МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЛИЗИНОТОН Н

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Лизинотон Н

Группировочное название: лизиноприл + гидрохлортиазид

Лекарственная форма: таблетки

Состав

1 таблетка 10 мг+12,5 мг содержит:

активные вещества: лизиноприла дигидрат 10,89 мг (соответствует лизиноприлу 10 мг) и гидрохлортиазид 12,5 мг;

вспомогательные вещества: маннитол 18,7 мг, кальция гидрофосфата дигидрат 57,14 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный 4 мг, краситель 1,6 мг (крахмал кукурузный прежелатинизированный 1,488 мг, оксид железа желтый (Е 172) 0,08 мг, оксид железа красный (Е 172) 0,032 мг), кроскармеллоза натрия 4,4 мг, магния стеарат 0,77 мг.

1 таблетка 20 мг+12,5 мг содержит:

активные вещества: лизиноприла дигидрат 21,78 мг (соответствует лизиноприлу 20 мг) и гидрохлортиазид 12,5 мг;

вспомогательные вещества: маннитол 38,3 мг, кальция гидрофосфата дигидрат 117,05 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный 10,5 мг, кроскармеллоза натрия 8,4 мг, магния стеарат 1,47 мг.

1 таблетка 20 мг+25 мг содержит:

активные вещества: лизиноприла дигидрат 21,78 мг (соответствует лизиноприлу 20 мг) и гидрохлортиазид 25 мг;

вспомогательные вещества: маннитол 37,4 мг, кальция гидрофосфата дигидрат 114,28 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный 8 мг, краситель 3,2 мг (крахмал кукурузный

прежелатинизированный 2,976 мг, оксид железа желтый (Е 172) 0,16 мг, оксид железа красный (Е 172) 0,064 мг), кроскармеллоза натрия 8,8 мг, магния стеарат 1,54 мг.

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки с маркировкой «LH» с одной стороны. Таблетки с дозировкой 10 мг+12,5 мг желто-оранжевого цвета, без насечки. Таблетки 20 мг+12,5 мг белого цвета с насечкой с одной стороны. Таблетки с дозировкой 20 мг+25 мг – желто-оранжевого цвета с насечкой с одной стороны. Допускается наличие мраморности.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное комбинированное средство (АПФ ингибитор + диуретик).

Код АТХ С09ВА03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лизинотон Н - это комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (лизиноприл) и диуретика (гидрохлортиазид). Обладает антигипертензивным и диуретическим действием.

Лизиноприл. Ингибитор АПФ, уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I. Снижение содержания ангиотензина II ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона. Уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез простагландинов. Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, артериальное давление (АД), преднагрузку, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышение толерантности к нагрузкам у больных с сердечной недостаточностью. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты объясняются воздействием на тканевые ренин-ангиотензиновые системы. При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Ингибиторы АПФ удлиняют продолжительность жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью, замедляют прогрессирование дисфункции левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда без клинических проявлений сердечной недостаточности. Начало действия через 1 час, максимальный эффект определяется через 6-7 часов, длительность – 24 часа. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1-2 месяца.

Гидрохлортиазид. Тиазидный диуретик, диуретический эффект которого связан с нарушением реабсорбции ионов натрия, хлора, калия, магния, воды в дистальном отделе нефрона; задерживает выведение ионов кальция, мочевой кислоты. Обладает антигипертензивным действием, которое развивается за счет расширения артериол. Практически не оказывает влияния на нормальный уровень АД. Диуретический эффект наступает через 1-2 часа, достигает максимума через 4 часа и продолжается 6-12 часов. Антигипертензивное действие наступает через 3-4 дня, но для достижения оптимального терапевтического эффекта может потребоваться 3-4 недели.

Лизиноприл и гидрохлортиазид, если применяются одновременно, оказывают аддитивный антигипертензивный эффект.

