

по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название препарата: КО-ДИРОТОН® (CO-DIROTON®)

Международное непатентованное название (МНН):

лизиноприл / гидрохлоротиазид (lisinopril / hydrochlorothiazide)

Форма выпуска: таблетки.

Состав

Каждая таблетка содержит:

Таблетки 10 мг/12,5 мг

Действующие вещества: лизиноприл – 10 мг (в форме лизиноприла дигидрата 10,88 мг) и гидрохлоротиазид – 12,5 мг.

Вспомогательные вещества: маннитол (Е 421), лак индигоина (Е 132), крахмал кукурузный, крахмал прежелатинизированный, кальция гидрофосфата дигидрат, магния стеарат.

Таблетки 20 мг/12,5 мг

Действующие вещества: лизиноприл – 20 мг (в форме лизиноприла дигидрата 21,76 мг) и гидрохлоротиазид – 12,5 мг.

Вспомогательные вещества: маннитол (Е 421), лак индигоина (Е 132), железа оксид желтый (Е 172), крахмал кукурузный, крахмал прежелатинизированный, кальция гидрофосфата дигидрат, магния стеарат.

Описание

Таблетки 10 мг/12,5 мг: таблетки круглые, плоские с обеих сторон, со снятой фаской, светло-голубого цвета с немногочисленными вкраплениями более темного цвета. На одной стороне – гравировка «С 43». Диаметр около 8 мм.

Таблетки 20 мг/12,5 мг: таблетки круглые, плоские с обеих сторон, со снятой фаской, светло-зеленого цвета с немногочисленными вкраплениями более темного цвета. На одной стороне – гравировка «С 44». Диаметр около 8 мм.

Фармакотерапевтическая группа: Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы АПФ и диуретики.

Код АТХ: С09ВА03.

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Ко-Диротон® является комбинированным препаратом, содержащим лизиноприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), и гидрохлоротиазид – тиазидный диуретик. Компоненты дополняют действие друг друга, усиливая антигипертензивный эффект.

Лизиноприл**Механизм действия**

Лизиноприл является ингибитором пептидилдипептидазы. Лизиноприл ингибирует АПФ, катализирующий превращение ангиотензина I в вазоконстрикторный пептид, ангиотензин II. Ангиотензин II также стимулирует секрецию альдостерона корковым слоем надпочечников. Подавление АПФ приводит к снижению концентраций ангиотензина II, что приводит к снижению вазоконстрикторной активности и уменьшению секреции

альдостерона. Снижение уровня последнего может привести к повышению содержания калия в плазме крови.

Фармакодинамические эффекты

Несмотря на то, что основным механизмом антигипертензивного действия лизиноприла считается подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, лизиноприл оказывает эффект также и у пациентов с артериальной гипертензией с низким содержанием ренина. АПФ идентичен кининазе II – ферменту, катализирующему распад брадикинина. Вносит ли вклад повышение уровней брадикинина, мощного вазодилататорного пептида, в терапевтические эффекты лизиноприла, остается неясным.

Клиническая эффективность и безопасность

Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (РАС).

В двух крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) исследовалась комбинация ингибитора АПФ с блокатором рецепторов ангиотензина II. В исследовании ONTARGET были включены пациенты с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями или диабетом II типа, сопровождающимся признаками поражения органов-мишеней. В исследовании VA NEPHRON-D изучались пациенты с диабетом II типа и диабетической нефропатией. Эти исследования не показали существенного положительного эффекта в отношении почечных и/или сердечно-сосудистых исходов и смертности и, в то же время, выявили повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии по сравнению с монотерапией указанными препаратами. На основании подобия фармакодинамики эти результаты также применимы в отношении других ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов II типа. Таким образом, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II типа не должны совместно применяться у пациентов с диабетической нефропатией.

В исследовании ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) изучалось преимущество добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом II типа с хроническими заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием того и другого. Исследование было рано прекращено в связи с повышенным риском нежелательных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт встречались чаще в группе, получавшей алискирен, чем в группе плацебо. Серьезные побочные реакции, такие как гиперкалиемия, гипотензия и почечная недостаточность, также чаще встречались в группе, получающей алискирен, в сравнении с группой плацебо.

Гидрохлоротиазид

Механизм действия

Гидрохлоротиазид является диуретиком и гипотензивным средством. Гидрохлоротиазид влияет на дистальный канальцевый механизм реабсорбции электролитов и увеличивает экскрецию ионов натрия и хлора в приблизительно эквивалентных количествах.

Натрийурез может сопровождаться некоторыми потерями ионов калия и бикарбонатов.

Механизм антигипертензивного действия тиазидов до конца не изучен.

Фармакодинамические эффекты

Тиазиды обычно не влияют на нормальное артериальное давление.

Рак кожи, не относящийся к меланоме

На основании доступных данных, полученных в эпидемиологических исследованиях, описана взаимосвязь между суммарной дозой ГХТ и РКНМ. В одно исследование были включены 71 533 случая БКРК и 8 629 случаев ПКРК; группу контроля составили 1 430 833 и 172 462 субъекта группы контроля соответственно. Применение ГХТ в высоких дозах (суммарная доза $\geq 50\ 000$ мг) было ассоциировано со скорректированным ОШ 1,29 (95% ДИ: 1,23–1,35) для БКРК и 3,98 (95% ДИ: 3,68–4,31) для ПКРК. Четкая взаимосвязь между

суммарной дозой и риском развития рака кожи прослеживалась как для БКРК, так и для ПКРК. В другом исследовании описана возможная взаимосвязь между раком губы (ПКРК) и приемом ГХТ: 633 случая рака губы сопоставляли с 63 067 субъектами группы контроля с использованием метода случайной выборки. Продемонстрирована взаимосвязь между суммарной дозой и риском развития рака губы с ОШ 2,1 (95% ДИ: 1,7–2,6); при более высокой суммарной дозе ГХТ (~25 000 мг) значение ОШ увеличивалось до 3,9 (3,0–4,9), а при наиболее высокой суммарной дозе (~100 000 мг) значение ОШ составило 7,7 (5,7–10,5) (см. также раздел «Меры предосторожности»).

