МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Литэн Н

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-001809/08- 090317
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛСР 001809/08

Торговое наименование препарата: Литэн Н

Международное непатентованное наименование (МНН): лизиноприл + гидрохлоротиазид

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

Литэн Н 10 мг + 12,5 мг

Активные вещества: лизиноприла дигидрат 10,888 мг (соответственно лизиноприла 10 мг) и гидрохлоротиазид 12,5 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат 109,1 мг, маннитол 41,2 мг, крахмал кукурузный 28 мг, крахмал прежелатизированный 4 мг, магния стеарат 3,1 мг, тальк 2 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 1 мг, железа оксид желтый C.I.77492, E172 0,5 мг.

Литэн Н 20 мг + 12,5 мг

Активные вещества: лизиноприла дигидрат 21,776 мг (соответственно лизиноприла 20 мг) и гидрохлоротиазид 12,5 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат 111 мг, маннитол 41,2 мг, крахмал кукурузный 28 мг, крахмал прежелатизированный 4,5 мг, магния стеарат 3,1 мг, тальк 2 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 1 мг, железа оксид желтый C.I.77492, E172 0,136 мг, железа оксид красный C.I.77491, E172 0,045 мг.

Описание

Литэн Н 10 мг + 12,5 мг

От светло-желтого до желтого цвета, шестиугольные таблетки с гладкой поверхностью, цельными краями и риской посередине.

Литэн Н 20 мг + 12,5 мг

От бледно-розового до розового цвета, шестиугольные таблетки с гладкой поверхностью, цельными краями и риской посередине.

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

Код АТХ C09BA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Литэн Н - это фиксированная комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) лизиноприла и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида. Оба компонента имеют взаимодополняющий механизм действия и проявляют аддитивный эффект.

Лизиноприл

Лизиноприл является ингибитором фермента пептидил-дипептидазы. Ингибитор АПФ, катализирующий превращение ангиотензина I в вазоконстриктор ангиотензин II. Ангиотензин II также стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников. При подавлении АПФ снижается концентрация ангиотензина II, что приводит к снижению сосудосуживающего действия и уменьшению выделения альдостерона. Последнее может привести к увеличению концентрации калия в сыворотке крови.

Хотя эффект снижения артериального давления (АД) при применении лизиноприла объясняется воздействием на тканевую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, лизиноприл оказывает гипотензивное действие на пациентов с низкорениновой артериальной гипертонией. АПФ идентичен киназе II – ферменту, вызывающему деградацию брадикинина. Вклад брадинининa, обладающего сосудорасширяющим эффектом, в механизм терапевтического действия лизиноприла подлежит выяснению.

Гипотензивное действие лизиноприла проявляется через 1 час, возрастает до максимального в течение 6-7 часов. Гипотензивный эффект продолжается до 24 часов. Продолжительность эффекта зависит от величины дозы.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид является диуретиком, обладает антигипертензивными свойствами. Гидрохлоротиазид воздействует на механизм реабсорбции электролитов в дистальных почечных канальцах и увеличивает экскрецию ионов натрия и хлора в приблизительно эквивалентных количествах. Натрийурез может сопровождаться потерей некоторого количества калия и бикарбоната. Гидрохлоротиазид является ингибитором карбоангидразы проксимального отдела извитых почечных канальцев; усиливает выведение фосфатов, ионов магния, задерживает в организме ионы кальция.

Механизм антигипертензивного действия тиазидных диуретиков не известен. Они практически не оказывают влияния на нормальное артериальное давление.

Диуретический эффект проявляется в течение 2 часов после приема гидрохлоротиазида, достигает максимума после 4 часов и длится до 12 часов.

Фармакокинетика

Лизиноприл

Всасывание

Максимальная концентрация лизироприла в сыворотке крови отмечается примерно через 7 часов после приема внутрь, хотя у пациентов с острым инфарктом миокарда наблюдалось некоторое увеличение времени достижения пика концентрации. Средняя величина абсорбции лизиноприла составляет 25%, межиндивидуальные колебания составляют 6 – 60% для изученного диапазона доз 5 - 80 мг. У пациентов с сердечной недостаточностью абсолютная биодоступность лизиноприла снижена примерно на 16%. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию лизиноприла.

Распределение

Лизиноприл почти не связывается с белками плазмы крови кроме как с циркулирующим ангиотензин-превращающим ферментом. При изучении на крысах показана низкая проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер.

Выведение

Лизиноприл не подвергается метаболизму и выводится почками в неизмененном виде. При многократном дозировании Период полувыведения составляет 12,6 часов. Клиренс

лизиноприла у здоровых субъектов составляет около 50 мл/мин. Падение концентрации лизиноприла в сыворотке крови демонстрирует пролонгированную терминальную фазу, которая не способствует кумуляции. Наблюдаемая терминальная фаза, вероятно, демонстрирует насыщаемое связывание с АПФ и не является дозопропорциональной.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Нарушение функции печени

Недостаточность функции печени у пациентов с циррозом приводит к снижению абсорбции лизиноприла (30%, определятся по выведению с мочой), но усиливающееся из-за сниженного клиренса действие препарата (около 50%) сравнимо с действием у здоровых добровольцев.

Почечная недостаточность

При почечной недостаточности снижается выведение лизиноприла, который выводится почками, но это снижение становится клинически значимым только при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. При легкой или умеренной степени выраженности почечной недостаточности (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) среднее значение величины площади под кривой «концентрация-время» увеличивается только на 13%, когда как при острой почечной недостаточности (клиренс креатинина 5-30 мл/мин) наблюдается ее 4,5-кратное увеличение.

