кліренсу креатиніну 30 мл/хв або нижче (тобто при помірній або тяжкій нирковій недостатності). Лізопрес не можна застосовувати як початкову терапію пацієнтам з нирковою недостатністю. Пацієнтам із кліренсом креатиніну >30 і <80 мл/хв препарат можна застосовувати тільки після індивідуального підбору дози кожного із компонентів препарату. Рекомендована доза лізиноприлу при його застосуванні як монотерапії при нирковій недостатності легкого ступеня становить 5–10 мг. Пацієнти літнього віку. Пацієнтам літнього віку корекція дози не потрібна. Відомо, що показники ефективності і переносимості лізиноприлу та гідрохлоротіазиду при їх одночасному застосуванні були подібними у літніх та молодших пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Ефективність лізиноприлу при його застосуванні в дозах від 20 до 80 мг була порівнянною у літніх пацієнтів (віком від 65 років) та у пацієнтів молодшого віку; монотерапія лізиноприлом також ефективно знижувала діастолічний артеріальний тиск, як і монотерапія гідрохлоротіазидом або атенололом. Згідно з відомими результатами клінічних досліджень, вік не впливає на переносимість лізиноприлу.



**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 лізиноприлу (наприклад, стимулювання блювання, промивання шлунка, введення абсорбентів і сульфату натрію). Лізиноприл 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.** Серед побічних реакцій найчастіше спостерігалися кашель, запаморочення, артеріальна гіпотензія і головний біль. Відомо, що побічні реакції були помірними, мали транзиторний характер та в більшості випадків не потребували відміни терапії. Лізиноприл 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 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 психіки: лабільність настрою, симптоми депресії, сплутаність свідомості, галюцинації. З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, синкопе, парестезія, вертиго, порушення смакових відчуттів, розлади нюху, порушення сну. З боку дихальної системи, органів грудної клітки і 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 обміну речовин та харчування: гіпоглікемія. З боку ендокринної системи: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ). З боку нирок і сечовивідних шляхів: порушення функції нирок, уремія, гостра ниркова недостатність, олігурія, анурія. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: імпотенція, гінекомастія. Загальні порушення: втомлюваність, астеничний синдром. Дослідження: підвищення активності печінкових ферментів та білірубіну, підвищення рівня сечовини, підвищення креатиніну в сироватці крові, гіперкаліємія, гіпонатріємія. \* У дуже рідкісних випадках повідомляли 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. \*\* Повідомляти про розвиток симптомокомплексу, що включає один або кілька симптомів: гарячка, васкуліт, міалгія, артралгія (артрит), підвищення рівня антинуклеарних антитіл (АНА), збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія, лейкоцитоз, висипання, фотосенсибілізація або інші шкірні реакції.

Гідрохлоротіазид Інфекційні та паразитарні захворювання: сіалоденіт. З боку крові та лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія (агранулоцитоз), тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія, пригнічення функції 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, 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 (у т.ч. пневмонія та набряк легень). З боку шлунково-кишкового тракту: подразнення 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: гарячка, слабкість. Пухлини доброякісні, злоякісні та неуточнені (у тому числі кісти та поліпи). Частота «невідомі»: немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинна карцинома). Опис виділених побічних реакцій Немеланомний рак шкіри: за даними епідеміологічних досліджень, спостерігається залежність виникнення немеланомного раку шкіри від сукупної дози гідрохлоротіазиду (сукупний дозаєфект) (див.розділ «Особливості застосування»).

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці. По 10 таблеток у блістері; по 5 блістерів у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

**Web-сайт:** [www.vitamin.com.ua](http://www.vitamin.com.ua). Дата останнього перегляду. 06.03.2020