Фармакокинетика

Совместное применение лизиноприла и гидрохлоротиазида оказывает незначительный эффект или не оказывает эффекта на биодоступность обоих лекарственных средств. Не было никаких клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между двумя компонентами при их приеме в одной таблетке.

Лизиноприл

Всасывание

После приема лизиноприла внутрь пиковая концентрация в плазме крови достигается в течение 7 часов, у пациентов с острым инфарктом миокарда отмечается тенденция к увеличению времени, требуемого для достижения пиковой сывороточной концентрации. На основании почечной экскреции, среднее значение абсорбции лизиноприла составляет приблизительно 25% с межиндивидуальной вариабельностью 6–60% в диапазоне доз (5–80 мг). Абсолютная биодоступность снижается на 16% у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Прием пищи не влияет на абсорбцию лизиноприла.

Распределение и связывание с белками плазмы крови

Лизиноприл не связывается с белками плазмы крови, кроме циркулирующего ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). В исследованиях на крысах было показано, что лизиноприл почти не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Выведение

Лизиноприл не подвергается метаболизму и выводится почками в неизменном виде. Период полувыведения после многократного приема составляет 12,6 часов. Клиренс лизиноприла у здоровых добровольцев приблизительно равен 50 мл/мин. Снижение плазменных концентраций лизиноприла указывает на пролонгированную терминальную фазу, которая не способствует аккумуляции активного вещества. Данная терминальная фаза, возможно, представляет собой насыщаемое связывание с АПФ и не пропорциональна дозе.

Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдалась большая экспозиция лизиноприла (увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в среднем на 125%), но на основании почечной экскреции лизиноприла можно сделать вывод о снижении всасывания лизиноприла приблизительно на 16% по сравнению со здоровыми добровольцами.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пожилых пациентов наблюдаются более высокие концентрации лизиноприла в плазме крови, а также увеличение AUC (приблизительно на 60%) по сравнению с более молодыми.

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек выведение лизиноприла снижается (т.к. выведение лизиноприла осуществляется почками), но это имеет клиническое значение только в случае, если уровень клубочковой фильтрации составляет менее 30 мл/мин. При легкой и умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) от 30 до 79 мл/мин) среднее значение AUC повышается только на 13%, в то время, как при тяжелой почечной недостаточности наблюдается повышение среднего значения AUC в 4,5 раза (КК от 5 до 29 мл/мин). Лизиноприл может быть удален из организма с помощью гемодиализа. В течение

4-х часовой процедуры гемодиализа концентрации лизиноприла в плазме крови снижаются в среднем на 60% при диализном клиренсе от 40 до 55 мл/мин.

Нарушение функции печени

Нарушение функции печени у пациентов с циррозом печени приводило к снижению абсорбции лизиноприла (около 30%, на основании почечной экскреции), но наблюдалось повышение экспозиции (приблизительно на 50%) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие снижения клиренса.

Гидрохлоротиазид

При контроле концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови в течение минимум 24 часов период полувыведения его варьировал от 5,6 до 14,8 часов.

Не менее 61% вещества выводится в неизменном виде в течение 24 часов. После приема гидрохлоротиазида внутрь диуретический эффект наступает в течение первых 2 ч, достигает максимума примерно через 4 ч и сохраняется около 6–12 ч. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер, но не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Показания к применению

Лечение легкой и умеренной артериальной гипертензии у пациентов, состояние которых уже адекватно контролируется одновременным приемом лизиноприла и гидрохлоротиазида в тех же дозах, что и в препарате Ко-Диротон®.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам, другим ингибиторам АПФ, другим сульфонидам или к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»).
- Ангионевротический отек в связи с предшествующим лечением ингибиторами АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин).
- Анурия.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Второй и третий триместры беременности (см. разделы «Меры предосторожности» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Одновременное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) противопоказано (см. разделы «Меры предосторожности», «Фармакодинамика»).
- Одновременный прием с сакубитрилом/валсартаном. Не следует начинать прием препарата Ко-Диротон ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. также разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Ингибиторы АПФ

Применение ингибиторов АПФ не рекомендовано во время 1-го триместра беременности. Применение ингибиторов АПФ противопоказано во время 2-го и 3-го триместров беременности (см. раздел «Противопоказания»).

Эпидемиологические данные касательно риска развития тератогенных эффектов в результате воздействия ингибиторов АПФ во время 1-го триместра беременности не информативны; тем не менее, незначительное повышение риска нельзя исключить. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ не является необходимым, пациентов,

планирующих беременность, следует перевести на альтернативную гипотензивную терапию с приемлемым профилем безопасности. При установлении беременности лечение ингибиторами АПФ следует незамедлительно прекратить и, при необходимости, начать альтернативную терапию.