Фармакокинетика

Лизиноприл

После приема препарата внутрь лизиноприл всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Прием пищи не влияет на абсорбцию препарата. Абсорбция составляет в среднем 30%.

Почти не связывается с белками плазмы. Максимальная концентрация в плазме крови (90 нг/мл) достигается приблизительно через 7 часов (TCmax). Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкая.

Лизиноприл не биотрансформируется в организме.

Выводится почками в неизмененном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 12 ч.

Гидрохлортиазид

После приема внутрь гидрохлортиазид быстро всасывается. Биодоступность составляет 60-80%. TCmax - 2-5 ч. Связь с белками плазмы крови – 60-80%. Проникает через гематоплацентарный барьер и в грудное молоко. $T_{1/2}$ - 6-15 ч. Не метаболизируется печенью. Выводится почками: более 95% дозы в неизмененном виде и около 4% — в виде гидролизата— 2-амино-4-хлоро-m-бензенедисульфонамида.

Показания к применению

- артериальная гипертензия (у пациентов, которым показана комбинированная терапия).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активным и вспомогательным веществам препарата, другим ингибиторам АПФ и производным сульфониламидов;
- ангионевротический отек в анамнезе после применения ингибиторов АПФ;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин);
- анурия;
- выраженные нарушения функции печени;
- гемодиализ с использованием высокопроточных мембран;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией, состояние после трансплантации почек, почечная недостаточность (КК более 30 и менее 80 мл/мин), первичный гиперальдостеронизм, артериальная гипотензия, гипоплазия костного мозга, гипонатриемия (повышенный риск развития артериальной гипотензии у пациентов, находящихся на малосолевой или бессолевой диете); состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе диарея, рвота); заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия), сахарный диабет, подагра, гиперурикемия, гиперкалиемия, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная недостаточность, тяжелая хроническая сердечная недостаточность, печеночная недостаточность, пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не рекомендуется и противопоказано во время второго и третьего триместров беременности.

Эпидемиологические исследования не подтвердили риск развития тератогенных эффектов после приема ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности, несмотря на это нельзя полностью исключить данный риск. При необходимости продолжения антигипертензивной терапии пациентке, планирующей беременность, следует назначить альтернативное лечение препаратами, имеющими известный профиль безопасности при приеме во время беременности. В случае установления беременности следует немедленно

прекратить прием ингибиторов АПФ и, если это возможно, начать терапию альтернативными препаратами.

Применение во время беременности требует тщательной индивидуальной оценки соотношения риска и пользы для пациентки и плода.

Лактация

В период лечения препаратом необходимо отменить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Принимать внутрь, один раз в сутки, приблизительно в одно и то же время.

Эссенциальная гипертензия

По 1 таблетке препарата Лизинотон Н 10 мг+12,5 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу препарата можно увеличить до 20 мг+12,5 мг 1 раз в сутки.

Максимальная суточная доза комбинации лизиноприл/гидрохлортиазид - 40/25 мг.

Дозы при почечной недостаточности

У пациентов с КК более 30 и менее 80 мл/мин Лизинотон Н можно применять только после титрования дозы отдельных компонентов препарата. Рекомендованная начальная доза лизиноприла в данном случае составляет 5-10 мг.

Пожилой возраст

Возраст не влияет на эффективность и переносимость комбинации лизиноприл/гидрохлортиазид.

Предшествующая терапия диуретиками

Симптоматическая гипотензия может возникать после приема начальной дозы препарата. Такие случаи встречаются чаще у пациентов с потерей жидкости и электролитов вследствие предшествовавшего лечения диуретиками. Поэтому прием диуретиков надо прекратить за 2-3 дня до начала лечения препаратом.

Побочное действие

У большинства пациентов побочные явления были легкими и преходящими и в большинстве случаев не требовали терапии.

Самыми частыми были: головокружение и головная боль.

Со стороны органов кроветворения и лимфатической системы: снижение гемоглобина и гематокрита, угнетение функции костного мозга, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, аутоиммунная болезнь.