Лизиноприл может быть удален путем диализа. При гемодиализе в течение 4 часов концентрация лизиноприла в плазме крови снижается в среднем до 60% при диализном клиренсе 40 – 55 мл/мин.

Сердечная недостаточность

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью подвергаются большему воздействию лизиноприла по сравнению со здоровыми добровольцами (среднее увеличение значения величины площади под кривой «концентрация-время» составляет 125%), но у таких пациентов абсорбция лизиноприла снижена в сравнении со здоровыми добровольцами, биодоступность составляет 16%.

Пожилой возраст

У пациентов пожилого возраста выше концентрация препарата в плазме крови и площадь под кривой «концентрация-время» (примерно на 60%), чем у пациентов молодого возраста.

Гидрохлоротиазид

Всасывание

При приеме внутрь гидрохлоротиазид быстро всасывается ($ТС_{max}$ составляет 2 ч).

Абсолютная биодоступность гидрохлоротиазида - 60-80 % от принятой внутрь дозы. В терапевтическом диапазоне доз средняя величина AUC возрастает прямо пропорционально увеличению дозы, при назначении 1 раз в сутки кумуляция незначительна.

Распределение

Кажущийся объём распределения составляет 4 -8 л/кг. Связь с белками плазмы крови (в основном с альбумином) — 40-70 %. Концентрация гидрохлоротиазида в эритроцитах примерно в 1,8 раза выше, чем в плазме.

Метаболизм

Гидрохлоротиазид не метаболизируется печенью.

Выведение

95 % всосавшегося гидрохлоротиазида выводятся почками в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции в проксимальном отделе нефрона. Период полувыведения составляет 6-15 ч.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Нарушение функции печени

Недостаточность функции не оказывает существенного влияния на фармакокинетику гидрохлоротиазида.

Почечная недостаточность

При почечной недостаточности снижается выведение гидрохлоротиазида, который выводится почками.

Пожилой возраст

Имеющиеся ограниченные данные позволяют заключить, что общий клиренс гидрохлоротиазида снижен как у пожилых пациентов с гипертонией, так и у здоровых субъектов пожилого возраста, по сравнению с молодыми и здоровыми добровольцами.

Показания к применению

Артериальная гипертензия легкой или умеренной степени тяжести (лечение пациентов, которым показана комбинированная терапия).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к лизиноприлу, другим ингибиторам АПФ, другим компонентам препарата, гидрохлоротиазиду и производным сульфаниламидов; ангионевротический отек в анамнезе при применении ингибиторов АПФ; наследственный или идиопатический ангионевротический отёк; беременность и период грудного вскармливания; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); анурия; тяжелая печёночная недостаточность. Совместное применение Литэна Н и препаратов, содержащих алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1.73 $м^2$) (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными препаратами); возраст до 18 лет; трудно контролируемый сахарный диабет; первичная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона); рефрактерные гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия.

С осторожностью

Нарушение функции почек, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, состояние после трансплантации почки, азотемия, гиперкалиемия, аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, первичный гиперальдостеронизм, артериальная гипотензия, цереброваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца, аутоиммунные заболевания соединительной ткани, угнетение костномозгового кроветворения, состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови, гиповолемические состояния, применение у пациентов, находящихся на диете с ограничением поваренной соли, пожилой возраст (старше 65 лет), одновременное применение ингибиторов АПФ с алискиренсодержащими препаратами или антагонистами рецепторов ангиотензина II, сахарный диабет, применение у пациентов негроидной расы, проведение десенсибилизирующей терапии к яду перепончатокрылых, гемодиализ, аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрансульфата, острый инфаркт миокарда, гипокалиемия, гиперкальциемия, совместное применение с сердечными гликозидами, прогрессирующие заболевания печени, миопия, закрытоугольная глаукома, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, подагра.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата во время беременности, у женщин, планирующих беременность, а также у женщин репродуктивного возраста, не применяющих надежных методов контрацепции, противопоказано (см. разделы Противопоказания и Особые указания).

Лизиноприл

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенного воздействия при применении ингибиторов АПФ в I триместре беременности не являются однозначными, тем не менее, нельзя исключить небольшое увеличение риска тератогенности. Если продолжение применения ингибиторов АПФ не признано жизненно важным, планирующие беременность пациентки должны быть переведены на лечение альтернативными антигипертензивными средствами с установленным профилем безопасности применения во время беременности.

При установлении факта беременности прием ингибиторов АПФ нужно немедленно прекратить и начать альтернативную терапию при необходимости.

Прием ингибиторов АПФ во II и III триместре беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (нарушение функции почек, олигогидрамнион, замедление окостенения костей черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). Лизиноприл проникает через плаценту.

Если со II триместра беременности имело место внутриутробное воздействие ингибиторов АПФ, рекомендуется проведение ультразвукового исследования функции почек и костей черепа.

За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для выявления гипотензии (см. разделы Противопоказания и Особые указания).

Гидрохлоротиазид

Данные о применении гидрохлоротиазида во время беременности ограничены. Исследования, проведенные на животных, недостаточны.

Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. Основываясь на механизме фармакологического действия гидрохлоротиазида, можно ожидать, что его применение во II и III триместре беременности может нарушать фетоплацентарный кровоток и может вызывать внутриутробные и неонатальные нарушения, такие как желтуха, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения.

Гидрохлоротиазид не следует применять при гестационном отеке, гипертензии беременных или преэклампсии из-за риска уменьшения объема плазмы и плацентарной гипоперфузии при отсутствии положительного действия на течение болезни.