Известно, что прием ингибиторов АПФ во время 2-го и 3-го триместров беременности оказывает фетотоксическое действие (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление окостенения костей черепа) и оказывает токсическое воздействие на новорожденных (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если прием ингибиторов АПФ происходит во 2-ом триместре беременности, рекомендуется проведение ультразвукового исследования функции почек и черепа. Младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, следует тщательно наблюдать на наличие артериальной гипотензии (см. также раздел «Противопоказания»).

Гидрохлоротиазид

Обычное применение диуретиков у здоровых беременных женщин не рекомендовано, так как мать и плод подвергаются излишней опасности, включая желтуху плода и новорожденного, тромбоцитопению и возможно другие побочные эффекты, аналогичные наблюдаемым у взрослых пациентов.

Опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности ограничен, в частности, в течение первого триместра беременности. Исследования на животных недостаточны. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. На основании фармакологического механизма действия гидрохлоротиазида его применение во втором и третьем триместре беременности может создать риск нарушения перфузии плода и вызвать у плода и новорожденного такие проявления, как желтуха, нарушение баланса электролитов и тромбоцитопению.

Не следует применять гидрохлоротиазид при гестационных отеках, артериальной гипертензии у беременных или преэклампсии, в связи с риском снижения объема плазмы крови и развития гипоперфузии плаценты и отсутствием каких-либо положительных эффектов в отношении течения заболевания.

Гидрохлоротиазид не следует применять при эссенциальной гипертензии у беременных, за исключением редких ситуаций, когда не существует терапевтических альтернатив.

Период грудного вскармливания

Ингибиторы АПФ

В связи с отсутствием информации, касающейся применения комбинации лизиноприл / гидрохлоротиазид в период грудного вскармливания, использование препарата Ко-Диротон® не рекомендуется, предпочтительным является назначение альтернативного лечения с хорошо установленным профилем безопасности, особенно при вскармливании новорожденных или преждевременно родившихся детей.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид проникает в грудное молоко в малых количествах. Большие дозы тиазидов, вызывающие сильный диурез, ингибируют выработку молока. Применение препарата Ко-Диротон® во время грудного вскармливания не рекомендовано. Если Ко-Диротон® применяется во время кормления грудью, доза должна быть минимальной.

Способ применения и дозы

Дозы

Артериальная гипертензия

Использование комбинированного препарата с фиксированной дозой не подходит для начала терапии. Комбинированный препарат с фиксированной дозой может заменить комбинацию 10 мг или 20 мг лизиноприла и 12,5 мг гидрохлоротиазида у пациентов, состояние которых уже адекватно контролируется одновременным приемом лизиноприла

и гидрохлоротиазида в тех же дозах, что и в препарате Ко-Диротон®. Обычная доза – одна таблетка 1 раз в сутки. Как и в случае с другими лекарственными препаратами, принимаемыми один раз в сутки, Ко-Диротон® следует принимать приблизительно в одно и то же время каждый день.

В целом, если ожидаемый терапевтический эффект не может быть достигнут этой дозой в течение 2–4 недель, ее можно увеличить до двух таблеток один раз в сутки.

Пациенты с почечной недостаточностью

Тиазиды не подходят для применения у пациентов с почечной недостаточностью, они неэффективны при КК ≤ 30 мл/мин (т.е. при умеренной или тяжелой почечной недостаточности).

Ко-Диротон® не должен применяться в качестве начальной терапии у пациентов с почечной недостаточностью.

У пациентов с КК >30 мл/мин и <80 мл/мин Ко-Диротон® может применяться только после титрования дозы отдельных компонентов. В данном случае рекомендуемая доза лизиноприла, назначаемого в монотерапии при легкой почечной недостаточности, составляет 5–10 мг.

Предшествующая терапия диуретиками

После приема начальной дозы препарата Ко-Диротон® может развиваться симптоматическая гипотензия; развитие данного состояния наиболее вероятно у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК) и/или дефицитом солей в результате предшествующей терапии диуретиками. Терапию диуретиками следует прекратить за 2–3 дня до начала терапии препаратом Ко-Диротон®. Если это невозможно, лечение следует начинать с монотерапии лизиноприлом в дозе 5 мг.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

В клинических исследованиях эффективность и переносимость лизиноприла и гидрохлоротиазида при их одновременном применении были одинаковы как у пожилых, так и у более молодых пациентов с артериальной гипертензией.

В диапазоне доз 20–80 мг эффективность лизиноприла была одинаковой у пожилых пациентов (65 лет и старше) и более молодых пациентов, страдающих артериальной гипертензией.

У пожилых пациентов с артериальной гипертензией монотерапия лизиноприлом была также эффективна в отношении снижения диастолического артериального давления, как и монотерапия либо гидрохлоротиазидом, либо атенололом. Согласно результатам клинических исследований, возраст не влияет на переносимость лизиноприла.

Дети и подростки до 18 лет

Безопасность и эффективность применения у детей и подростков (<18 лет) не установлены.

Способ применения

Для приема внутрь

Побочное действие

Перечисленные ниже нежелательные реакции, зарегистрированные на фоне применения лизиноприла и (или) гидрохлоротиазида, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ((от $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $1/1\ 000$), очень редко ($<1/10\ 000$), неизвестно (не подлежит оценке на основе имеющихся данных).

Среди нежелательных реакций наиболее часто наблюдались кашель, головокружение, артериальная гипотензия и головная боль (возникали у 1–10% пациентов). По данным клинических исследований нежелательные эффекты были умеренно выраженными, носили транзиторный характер и в большинстве случаев не требовали отмены терапии.