Со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия.

Нарушения со стороны психики: лабильность настроения, депрессивные симптомы, нарушение концентрации внимания.

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, синкопе, парестезия, вертиго, нарушение вкуса, нарушение сна.

Нарушения со стороны сердца: инфаркт миокарда, возможно вторичные, возникшие на фоне артериальной гипотензии у пациентов с факторами риска; пальпитации, тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов: ортостатические эффекты, включая ортостатическую гипотензию; синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: сухой кашель, бронхоспазм.

Нарушения со стороны ЖКТ: диарея, рвота; тошнота, боль в животе и нарушения пищеварения, сухость слизистой оболочки полости рта, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение концентрации «печеночных» ферментов и билирубина в крови; гепатит, в том числе гепатоцеллюлярный или холестатический, желтуха.

Со стороны кожи и подкожных тканей: кожные высыпания, зуд, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани; крапивница, выпадение волос.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушение функции почек, уремия, острая почечная недостаточность, олигурия/анурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: астения, усталость.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение концентрации мочевины и креатинина, гиперкалиемия; гипонатриемия.

Передозировка

Симптомы передозировки: выраженное снижение АД.

Лечение: вызвать рвоту и/или промыть желудок, симптоматическая терапия, направленная на коррекцию дегидратации и нарушений водно-солевого баланса. При артериальной гипотензии вводить изотонический раствор. Контроль мочевины, креатинина и электролитов в сыворотке крови, а также диуреза.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Литий

При одновременном приёме ингибиторов АПФ и лития наблюдалось обратимое повышение концентрации лития в плазме крови и усиление его токсических эффектов (усиление кардиотоксического и нейротоксического действия лития).

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, заменители соли, содержащие калий

Выведение калия тиазидными диуретиками, как правило, ослабляется калийсберегающим эффектом лизиноприла. Применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, заменителей соли, содержащих калий у пациентов с нарушением функции почек или сахарным диабетом может привести к выраженному повышению концентрации калия в крови. Совместно с препаратом следует с осторожностью принимать калийсберегающие диуретики, препараты калия, заменители соли, содержащие калий, и регулярно контролировать уровень калия в сыворотке крови.

Трициклические антидепрессанты/антипсихотики/анестетики

Одновременный прием с трициклическими антидепрессантами, антипсихотиками и анестетиками может усиливаться антигипертензивного действие.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)/антиревматоидные средства

Длительный прием НПВП (селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалицилоавя кислота > 3 г/день и неселективные НПВП) может снизить антигипертензивное действие ингибиторов АПФ и антидиуретический эффект тиазидных диуретиков. Одновременный прием НПВП и ингибиторов АПФ оказывает аддитивный эффект в отношении повышения концентрации калия в сыворотке крови, что может приводить к нарушению функции почек. Данный эффект, как правило, обратимый. В редких случаях может возникать острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с ослабленной функцией почек (пожилые пациенты, недостаток жидкости в организме).

Золото

Очень часто после инъекций препарата золота (например, натрия ауротиомалат) у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, сообщалось о нитритоидных реакциях (симптомы вазодилатации, включая приливы крови к лицу, тошноту, головокружение, выраженное снижение АД).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Другие антигипертензивные препараты

Одновременный прием данных средств может усиливать антигипертензивное действие комбинации лизиноприл/гидрохлортиазид. Одновременный прием нитроглицерина и

других нитратов, а также иных вазодилатирующих средств может усиливать антигипертензивное действие.

Соли кальция

Одновременный прием тиазидных диуретиков может увеличивать концентрацию кальция в сыворотке крови в связи со снижением его выведения.

Сердечные гликозиды

При одновременном приеме с тиазидными диуретиками увеличивается риск развития гипокалиемии, что повышает возможность развития кардиотоксических эффектов.

Колестирамин и колестипол

Данные вещества могут снижать абсорбцию гидрохлортиазида. Поэтому сульфониламидные диуретики следует принимать, по крайней мере, за 1 час до или 4-6 часов после приема колестирамина и колестипола.