Гидрохлоротиазид не следует применять при эссенциальной гипертензии у беременных за исключением редких случаев, когда другое лечение невозможно.

Период грудного вскармливания

Данные о применении лизиноприла/ гидрохлоротиазида в период грудного вскармливания отсутствуют. Применение комбинации лизиноприла/ гидрохлоротиазида не рекомендуется во время грудного вскармливания, предпочтительно заменить ее альтернативными антигипертензивными средствами с установленным профилем безопасности применения во время грудного вскармливания, особенно новорожденных и недоношенных младенцев.

Способ применения и дозы

Терапию препаратом следует начинать после предварительного подбора доз титрованием монопрепаратов гидрохлоротиазида и лизиноприла.

Обычная доза Литэна Н составляет 10 мг + 12,5 мг один раз в день. Рекомендуется принимать препарат примерно в одно и то же время. Если при этом желаемый терапевтический эффект не достигается в течение 2 – 4 недель, дозу Литэна Н можно увеличить до 20 мг + 12,5 мг 1 раз в сутки.

Дозы при почечной недостаточности

Применение тиазидных диуретиков не оправдано у пациентов с почечной недостаточностью и неэффективно, если клиренс креатинина составляет ≤ 30 мл/мин (умеренная или тяжелая почечная недостаточность).

Не следует начинать терапию препаратом Литэн Н у пациентов с почечной недостаточностью.

У пациентов с клиренсом креатинина более 30 и менее 80 мл/мин Литэн Н можно применять только после титрования дозы отдельных компонентов препарата.

Рекомендованная начальная доза лизиноприла при не осложненной почечной недостаточности составляет 5 - 10 мг.

Предшествующая терапия диуретиками

Симптоматическая гипотензия может возникать после приема начальной дозы препарата. Такие случаи встречаются чаще у пациентов, у которых была потеря жидкости и электролитов вследствие предшествовавшего лечения диуретиками. Прием диуретиков надо прекратить за 2-3 дня до начала лечения препаратом Литэн Н. Если это не возможно, то в начале лечения следует назначить монотерапию лизиноприлом в дозе 5 мг.

Применение у пожилых пациентов

Не требуется корректировка дозы при применении у пожилых пациентов.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность применения Литэна Н не установлена.

Побочное действие

При применении лизиноприла и/или гидрохлоротиазида проявление побочных эффектов наблюдалось со следующей частотой: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

При применении комбинации лизиноприл/гидрохлоротиазид чаще всего встречаются такие побочные эффекты как кашель, головокружение, гипотензия и головная боль, которые могут развиваться у 1 – 10 % пациентов. Наблюдавшиеся побочные эффекты обычно носили легкий и преходящий характер, и в большинстве случаев прекращение терапии не требовалось.

Лизиноприл

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко - снижение гемоглобина, снижение гематокрита; очень редко - подавление деятельности костного мозга, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз (см. раздел Особые указания), гемолитическая анемия, лимфаденопатия, аутоиммунные болезни.

Нарушения со стороны эндокринной системы:
редко - синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень редко – гипогликемия.
Нарушения со стороны нервной системы
часто – головокружение, головная боль, обморок; нечасто - парестезия, вертиго, нарушения вкуса, нарушение сна; редко - спутанность сознания, обонятельные нарушения.
Нарушения психики:
нечасто - лабильность настроения, симптомы депрессии; частота неизвестна – галлюцинации.
Нарушения со стороны сердца: нечасто - инфаркт миокарда, возможно, на фоне избыточной гипотензии у пациентов группы высокого риска (см. раздел Особые указания), сердцебиение, тахикардия; редко - нарушение атрио-вентрикулярной проводимости, усугубление симптомов хронической сердечной недостаточности; частота не известна - боль в грудной клетке.
Нарушения со стороны сосудов: часто – ортостатические эффекты (включая гипотензию), выраженное снижение АД; нечасто - нарушение мозгового кровообращения, возможно, на фоне избыточной гипотензии у пациентов группы высокого риска (см. раздел Особые указания), синдром Рейно.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:
часто – кашель (см. раздел Особые указания); нечасто – ринит; очень редко – бронхоспазм, синусит, аллергический альвеолит/ эозинофильная пневмония, одышка.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:
часто – диарея, рвота; нечасто – тошнота, абдоминальная боль и расстройство пищеварения; редко - сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко - панкреатит, интестинальная ангиоэдема, анорексия.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:
нечасто – повышение активности «печеночных» ферментов, повышение концентрации сывороточного билирубина; очень редко – гепатит гепатоцеллюлярный или холестатический, желтуха и нарушение функции печени (см. раздел Особые указания)*.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:
нечасто – сыпь, кожный зуд; редко - гиперчувствительность/ ангионевротический отек: отек лица, отек конечностей, отек губ, отек языка, отек голосовой щели и /или гортани (см. раздел Особые указания), крапивница, алопеция, псориаз; очень редко - потоотделение, пузырчатка, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, полиморфная эритема, доброкачественный лимфаденоз кожи**.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:
часто - нарушение функции почек, редко – уремия, острая почечная недостаточность; очень редко - олигурия/анурия; частота не известна – протеинурия.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:
нечасто – импотенция; редко – гинекомастия.
Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – утомляемость, астения.
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:
нечасто – нарастание содержания мочевины в крови, увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия; редко – гипонатриемия.