7729 - 2019

ОСЖЛАСОВАНО

ДИНАМИЧЕСКОЕ МОНИТОРИНГОВОЕ
РЕГУЛИРОВАНИЕЦентральный институт
государственного управления

Лизиноприл

Класс систем органов	Частота возникновения нежелательных реакций				Частота неизвестна (не подлежат оценке на основе имеющихся данных)
	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)	Очень редко ($< 1/10\ 000$)	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Снижение уровня гемоглобина Снижение гематокрита	Угнетение функции костного мозга Анемия Тромбоцитопения Лейкопения Нейтропения Агранулоцитоз (см. раздел «Меры предосторожности») Гемолитическая анемия Лимфаденопатия	
Нарушения со стороны иммунной системы				Аутоиммунные заболевания	Анафилактические/анафилактикоидные реакции
Нарушения со стороны эндокринной системы			Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ).		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания				Гипогликемия	
Нарушения психики		Лабильность настроения Симптомы депрессии	Спутанность сознания		Галлюцинации
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение Головная боль Синкопе	Парестезия Вертиго Нарушение вкусовых ощущений Расстройство сна	Нарушение обоняния		
Нарушения со стороны сердца		Инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения, возникающие у пациентов из группы высокого риска, вероятно, вторично по отношению к чрезмерной артериальной гипотензии (см.			

		раздел «Меры предосторожности») Ощущение сердцебиения Тахикардия			
Нарушения со стороны сосудов	Ортостатические эффекты (включая ортостатическую гипотензию)	Синдром Рейно			«Приливы»
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель (см. раздел «Меры предосторожности»)	Ринит		Бронхоспазм Синусит Аллергический альвеолит и (или) эозинофильная пневмония	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея Рвота	Тошнота Боль в животе и нарушение пищеварения	Сухость во рту	Панкреатит Ангioneвротический отек кишечника	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Повышение активности «печеночных» ферментов и билирубина		Гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический) Желтуха Печеночная недостаточность* (см. раздел «Меры предосторожности»)	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Сыпь Зуд	Гиперчувствительность Ангioneвротический отек: ангioneвротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и (или) гортани (см. раздел «Меры предосторожности») Крапивница Алопеция Псориаз	Повышенная потливость Пузырчатка (пемфигус) Токсический эпидермальный некролиз Синдром Стивенса-Джонсона Мультиформная эритема Псевдолимфома кожи**	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение функции почек		Уремия Острая почечная недостаточность	Олигурия Анурия	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы		Импотенция	Гинекомастия		
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Астенический синдром Утомляемость			
Результаты лабораторных и инструментальных исследований		Увеличение уровня мочевины Увеличение	Гипонатриемия		

		сывороточного креатинина Гиперкалиемия			
--	--	----------------------------------------------	--	--	--

* В очень редких случаях сообщалось о развитии гепатита с последующим прогрессированием до печеночной недостаточности. В том случае, если на фоне применения комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида отмечено появление желтухи или значительное повышение активности «печеночных» ферментов, прием препарата следует прекратить; пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

** Сообщалось о развитии симптомокомплекса, включающего один или несколько симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия (артрит), повышение уровня антинуклеарных антител (АНА), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), зоинофилия, лейкоцитоз, сыпь, фотосенсибилизация или другие кожные реакции.

Гидрохлоротиазид (частота неизвестна)

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Рак кожи, не относящийся к меланоме (базальноклеточный рак кожи и плоскоклеточный рак кожи)*.
Инфекционные и паразитарные заболевания	Сиалоаденит.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения, нейтропения (агранулоцитоз), тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, угнетение функции костного мозга.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Анорекция, гипергликемия, глюкозурия, гиперурикемия, нарушение электролитного баланса (в том числе гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремический алкалоз, гипомагниемия), увеличение концентрации холестерина и триглицеридов, подагра.
Нарушения психики	Неусидчивость, депрессия, расстройство сна.
Нарушения со стороны нервной системы	Снижение аппетита, парестезия, предобморочное состояние.
Нарушения со стороны органа зрения	Ксантопсия, временное снижение остроты зрения, острая миопия, острая закрытоугольная глаукома.
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Головокружение.
Нарушения со стороны сердца	Ортостатическая гипотензия.
Нарушения со стороны сосудов	Некротизирующий ангиит (васкулит, кожный васкулит).
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Респираторный дистресс-синдром (включая пневмонию и отек легких).
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Раздражение слизистой оболочки желудка, диарея, запор, панкреатит.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Желтуха (внутрипеченочная холестатическая желтуха).
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Реакции фотосенсибилизации, сыпь, системная красная волчанка, кожные волчаночноподобные реакции, обострение системной красной волчанки, крапивница, анафилактические реакции, токсический эпидермальный некролиз.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	Мышечный спазм, мышечная слабость.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение функции почек, интерстициальный нефрит.
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Лихорадка, слабость.

* Описание отдельных нежелательных реакций

Рак кожи, не относящийся к меланоме: на основании доступных данных, полученных в

эпидемиологических исследованиях, описана взаимосвязь между суммарной дозой ГХТ и РКНМ (см. также разделы «Меры предосторожности» и «Фармакодинамика»).

Сообщение о возможных нежелательных реакциях

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата имеет большое значение. Оно обеспечивает непрерывный мониторинг соотношения польза-риск лекарственного препарата. Работников здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через национальную систему отчетности.

Передозировка

Симптомы:

Данные о передозировке у человека ограничены. При передозировке ингибиторов АПФ могут наблюдаться следующие симптомы: артериальная гипотензия, циркуляторный шок, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, тревожность, кашель. К симптомам передозировки гидрохлоротиазидом относятся также повышение диуреза, угнетение сознания (вплоть до комы), судороги, парез, нарушения сердечного ритма, почечная недостаточность.