Недеполяризующие мышечные релаксанты (например, тубокурарина хлорид)

Действие данной группы препаратов может усиливаться при совместном приеме гидрохлортиазида.

Триметоприм

Совместный прием ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков с триметопримом повышает риск развития гиперкалиемии.

Цитостатики, иммунодепрессанты, прокаинамид

Одновременный прием ингибиторов АПФ с данной группой препаратов повышает риск развития лейкопении (смотри *Особые указания*).

Особые указания

Симптоматическая гипотензия

В редких случаях у пациентов с артериальной гипертензией возникает симптоматическая гипотензия. Чаще всего выраженное снижение АД возникает при уменьшении объема циркулирующей крови, вызванного терапией диуретиками, ограничением количества соли в пище, диализом, диареей, рвотой или у пациентов с выраженной артериальной гипертензией, обусловленной ренином. У данной группы пациентов следует регулярно контролировать уровень электролитов в сыворотке крови. У пациентов, имеющих факторы риска развития симптоматической гипотензии, начинать лечение и корректировать дозу необходимо под строгим контролем врача. Подобных правил надо придерживаться при назначении препарата пациентам с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

В случае развития выраженной артериальной гипотензии пациенту необходимо принять положение «лёжа» на спине, и, в случае необходимости, начать внутривенное введение изотонического раствора. Кратковременное снижение артериального давления не является противопоказанием для приёма следующей дозы препарата Лизинотон Н. Возможен последующий приём препарата при снижении дозы после восстановления объёма циркулирующей крови и нормализации артериального давления. Также возможно принимать компоненты препарата (лизиноприл и гидрохлортиазид) по отдельности.

Как и другие вазодилататоры, препарат Лизинотон Н следует принимать с осторожностью пациентам с аортальным стенозом или гипертрофической кардиомиопатией.

Нарушение функции почек

Тиазидные диуретики не показаны для приема пациентам с нарушением функции почек и могут быть неэффективны при КК менее 30 мл/мин.

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, получавших ингибиторы АПФ, отмечалось повышение мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно обратимое после прекращения лечения. Чаще встречалось у пациентов с почечной недостаточностью.

Трансплантация почки

Нет опыта применения препарата у пациентов с недавно перенесенной трансплантацией почки, поэтому его прием данной группой пациентов рекомендуется осуществлять с осторожностью.

Анафилактоидные реакции и пациенты, находящиеся на гемодиализе и аферез липопротеинов низкой плотности

Препараты, содержащие лизиноприл, не показаны для применения у пациентов, которым необходимо проведение диализа в виду почечной недостаточности.

У пациентов, находящихся на гемодиализе (например, при использовании диализных мембран с высокой проницаемостью AN 69 и при аферезе липопротеинов низкой плотности с декстран-сульфатной абсорбцией), которые одновременно принимают ингибиторы АПФ, отмечены анафилактоидные реакции. В таких случаях надо рассмотреть возможность применения другого типа мембраны для диализа или другого антигипертензивного средства.

Хирургия/общая анестезия

При применении средств, снижающих АД, у пациентов при обширном хирургическом вмешательстве или во время общей анестезии, лизиноприл может блокировать образование ангиотензина II.

Выраженное снижение АД, которое считают следствием этого механизма, можно устранить увеличением объема циркулирующей крови.

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) необходимо предупредить хирурга/анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.

Метаболические и эндокринные эффекты

Тиазидные диуретики могут влиять на толерантность к глюкозе, поэтому необходимо корректировать дозу средств для лечения сахарного диабета. У пациентов, страдающих сахарным диабетом и принимающих антидиабетические пероральные средства и инсулин, следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови в течение первого месяца лечения ингибиторами АПФ. У людей с латентным сахарным диабетом во время лечения тиазидными диуретиками могут проявляться клинические признаки сахарного диабета.