* Очень редко сообщалось о развитии гепатита, прогрессировавшего до печеночной

недостаточности. При появлении желтухи или выраженного повышения активности «печеночных» ферментов на фоне применения лизиноприла/гидрохлоротиазида терапию следует прекратить и назначить необходимый медицинский контроль за состоянием пациента.

** Имеются сообщения о симптомокомплексе, который может включать в себя одно или несколько следующих проявлений: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительный результат анализа на антинуклеарные антитела, повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, сыпь, фотосенсибилизация или другие дерматологические проявления.

Гидрохлоротиазид

Инфекционные и паразитарные заболевания: частота неизвестна - сиалоаденит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

частота неизвестна - лейкопения, нейтропения/ агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, подавление деятельности костного мозга.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

частота неизвестна - анорексия, гипергликемия, гликозурия, гиперурикемия, нарушение электролитного баланса (включая гипонатриемию, гипокалиемию, гипохлоремический алкалоз и гипомагнезиемию), увеличение концентрации холестерина и триглицеридов в крови, подагра.

Нарушения психики: частота неизвестна - состояние возбуждения, депрессия, нарушения сна.

Нарушения со стороны нервной системы:

частота неизвестна - потеря аппетита, парестезия, предобморочное состояние, головокружение, обморок.

Нарушения со стороны органа зрения:

частота неизвестна - ксантопсия, преходящая нечеткость зрения, приступы миопии и острая закрытоугольная глаукома.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: частота неизвестна - вертиго.

Нарушения со стороны сердца: частота неизвестна - постуральная артериальная гипотензия, брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов: частота неизвестна - некротизирующий васкулит (васкулит, кожный васкулит).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

частота неизвестна - респираторный дистресс (включая пневмонит и отек легких).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

частота неизвестна - раздражение желудка, диарея, запор, панкреатит, рвота, тошнота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна - желтуха (внутрипечёночная холестатическая желтуха), холецистит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

частота неизвестна - реакции фоточувствительности, сыпь, системная эритематозная волчанка, реакции, подобные кожной красной волчанке, реактивация кожной красной волчанки, крапивница, анафилактические реакции, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна - мышечный спазм, мышечная слабость.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:
частота неизвестна - нарушение функции почек, интерстициальный нефрит.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:
редко – снижение потенции.
Общие расстройства и нарушения в месте введения: частота неизвестна - лихорадка, слабость.
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:
редко – гиперкальциемия.

Передозировка

Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать гипотонию, сосудистый шок, нарушения электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, сердцебиение, брадикардию, головокружение, беспокойство и кашель.

Для лечения передозировки рекомендуется внутривенное введение физиологического раствора. При возникновении гипотонии пациента нужно поместить в противошоковое положение (лежа). При возможности для лечения применяют адреномиметики внутривенно. При недавнем приеме внутрь принимают меры, направленные на элиминацию лизиноприла (например, рвота, промывание желудка, введение адсорбентов и сульфата натрия). Лизиноприл может быть удален из системного кровообращения с помощью гемодиализа. Применение кардиостимулятора показано при устойчивой к терапии брадикардии. Необходим частый контроль показателей жизненно важных функций, электролитов сыворотки и концентрации креатинина.

Симптомы, связанные с передозировкой гидрохлоротиазида, включают увеличенный диурез, угнетение сознания (включая кому), конвульсии, парез, нарушение сердечного ритма и почечную недостаточность. При возникновении брадикардии или распространенных вагальных реакциях следует назначить атропин. При применении препаратов наперстянки гипокалиемия может усугублять нарушение сердечного ритма.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Антагонисты рецепторов ангиотензина II, алискирен.

Клинические данные показывают, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при комбинированном применении ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена ассоциирована с повышенным риском развития побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность), по сравнению с монотерапией препаратом, действующим на РААС (см. раздел Противопоказания и Особые указания).

Литий

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ наблюдалось обратимое увеличение концентрации лития в плазме крови и проявлений токсичности. Диуретики, ингибиторы АПФ снижают почечный клиренс лития и увеличивают риск проявления токсичности лития. Не рекомендуется одновременное применение лизиноприла, гидрохлоротиазида и препаратов лития. При необходимости применения такой комбинации показан тщательный контроль концентрации лития в плазме крови (см. раздел Особые указания).

Препараты калия, калийсберегающие диуретики и заменители соли, содержащие калий

Эффект потери калия при применении тиазидных диуретиков обычно смягчается калийсберегающим действием лизиноприла. Применение калийсберегающих препаратов, препаратов калия, заменителей соли, содержащих калий, у пациентов с нарушением функции почек, сахарным диабетом может привести к значительному увеличению уровня сывороточного калия. При необходимости совместного назначения лизиноприла/ гидрохлоротиазида и указанных препаратов их применение должно осуществляться с осторожностью и постоянным контролем концентрации калия в сыворотке крови (см. раздел Особые указания).

Лекарственные препараты, индуцирующие желудочковую тахикардию типа "пируэт".

Совместное применение гидрохлоротиазида и лекарственных препаратов, индуцирующих желудочковую тахикардию типа "пируэт" (например, некоторые нейролептики, некоторые противоаритмические и другие средства, индуцирующие пируэтную тахикардию), необходимо проводить с осторожностью из-за риска возникновения гипокалиемии.

Антиаритмические средства IA и III классов.

Антиаритмические средства IA класса (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид).

Антиаритмические средства III класса (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).

Одновременное применение гидрохлоротиазида и антиаритмических средств IA и III классов необходимо проводить с осторожностью из-за риска возникновения гипокалиемии. Рекомендуется тщательный контроль концентрации калия в сыворотке крови.