При одновременном применении сердечных гликозидов гипокалиемия может усилить проявления сердечных аритмий.

Лечение:

При передозировке показано проведение инфузии физиологического раствора. При развитии артериальной гипотензии пациента следует уложить на спину. При необходимости показано проведение инфузии ангиотензина II и (или) внутривенное введение катехоламинов. Если препарат принят недавно, показано проведение мероприятий, направленных на выведение лизиноприла (например, вызвать рвоту, промывание желудка, введение абсорбентов и сульфата натрия). Лизиноприл может быть удален из общего кровотока путем гемодиализа (см. раздел «Меры предосторожности»). При развитии брадикардии, устойчивой к терапии, показана установка искусственного водителя ритма. Следует тщательно контролировать показатели жизненно важных функций, содержание электролитов и креатинина в сыворотке крови.

Для коррекции брадикардии или выраженных вагусных реакций показано введение атропина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Гипотензивные лекарственные средства

При одновременном применении с другими гипотензивными препаратами может наблюдаться усиление антигипертензивного действия. Одновременное применение с нитроглицерином, другими нитратами или вазодилататорами усиливает антигипертензивный эффект.

Следует избегать назначения лизиноприла в комбинации с препаратами, содержащими алискирен (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при комбинированном применении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с более высокой частотой развития нежелательных явлений, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с применением одного лекарственного средства, воздействующего на РААС (см. разделы «Противопоказания», «Меры предосторожности» и «Фармакодинамика»).

Препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека

Одновременный прием ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказан в связи с увеличением риска развития ангионевротического отека (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

При одновременном применении ингибиторов АПФ с ингибиторами мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус) или с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (NEP) (например, рацекадотрил) или с тканевыми активаторами плазминогена или вилдаглиптином может повышаться риск развития ангионевротического отека.

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ зарегистрированы случаи обратимого повышения уровня лития в сыворотке крови и появления признаков токсичности. Диуретические средства и ингибиторы АПФ уменьшают почечный клиренс лития, что повышает риск его токсичности. Таким образом, применение лизиноприла и гидрохлоротиазида в комбинации с препаратами лития не рекомендуется. В случае, если применение данной комбинации необходимо, следует тщательно контролировать уровень лития в сыворотке крови (см. раздел «Меры предосторожности»).

Калийсберегающие диуретики, калийсодержащие добавки или калийсодержащие заменители соли и другие препараты, которые могут привести к повышению калия в сыворотке крови

Несмотря на то, что содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормальных значений, у некоторых пациентов, получающих лизиноприл, может наблюдаться гиперкалиемия. Одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, триамтерен или амилорид), калийсодержащих пищевых добавок или калийсодержащих заменителей соли может приводить к значимому увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с почечной недостаточностью. При одновременном приеме лизиноприла с другими препаратами, увеличивающими содержание калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) следует соблюдать осторожность (поскольку известно, что триметоприм действует подобно калийсберегающему диуретику амилориду). Таким образом, одновременный прием лизиноприла с перечисленными выше препаратами не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения препараты следует применять с осторожностью и с периодическим мониторингом содержания калия в сыворотке крови (см. раздел „Меры предосторожности”).

Гепарин: Одновременное применение ингибиторов АПФ и гепарина может привести к гиперкалиемии. Рекомендуется мониторинг содержания калия в сыворотке крови.

Лекарственные средства, способные вызвать желудочковую тахикардию типа «пируэт»
Из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном применении гидрохлоротиазида и лекарственных средств, способных вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт» (некоторые антиаритмические, антипсихотические и другие препараты).

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты (нейролептики), анестетики

При совместном применении ингибиторов АПФ с некоторыми анестетиками, трициклическими антидепрессантами и нейролептиками может наблюдаться усиление антигипертензивного действия (см. раздел «Меры предосторожности»).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту

При длительном применении НПВП (селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, ацетилсалициловая кислота в дозе >3 г/день, неселективные НПВП) может наблюдаться ослабление антигипертензивного и диуретического действия ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков. Одновременное применение НПВП и ингибиторов АПФ может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови и ухудшению функции

почек. Как правило, указанные явления носят обратимый характер. В редких случаях может развиваться почечная недостаточность, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, например у пациентов пожилого возраста или пациентов с дегидратацией.

Препараты золота

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, чаще наблюдались нитритоидные (вазомоторные) реакции на фоне применения инъекционных форм препаратов золота (например, ауротиомалата натрия). Для нитритоидных реакций характерно появление симптомов вазодилатации (покраснение кожи), тошнота, головокружение и артериальная гипотензия.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Тиазиды могут снижать чувствительность артерий к норадреналину, но в недостаточной степени, чтобы исключить эффективность прессорных аминов для терапевтического применения.

Противодиабетические средства

Применение тиазидных диуретиков может нарушить толерантность к глюкозе. Чаще гипогликемия развивается в первые недели комбинированной терапии у пациентов с нарушенной функцией почек. Потребность пациентов в противодиабетических препаратах, включая инсулин, может повыситься, понизиться или остаться неизменной. Тиазиды могут усилить гипергликемический эффект диазоксида.

Амфотерицин В (для парентерального введения), карбенексолон, кортикостероиды, кортикотропин (АКТГ) или стимулирующие слабительные средства

Следует ожидать, что калийснижающий эффект гидрохлортиазида может усиливаться лекарственными средствами, связанными с повышенным выведением калия и гипокалиемией (например, другие мочегонные средства, слабительные средства, амфотерицин, карбенексолон, производные салициловой кислоты).