Терапия тиазидными диуретиками может вызывать у некоторых пациентов гиперурикемию и/или подагру. В то же время лизиноприл может увеличивать содержание мочевины в моче и тем самым ослаблять гиперурикемический эффект гидрохлортиазида.

Нарушение электролитного баланса

У каждого пациента, получающего диуретики, необходимо периодически контролировать концентрацию электролитов в сыворотке крови.

Гидрохлортиазид может вызывать изменение объема циркулирующей крови и нарушать электролитный баланс (гипокалиемия, гипонатриемия и гипохлоремия). Признаки недостатка жидкости в организме и нарушения электролитного баланса следующие: сухость в полости рта, жажда, усталость, вялость, дремота, боль в мышцах или судороги, мышечная усталость, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия, нарушения со стороны ЖКТ (тошнота или рвота).

Тиазидные диуретики могут снижать выведение кальция с мочой и вызывать незначительное повышение кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может быть симптомом скрытого гиперпаратиреоза, рекомендуется прекратить лечение тиазидными диуретиками до проведения теста по оценке функции паращитовидных желез.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

В редких случаях у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая лизиноприл, отмечался ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани (может возникнуть в любой период лечения). В этом случае лечение лизиноприлом необходимо немедленно прекратить, и за пациентом установить наблюдение до полной регрессии симптомов. Даже в тех случаях, когда отек охватывает

только язык, без нарушения проходимости дыхательных путей, за пациентом может потребоваться длительное наблюдение, поскольку терапия антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами может быть недостаточна.

Нейтропения/агранулоцитоз

В ходе лечения ингибиторами АПФ сообщалось о развитии нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек без иных факторов риска нейтропения возникала в очень редких случаях. Нейтропения и агранулоцитоз были обратимы и проходили после прекращения приема ингибиторов АПФ.

В период лечения не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, так как алкоголь усиливает антигипертензивное действие препарата.

Следует соблюдать осторожность при выполнении физических упражнений, жаркой погоде (риск развития дегидратации и чрезмерного снижения АД из-за снижения объема циркулирующей крови).

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

В период лечения следует воздержаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как возможно головокружение, особенно в начале курса лечения и при коррекции дозы.

Форма выпуска

Таблетки 10/12,5 мг, 20/12,5 мг, 20/25 мг. 7, 10, 14 таблеток в блистер из ПВДХ/алюминиевая фольга. По 1 или 3 блистера (по 10 таблеток), по 2 или 4 блистера (по 7 таблеток), по 1 или 2 блистера (по 14 таблеток) вместе с инструкцией в картонную пачку. По 10, 20, 40, 60 блистеров вместе с инструкциями по применению в картонную коробку (для стационаров).

Условия хранения

При температуре не выше 30° С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

***Производитель**

1. «АКТАВИС Лтд.», В 16 Булебель Инд. Естейт, Цейтун ZTN08, Мальта

или

2. АО «Актавис», Рейкьявикурвегур, 76-78, 220 Хафнарфьердур, Исландия.

****Упаковщик/расфасовщик**

ЗАО „ЗиО-Здоровье"

142103, Россия, Московская область, г. Подольск, ул. Железнодорожная, д. 2.

Тел./факс: +7(495) 642-05-42, +7(495) 642-05-43

*****Претензии потребителей направлять по адресу:**

ООО „Актавис"

127018, г. Москва, ул. Сущевский вал, д. 18

Тел.: 644-44-14, факс: 644-24-14

* В данном разделе указывают название компании производителя и её адрес.

** В случае упаковки/расфасовки препарата на предприятии ЗАО „ЗиО-Здоровье" дополнительно указывают название компании, её адрес, телефон и факс.

*** В случае упаковки/расфасовки препарата на предприятии ЗАО „ЗиО-Здоровье" дополнительно в данном разделе указывают название компании, её адрес, телефон и факс.

Медицинский директор ООО «Актавис» Вильчинская М. Ю.