Трициклические антидепрессанты / антипсихотические средства / анестетики

При одновременном применении ингибиторов АПФ с анестетиками, трициклическими антидепрессантами и антипсихотическими средствами возможно усиление антигипертензивного эффекта (см. раздел Особые указания).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе ацетилсалициловая кислота

При длительном применении ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловой кислотой в дозе более 3 г/сутки, селективными ингибиторами ЦОГ-2 и неселективными НПВП) может снижаться антигипертензивное и диуретическое действие ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может привести к увеличению концентрации калия в сыворотке крови и ухудшению функции почек. Эти эффекты обычно носят обратимый характер. Редко наблюдается острая почечная недостаточность, особенно у пациентов со сниженной функцией почек, особенно у пожилых пациентов и дегидратированных пациентов.

Препараты золота

Сообщалось о более частом развитии нитритоидных реакций (симптомы вазодилатации, включающие гиперемию лица, тошноту, головокружение и снижение АД, которые могут быть тяжелыми) у пациентов, получающих терапию ингибиторами АПФ одновременно с инъекционными препаратами золота (например, натрия ауротиомалат).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут уменьшать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Антигипертензивные средства

При совместном приеме с другими антигипертензивными средствами (нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами) антигипертензивный эффект

лизиноприла/ гидрохлоротиазида может усиливаться.

Противодиабетические средства

По данным эпидемиологических исследований совместное применение ингибиторов АПФ с противодиабетическими средствами (инсулином, пероральными гипогликемическими средствами) может вызвать усиление эффекта снижения сахара в крови с риском развития гипокликемии. Появление этого феномена наиболее вероятно в течение первых недель комбинированной терапии и у пациентов со сниженной функцией почек.

Амфотерицин В (парентерально), карбеноксолон, кортикостероиды, кортикотропин или стимулирующие слабительные средства

Совместное применение с гидрохлоротиазидом может усиливать нарушение электролитного баланса, в частности гипокалиемию.

Соли кальция

Повышение концентрации кальция в сыворотке крови вследствие снижения экскреции может наблюдаться при одновременном назначении с тиазидными диуретиками.

Сердечные гликозиды

Индуцируемая тиазидами гипокалиемия ассоциирована с риском увеличения токсичности препаратов наперстянки.

Колестирамин и колестирол

При одновременном применении колестирамина или колестирола может происходить задержка или снижение абсорбции гидрохлоротиазида. В связи с этим сульфамидные диуретики необходимо принимать за 1 час до или через 4 - 6 часов после приема этих препаратов.

Одновременное применение колестирамина или колестирола приводит к уменьшению абсорбции лизиноприла в желудочно-кишечном тракте.

Антациды

Одновременное применение с антацидами приводит к уменьшению абсорбции лизиноприла и гидрохлоротиазида в желудочно-кишечном тракте.

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарина хлорид)

Гидрохлоротиазид усиливает действие этих препаратов.

Триметоприм

Совместное применение ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков с триметоприм увеличивает риск гиперкалиемии.

Соталол

Индуцируемая тиазидами гипокалиемия может повышать риск аритмии при применении соталола.

Аллопуринол

Совместное применение ингибиторов АПФ и аллопуринола увеличивает риск воздействия на почки и может привести к увеличению риска лейкопении.

Циклоспорин

Совместное применение ингибиторов АПФ и циклоспорина увеличивает риск воздействия на почки и гиперкалиемии.

Ловастатин

Совместное применение ингибиторов АПФ и ловастатина увеличивает риск гиперкалиемии.

Цитостатики, иммуносупрессоры, прокаинамид

При совместном применении с ингибиторами АПФ повышается риск лейкопении (см. раздел Особые указания).

Этанол

Этанол усиливает гипотензивное действие лизиноприла и гидрохлоротиазида.

Теофиллин

Совместное применение с теофиллином увеличивает риск гипокалиемии.

Метилдопа

При одновременном применении с метилдопой повышается риск развития гемолиза.

Анксиолитики и снотворные средства усиливают гипотензивный эффект лизиноприла.

Антихолинергические средства

Антихолинергические средства (например, атропин, бипериден) способствуют увеличению биодоступности тиазидных диуретиков.

Амантадин

При одновременном применении гидрохлоротиазид может снижать клиренс амантадина, что может привести к повышению концентрации амантадина в плазме крови и усилению его побочных эффектов.

Прессорные амины

Комбинация лизиноприла и гидрохлоротиазида ослабляет действие прессорных аминов (например, эпинефрина (адреналина), норэпинефрина (норадреналина)).

Карбамазепин

При одновременном применении с карбамазепином повышается риск развития гипонатриемии.

Особые указания

Симптоматическая артериальная гипотензия

Симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдается у пациентов неосложненной артериальной гипертензией. Чаще всего выраженное снижение АД возникает при снижении объема циркулирующей крови, вызванной терапией диуретиками, уменьшением поваренной соли в пище, диализом, диареей или рвотой, или у пациентов с тяжелой ренин-зависимой гипертензией (см. разделы Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и Побочное действие). У таких пациентов необходим регулярный контроль электролитов в плазме крови. У пациентов с повышенным риском симптоматической артериальной гипотензии необходимо начинать лечение и проводить подбор доз под строгим медицинским наблюдением. Такие меры необходимо применять особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной болезнью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения. При возникновении гипотензии пациента необходимо поместить в лежачее положение и, при необходимости, провести внутривенное введение физраствора. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего лечения. После того, как произошло повышение АД при увеличении объема крови, может потребоваться уменьшение дозы препарата; также возможна надлежащая монотерапия лизиноприлом или гидрохлоротиазидом.

У пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или сниженным АД может наблюдаться дополнительное снижение АД при приеме лизиноприла. Этот эффект является ожидаемым и обычно не является причиной для прекращения лечения. При симптоматической гипотензии может потребоваться уменьшение дозы лизиноприла и гидрохлоротиазида или прекращение лечения.

Нарушение функции почек

Применение тиазидных диуретиков может быть не обоснованным у пациентов с нарушением функции почек и является неэффективным при клиренсе креатинина 30 мл/мин или ниже (что соответствует умеренной или тяжелой почечной недостаточности).

Литэн Н не следует назначать пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 80 мл/мин) пока это не оправдано индивидуальным подбором соответствующих доз лизиноприла и гидрохлоротиазида.

У пациентов с сердечной недостаточностью развитие гипотензии после начала терапии ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. Сообщалось о развитии острой почечной недостаточности, обычно обратимой, в таких случаях.

Двусторонний стеноз почечной артерии или стеноз артерии единственной почки.

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или при стенозе артерии единственной почки, получавших терапию ингибиторами АПФ, наблюдалось увеличение уровней мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, которое обычно оказывалось обратимым после отмены препарата. Это явление наиболее вероятно у пациентов с нарушением функции почек. При наличии также вазоренальной гипертензии существует повышенный риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение лизиноприлом необходимо начинать с малых доз с тщательным подбором дозы и под строгим врачебным контролем. Поскольку лечение диуретиками является фактором, способствующим развитию указанных состояний, их применение следует прекратить, и функция почек должна контролироваться в течение первых недель терапии лизиноприлом/гидрохлоротиазидом.

У некоторых пациентов с гипертонической болезнью без выраженной предшествующей почечной недостаточности наблюдалось увеличение уровней мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, обычно небольшое и преходящее, при совместном применении лизиноприла и диуретиков. Это явление наиболее вероятно у пациентов с предшествующим нарушением функции почек. Снижение дозы и/или отмена диуретика и/или лизиноприла может потребоваться в таких случаях.

Предварительное лечение диуретиками

Прием диуретиков следует прекратить за 2 -3 дня до начала применения комбинации лизиноприл/ гидрохлоротиазид. Если это невозможно, то лечение следует начинать с применения только лизиноприла в дозе 5 мг в сутки.

Пациенты после трансплантации почек

Отсутствуют данные по применению у пациентов после недавно проведенной трансплантации почек. Применение препарата у таких пациентов не рекомендуется.

Гиперкалиемия

Повышение концентрации калия в сыворотке крови наблюдалось у некоторых пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, в том числе лизиноприлом. Факторами риска развития гиперкалиемии являются нарушение функции почек, сахарный диабет и одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, заменителей соли, содержащих калий, а также применение других лекарственных препаратов, ассоциированных с повышением концентрации калия в сыворотке крови (например, гепарина). Если сочетанное применение упомянутых препаратов считается целесообразным, рекомендуется регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

Аортальный стеноз и стеноз митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия
Лизиноприл, как и другие ингибиторы АПФ, следует применять с сторожностью у пациентов со стенозом митрального клапана и обструкцией на левожелудочковом оттоке, в том числе при стенозе аортального клапана и гипертрофической кардиомиопатии.
Первичный гиперальдостеронизм
Применение препарата Литэн Н не рекомендовано у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом в связи с тем, что такие пациенты не отвечают на терапию антигипертензивными средствами, действие которых связано с подавлением ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.
Анафилактоидные реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе
Применение комбинации лизиноприл/ гидрохлоротиазид не показано у пациентов с почечной недостаточностью, нуждающихся в диализе. Анафилактоидные реакции отмечались у пациентов, находившихся на гемодиализе с использованием высокопроточных диализных мембран (например, AN69) или на ЛНП-аферезе с применением сульфата декстрана, и одновременно получавших терапию ингибиторами АПФ. В таких случаях следует рассмотреть возможность применения другого типа мембраны для диализа или другого антигипертензивного средства.
Анафилактоидные реакции у пациентов, находящихся на аферезе липопротеинов низкой плотности (ЛНП-аферез)
Угрожающие жизни анафилактоидные реакции редко отмечались у получавших ингибиторы АПФ пациентов, находившихся на ЛНП-аферезе с применением сульфата декстрана. Временное прекращение лечения ингибиторами АПФ перед каждой процедурой афереза позволяет избегать развития анафилактоидных реакций.
Печеночная недостаточность
Тиазидные диуретики следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной недостаточностью или прогрессирующими заболеваниями печени, поскольку незначительное изменение водно-солевого баланса может вызвать печеночную кому (см. раздел Противопоказания). Очень редко при применении ингибиторов АПФ наблюдался синдром, который начинался с холестатической желтухи и прогрессировал до фульминантного некроза печени иногда с летальным исходом. Механизм развития данного синдрома неизвестен. При появлении желтухи или выраженного повышения активности «печеночных трансаминаз» на фоне применения лизиноприла/ гидрохлоротиазида терапию следует отменить и назначить необходимый контроль за состоянием пациента.
Хирургические вмешательства/анестезия
При обширных хирургических вмешательствах или при анестезии с применением лекарственных средств, вызывающих снижение АД, лизиноприл может блокировать образование ангиотензина II на фоне компенсаторного высвобождения ренина. При развитии гипотензии по этому механизму, состояние можно корректировать увеличением объема крови.
Метаболические и эндокринные эффекты (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперурикемия, подагра)
Ингибиторы АПФ и тиазидные диуретики могут влиять на толерантность к глюкозе, поэтому может возникнуть необходимость корректировки дозы противодиабетических лекарственных средств. У пациентов, получающих гипогликемические препараты для приема внутрь и инсулин, следует регулярно контролировать глюкозу крови в течение

первого месяца терапии ингибиторами АПФ. При применении тиазидных диуретиков возможна манифестация скрыто протекающего сахарного диабета.