Гипокалиемия может развиваться при одновременном приеме со стероидными гормонами или с адренокортикотропным гормоном (АКТГ).

Соли кальция

Тиазидные диуретики могут повысить содержание кальция в сыворотке крови в связи с понижением экскреции кальция с мочой. Если назначение заменителей кальция или витамина Д необходимо, следует проверить уровень кальция в крови, в соответствии с этим и доза должна быть откорректирована.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия может повышать чувствительность или усиливать реакцию сердечной мышцы на токсические эффекты сердечных гликозидов (например, повышенную желудочковую возбудимость).

Холестирамин и колестипол

В присутствии холестирамина и колестипола наблюдается уменьшение всасывания гидрохлортиазида. Таким образом, сульфонамидные диуретики следует принимать минимум за 1 час до или через 4–6 часов после приема указанных препаратов.

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарина хлорид)

Тиазиды могут повысить чувствительность к действию недеполяризующих миорелаксантов.

Соталол

При гипокалиемии, возникающей на фоне применения тиазидов, возрастает риск развития аритмии при применении соталола.

Аллопуринол

При одновременном применении ингибиторов АПФ и аллопуринола возрастает риск повреждения почек и развития лейкопении.

Циклоспорин

При одновременном применении ингибиторов АПФ и циклоспорина возрастает риск

повреждения почек и развития гиперкалиемии. . Рекомендуется мониторинг содержания калия в сыворотке крови. Совместное применение с циклоспорином может повысить риск гиперурикемии и осложнений типа подагры.

Ловастатин

При одновременном применении ингибиторов АПФ и ловастатина возрастает риск гиперкалиемии.

Цитостатики, иммунодепрессанты, прокаинамид

Тиазиды могут снизить выведение почками цитостатиков (например, циклофосфида, метотрексата) и усиливать их миелосупрессивный эффект (см. раздел «Меры предосторожности»).

Взаимодействие с другими средствами

Тиазиды могут повысить риск развития побочных реакций амантадина.

Постуральная гипотензия может ухудшиться при одновременном применении алкоголя, барбитуратов и анестетиков.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При применении комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида может наблюдаться незначительное или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами (см. раздел «Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами»).

Меры предосторожности

Симптоматическая артериальная гипотензия

В редких случаях у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией может наблюдаться симптоматическая артериальная гипотензия. Риск снижения артериального давления наиболее вероятен у пациентов со снижением объема циркулирующей крови, например, на фоне терапии диуретиками, при соблюдении диеты с ограничением соли, после проведения гемодиализа, при диарее или рвоте, при тяжелой ренин-зависимой артериальной гипертензии (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Побочное действие»). У таких пациентов следует регулярно контролировать содержание электролитов в сыворотке крови. Подбор доз и лечение пациентов с повышенным риском развития клинически выраженной артериальной гипотензии начинают под тщательным медицинским наблюдением. У пациентов с ишемической болезнью сердца или с цереброваскулярными заболеваниями препарат следует применять с особой осторожностью, поскольку чрезмерное снижение артериального давления может привести к развитию инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения.

При развитии артериальной гипотензии пациента следует уложить на спину и, если необходимо, начать внутривенную инфузию физиологического раствора. Транзиторная гипотензивная реакция не является противопоказанием к продолжению терапии. После восстановления эффективного объема циркулирующей крови и артериального давления возможно возобновление терапии сниженной дозой или же любой из компонентов препарата Ко-Диротон® может использоваться отдельно.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью, но с нормальным или пониженным артериальным давлением, на фоне применения лизиноприла может наблюдаться снижение системного артериального давления. Этот эффект ожидаем и обычно не является основанием для отмены препарата. При развитии клинически выраженной артериальной гипотензии может потребоваться снижение дозы или отмена лизиноприла и (или) гидрохлортиазида.

Стеноз аортального и митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия

Как и в случае других ингибиторов АПФ, лизиноприл следует применять с осторожностью у пациентов со стенозом митрального клапана и обструкцией выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты или гипертрофическая кардиомиопатия).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Известно, что при одновременном применении ингибиторов АПФ, блокаторов рецептора ангиотензина II или алискирена возрастает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, не рекомендуется двойная блокада РААС путем совместного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакодинамика»).

Если двойная блокада абсолютно необходима, то ее следует проводить под наблюдением специалиста и при регулярном контроле функции почек, содержания электролитов и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны применяться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Нарушение функции почек

Тиазидные диуретики не рекомендуется применять у пациентов с нарушением функции почек; тиазиды неэффективны при значениях клиренса креатинина 30 мл/мин или ниже (что соответствует умеренной или тяжелой почечной недостаточности).

Комбинацию лизиноприла и гидрохлоротиазида не следует назначать пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 80 мл/мин), пока не будут подобраны дозы отдельных компонентов, соответствующие дозам в комбинированном препарате.

Артериальная гипотензия, возникающая после начала лечения ингибиторами АПФ у пациентов с сердечной недостаточностью, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. В некоторых случаях сообщалось о развитии острой почечной недостаточности (как правило, обратимого характера).

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, получавших терапию ингибиторами АПФ, наблюдалось увеличение концентрации мочевины и креатинина сыворотки крови, как правило, обратимое после прекращения терапии. Это особенно характерно для пациентов с почечной недостаточностью. Если также имеет место реноваскулярная гипертензия, существует повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз под тщательным медицинским контролем; требуется осторожное титрование дозы. Поскольку лечение диуретиками может способствовать развитию вышеописанных ситуаций, в течение первых нескольких недель терапии препаратом Ко-Диротон® следует контролировать функцию почек.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, не имеющих в анамнезе заболеваний почек, при одновременном применении лизиноприла и диуретика развивалось, как правило, слабое транзиторное повышение концентрации мочевины крови и креатинина плазмы крови. Такие изменения наиболее вероятны у больных с предшествующим нарушением функции почек. Может понадобиться снижение дозы или прекращение терапии диуретиками и/или лизиноприлом.

Предшествующая терапия диуретиками

Предшествующая терапия диуретиками должна быть прекращена за 2–3 дня до начала терапии препаратом Ко-Диротон®. Если это невозможно, лечение следует начинать с индивидуально подобранных малых доз отдельных компонентов (лизиноприл в дозе 5 мг). Может понадобиться снижение дозы или прекращение терапии диуретиками и/или лизиноприлом.

Состояние после пересадки почки

7729 - 2019

Поскольку данных о применении лизиноприла у больных в раннем периоде после пересадки почки нет, не следует применять препарат Ко-Диротон® у данной группы пациентов.

Анафилактикоидные реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе

Применение комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида не показано для лечения пациентов с почечной недостаточностью, требующей проведения гемодиализа.

Имеются сообщения о развитии анафилактикоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении определенных видов гемодиализа (например, с использованием высокопроницаемых мембран AN69 и при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с использованием декстрана сульфата). В таких случаях следует использовать диализные мембраны другого типа или применять антигипертензивные средства других классов.

Анафилактические реакции во время проведения процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с использованием декстрана сульфата наблюдались жизнеугрожающие анафилактические реакции. Для предотвращения развития анафилактических реакций следует временно прекращать терапию ингибиторами АПФ перед каждой процедурой афереза.

Заболевания печени

У пациентов с нарушением функции печени или при прогрессирующем заболевании печени тиазидные диуретики следует применять с осторожностью, поскольку незначительные изменения водно-электролитного баланса могут спровоцировать развитие печеночной комы (см. раздел «Противопоказания»). В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ наблюдался синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. В том случае если на фоне применения комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида отмечено появление желтухи или значительное повышение уровня печеночных ферментов, прием препарата следует прекратить; пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Хирургическое вмешательство / общая анестезия

У пациентов, состояние которых требует обширного хирургического вмешательства или общей анестезии препаратами, вызывающими артериальную гипотензию, лизиноприл может блокировать образование ангиотензина II при компенсаторном высвобождении ренина. Выраженное снижение АД, которое считают следствием этого механизма, можно устранить увеличением объема циркулирующей крови.

Метаболические и эндокринные эффекты

На фоне применения ингибиторов АПФ и тиазидов может наблюдаться нарушение толерантности к глюкозе. Может потребоваться коррекция дозы противодиабетических препаратов, в том числе инсулина. У пациентов с сахарным диабетом, получающих противодиабетические препараты для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ следует тщательно контролировать уровень гликемии.

На фоне применения тиазидных диуретиков возможен переход латентной формы сахарного диабета в манифестную.

На фоне терапии тиазидными диуретиками может повышаться концентрация холестерина и триглицеридов.

У некоторых пациентов терапия тиазидами может провоцировать развитие гиперурикемии и (или) подагры. Однако лизиноприл ускоряет выведение мочевой кислоты почками, тем самым ослабляя гиперурикемическое действие гидрохлоротиазида.

Нарушение электролитного баланса

При лечении диуретиками пациентам показано регулярное определение содержания электролитов в сыворотке крови.

При применении тиазидов, в том числе гидрохлоротиазида, возможно развитие нарушения водного или электролитного баланса (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз). К признакам нарушения водного или электролитного баланса относятся: сухость во рту, жажда, слабость, вялость, сонливость, мышечная боль или спазмы, мышечное утомление, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота). У пациентов с отеками в жаркую погоду может развиваться гиперводемическая гипонатриемия. Дефицит хлоридов обычно бывает незначительным и не требует лечения. Известно, что тиазиды увеличивают выведение магния с мочой, это может привести к гипوماгнемии.

Тиазиды могут снижать экскрецию кальция с мочой и вызывать незначительное периодическое повышение содержания кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез тиазидные диуретики следует отменить.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, получающих ингибиторы АПФ, в том числе лизиноприл, наблюдалось увеличение содержания калия в сыворотке крови. Факторами риска развития гиперкалиемии являются: почечная недостаточность, сахарный диабет, сопутствующее применение калийсберегающих диуретиков, применение калийсодержащих добавок или заменителей соли, а также лекарственных средств, способных повысить уровень калия в сыворотке крови (например, гепарин, комбинация триметоприм/сульфаметоксазол, известная, как ко-тримоксазол). При необходимости одновременного применения вышеупомянутых препаратов рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Повышенная чувствительность / ангионевротический отек

Ингибиторы АПФ

На фоне применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, включая лизиноприл, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки и/или гортани. Ангионевротический отек может развиваться в любой период лечения. При развитии подобной реакции лизиноприл следует немедленно отменить; пациент должен получать соответствующую терапию и находиться под медицинским наблюдением до полного исчезновения симптомов. Даже в тех случаях, когда наблюдается только отек языка (без нарушения дыхательной функции), пациенту показано длительное наблюдение, так как применение антигистаминных средств и кортикостероидов может быть неэффективным.