Увеличение содержания холестерина и триглицеридов в крови может быть ассоциировано с применением тиазидных диуретиков.

У некоторых пациентов применение тиазидных диуретиков может провоцировать гиперурикемию и /или подагру. В то же время применение лизиноприла может вызвать повышение содержания мочевой кислоты в моче и, таким образом, смягчить гиперурикемический эффект гидрохлоротиазида.

Электролитный дисбаланс

При применении диуретиков требуется проводить регулярный контроль концентрации электролитов в сыворотке крови.

Применение гидрохлоротиазида может вызвать электролитный дисбаланс (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Признаками нарушения водно-солевого баланса являются сухость во рту, жажда, слабость, сонливость, заторможенность, боль в мышцах или судороги, мышечное утомление, гипотензия, олигоурия, тахикардия и желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота или рвота. Гипонатриемия разбавления может наблюдаться у отечных пациентов во время жаркой погоды. Дефицит хлора в основном проявляется умеренно и не требует лечения. При применении тиазидных диуретиков наблюдается увеличение экскреции магния с мочой, что может привести к возникновению гипомагниемии.

Тиазидные диуретики могут снижать экскрецию кальция с мочой и вызывать слабое и перемежающееся повышение концентрации кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может быть симптомом скрытого гиперпаратиреоза. Рекомендуется прекратить лечение тиазидными диуретиками перед проведением теста по оценке функции паращитовидных желез.

Состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови, гиповолемические состояния, применение у пациентов, находящихся на диете с ограничением поваренной соли.

Избыточная гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью. Она является возможным последствием применения лизиноприла при снижении объема циркулирующей крови, уменьшении поваренной соли в пище, интенсивном приеме диуретиков или у пациентов, находящихся на диализе.

Избыточная гипотензия наблюдается у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, ассоциированной с почечной недостаточностью или без нее. При избыточной гипотензии повышается риск возникновения олигурии, прогрессирующей азотемии, острой почечной недостаточности и летального исхода. В связи с возможным развитием гипотензии у таких пациентов необходим строгий медицинский контроль в течение первых двух недель терапии и в случае увеличения дозы лизиноприла и/или диуретика. Такие меры необходимо применять и у пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной болезнью, у которых развитие избыточной гипотензии может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

Гиперчувствительность / ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани редко отмечался у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая лизиноприл. В таких случаях терапию лизиноприлом следует немедленно отменить, назначить соответствующее лечение и установить контроль за пациентом до полной регрессии симптомов. В случаях, когда наблюдается только отек языка без расстройства дыхания, пациент может нуждаться в

продолжительном наблюдении, поскольку лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточным.

Сообщалось об очень редких случаях летального ангионевротического отека, ассоциированного с отеком гортани или языка. У пациентов с отеком языка, надгортанника или гортани вероятно развитие обструкции дыхательных путей, особенно при хирургии дыхательных путей в анамнезе. В таких случаях показано применение экстренных мер, включая введение адреналина и обеспечение проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под строгим врачебным контролем до полного и стойкого исчезновения симптомов.

Частота возникновения ангионевротического отека, вызванного применением ингибиторов АПФ, выше у пациентов негроидной расы.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с применением ингибиторов АПФ, повышен риск развития ангионевротического отека при лечении ингибиторами АПФ (см. раздел Противопоказания).

При применении тиазидных диуретиков реакции гиперчувствительности могут развиваться независимо от наличия в анамнезе аллергии или бронхиальной астмы. Сообщалось об обострении или активация системной красной волчанки во время терапии тиазидными диуретиками.

Десенсибилизация

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, на яд перепончатокрылых), могут развиваться анафилактоидные реакции. Временное прекращение лечения ингибиторами АПФ позволяет избегать развития анафилактоидных реакций, но они могут возникнуть вновь при случайном приеме препарата.

Нейтропения/агранулоцитоз (подавление деятельности костного мозга)

Сообщалось о возникновении нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной почечной функцией и при отсутствии других отягчающих факторов нейтропения возникает редко. Нейтропения и агранулоцитоз имеют обратимый характер после прекращения приема ингибиторов АПФ. С предельной осторожностью следует назначать лизиноприл пациентам с коллагенозом, получающим терапию иммуносуппрессорами, аллопуринолом или прокаинамидом, или их комбинациями, особенно при нарушении функции почек в анамнезе. У таких пациентов сообщалось о развитии серьезных инфекций, которые в некоторых случаях не отвечали на интенсивную антибиотикотерапию. При назначении лизиноприла таким пациентам необходим периодический контроль уровня лейкоцитов в крови, и пациенты должны быть проинструктированы в отношении возможных симптомов инфекции, о которых необходимо срочно извещать врача.

Применение у представителей разных рас

Ингибиторы АПФ чаще вызывают развитие ангионевротического отека у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас.

Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл менее эффективно снижает кровяноое давление у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас, вероятно, в связи с преобладанием низкого уровня ренина у пациентов с гипертонической болезнью в этой популяции.

Кашель

При применении ингибиторов АПФ отмечался кашель, характеризовавшийся как непродуктивный и упорный, который исчезал при прекращении лечения ингибиторами

АПФ. При дифференциальной диагностике кашля следует учитывать кашель, вызываемый применением ингибиторов АПФ.

Препараты лития

Не рекомендуется одновременное применение лизиноприла и препаратов лития (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

Антидопинговый тест

Гидрохлоротиазид может провоцировать позитивный результат при проведении антидопингового теста.

Беременность

Не следует назначать лечение ингибиторами АПФ во время беременности. Если продолжение применения ингибиторов АПФ не признано жизненно важным, планирующие беременность пациентки должны быть переведены на лечение альтернативными антигипертензивными средствами с установленным профилем безопасности применения во время беременности. При подтверждении беременности прием ингибиторов АПФ нужно немедленно прекратить и начать альтернативную терапию при необходимости (см. разделы Противопоказания и Применение при беременности и в период лактации).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Одновременное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена повышает риск развития гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Двойная блокада РААС при комбинированном применении ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена не рекомендуется (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

Если двойная блокада РААС считается абсолютно необходимой, то лечение должно проходить только под контролем специалистов и должно сопровождаться постоянным тщательным контролем функции почек, содержания электролитов и артериального давления. Ингибиторы АПФ, АРА II не должны применяться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Применение у пациентов с диабетом

У пациентов, получающих гипогликемические препараты для приема внутрь и инсулин, следует регулярно контролировать глюкозу крови в течение первого месяца терапии ингибиторами АПФ (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

Совместное применение с сердечными гликозидами

При возникновении гипокалиемии, индуцированной применением тиазидных диуретиков, повышается риск усиления побочных эффектов сердечных гликозидов при совместном применении.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

В период лечения следует воздержаться от управления автотранспортом и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Возможно возникновение головокружения, особенно в начале курса лечения и при изменении дозировки.

Форма выпуска

Литэн Н 10 мг + 12,5 мг и Литэн Н 20 мг + 12,5 мг

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/Al фольги. По 2 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения
Хранить в сухом месте при температуре не выше 30°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

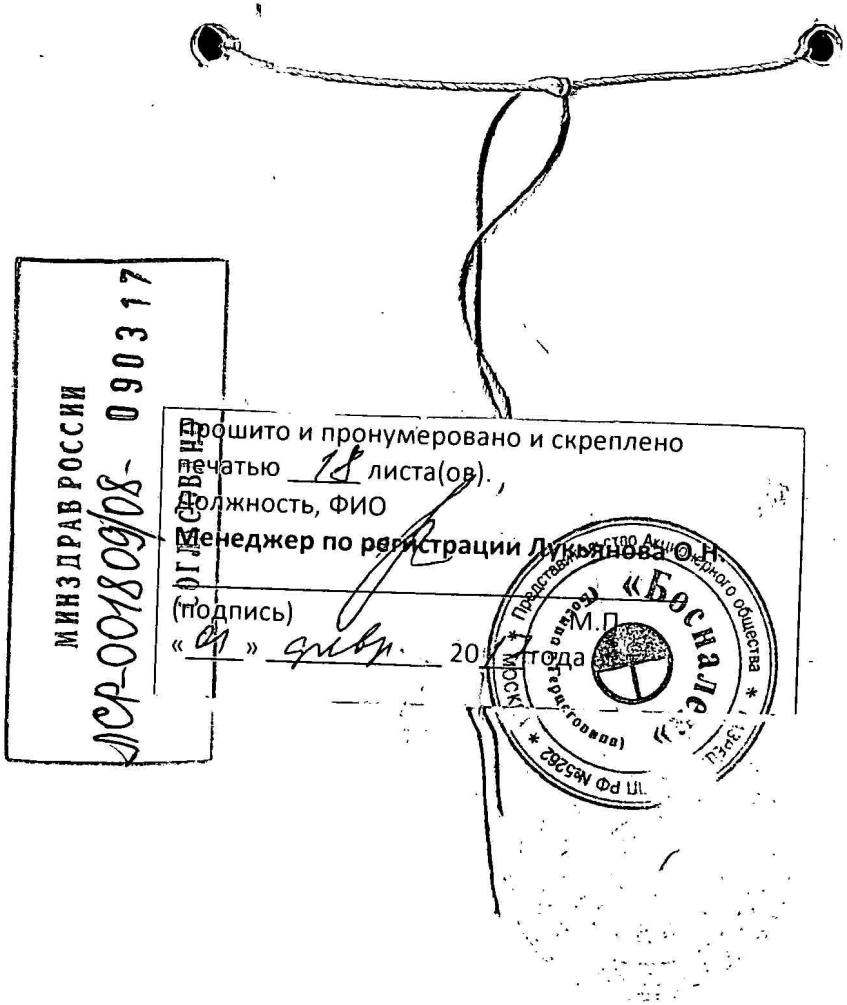
Срок годности.
3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек
По рецепту

Владелец регистрационного удостоверения / Производитель:
Босналек АО, 71000, Сараево, ул. Юкичева, 53, Босния и Герцеговина.

Претензии потребителей направлять в адрес Представительства в РФ:
119435, г. Москва, Саввинская наб., д.11,
тел/факс 8(495)771-76-32
www.bosnalijek.ru

Менеджер по регистрации
Представительство АО «Босналек» О.Н. Лукьянова


МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-001809/08- 090317
Прошито и пронумеровано и скреплено
печатью 18 листа(ов).
Должность, ФИО
Менеджер по регистрации Лукьянова О.Н.
(подпись)
М.П.
«01» апреля 2017 года
«Боснал»