В очень редких случаях ангионевротический отек гортани или языка может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах дыхания. В подобных случаях показана экстренная терапия. Может потребоваться введение раствора адреналина и (или) обеспечение проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов негроидной расы, принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ангионевротический отек наблюдается чаще, чем у пациентов других рас.

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с применением ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременный прием ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказан в связи с увеличением риска развития ангионевротического отека. Прием первой дозы сакубитрила/валсартана должен быть не ранее 36 часов после последней дозы лизиноприла. Лечение лизиноприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременный прием ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), а также с вилдаглиптином может увеличивать риск развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка, с дыхательной недостаточностью или без нее) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, начинать лечение рацекадотрилом, ингибиторами mTOR, а также вилдаглиптином следует с осторожностью.

Тиазиды

У пациентов, получающих тиазиды, реакции гиперчувствительности могут развиваться вне зависимости от наличия аллергии или бронхиальной астмы в анамнезе. Описаны случаи возникновения или обострения системной красной волчанки на фоне применения тиазидных диуретиков.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом, получающих противодиабетические препараты для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ следует тщательно контролировать уровень гликемии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Десенсибилизация

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ на фоне десенсибилизирующей терапии (например, при интоксикации ядом перепончатокрылых), развиваются длительные анафилактикоидные реакции. Если такие пациенты воздерживались от приема ингибиторов АПФ на время десенсибилизации, реакций не наблюдалось, однако случайное введение АПФ провоцировало анафилактикоидную реакцию.

Рак кожи, не относящийся к меланоме

В двух эпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием Датского национального регистра пациентов злокачественными новообразованиями, зарегистрировано увеличение риска развития рака кожи, не относящегося к меланоме (РКНМ) [базальноклеточный рак кожи (БКРК) и плоскоклеточный рак (ПКРК)] при увеличении суммарной дозы гидрохлортиазида (ГХТ).

Фотосенсибилизирующее действие ГХТ может выступать в качестве возможного механизма для развития РКНМ.

Пациентам, принимающим ГХТ, следует рассказать о риске развития РКНМ и порекомендовать регулярно оценивать состояние кожи с целью выявления новых повреждений, а также своевременно сообщать о любых подозрительных изменениях кожи. С целью минимизации риска развития рака кожи, пациентам следует порекомендовать соблюдать профилактические меры, в частности ограничить воздействие солнечных лучей и УФ-лучей, а в случае воздействия – использовать соответствующие защитные средства. Подозрительные изменения кожи следует тщательно исследовать; возможно использование гистологического исследования биоптатов. Кроме того, следует пересмотреть возможность применения ГХТ у пациентов с РКНМ в анамнезе (см. также раздел «Побочное действие»).

Нейтропения, агранулоцитоз

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, зарегистрированы случаи развития нейтропении (агранулоцитоза), тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз носят обратимый характер и исчезают после отмены ингибитора АПФ. Лизиноприл применяют с исключительной осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне терапии иммунодепрессантами, при терапии аллопуринолом или прокаинамидом, особенно у пациентов с нарушениями функции почек. В некоторых случаях у данной категории пациентов наблюдалось развитие серьезных инфекций, в том числе не поддающихся интенсивной антибиотикотерапии. При назначении лизиноприла у таких пациентов рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. Пациенты

должны быть проинформированы о необходимости сразу же сообщать врачу о любых признаках инфекции.

Расовая принадлежность

У пациентов негроидной расы, принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ангионевротический отек наблюдается чаще, чем у пациентов других рас. Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл менее эффективно снижает артериальное давление у представителей негроидной расы по сравнению с пациентами других рас. Вероятно, это связано с преимущественно низким содержанием ренина у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Кашель

Сообщалось, что при применении ингибиторов АПФ отмечался кашель. Кашель сухой, длительный, который исчезает после прекращения лечения ингибитором АПФ. При дифференциальном диагнозе кашля необходимо учитывать и кашель, вызванный применением ингибитора АПФ.

Препараты лития

Следует избегать одновременного применения ингибиторов АПФ и препаратов лития (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Допинг-контроль

Данное лекарственное средство содержит гидрохлоротиазид, применение которого может привести к положительным результатам допинг-пробы.

Беременность

Применение ингибиторов АПФ при беременности не рекомендуется. Пациенткам, планирующим беременность, следует назначить альтернативную антигипертензивную терапию с доказанным профилем безопасности во время беременности, за исключением тех случаев, когда применение ингибиторов АПФ необходимо. Если беременность наступила в процессе лечения, ингибитор АПФ следует немедленно отменить и, по возможности, назначить альтернативное лечение (см. разделы «Противопоказания» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами

На фоне лечения гипотензивными препаратами (в том числе при применении комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида) может наблюдаться незначительное или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами. Затруднения при вождении автотранспорта или при работе с механизмами индивидуальны и чаще возникают в начале лечения или при изменении дозы препарата, а также на фоне употребления алкоголя.

При вождении автомобиля и управлении машинами и механизмами следует принимать во внимание, что на фоне применения препарата возможно появление головокружения и утомляемости.

Упаковка

10 таблеток в блистере из оранжевой ПВХ-пленки и алюминиевой фольги.

1 или 3 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной коробке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель:

ООО «Гедеон Рихтер Польша», Гродзиск Мазовецкий, Польша
для ОАО «Гедеон Рихтер», Будапешт, Венгрия.

Компания, представляющая интересы производителя и заявителя

ОАО «Гедеон Рихтер»
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Телефон горячей линии (звонок бесплатный): 7-800-555-00777

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru