ЛСР-002308/07 от 17.01.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ирузид®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Ирузид®

Международное непатентованное или группировочное наименование: гидрохлоротиазид + лизиноприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Таблетки 12,5 мг + 10 мг: одна таблетка содержит:

действующие вещества: гидрохлоротиазид 12,5 мг и лизиноприла дигидрат 10,89 мг (эквивалентно 10 мг лизиноприла).

вспомогательные вещества: маннитол – 22,00 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 44,00 мг, крахмал кукурузный – 10,27 мг, крахмал прежелатинизированный – 10,00 мг, индигокармин – 0,40 мг, магния стеарат – 0,83 мг.

Таблетки 12,5 мг + 20 мг: одна таблетка содержит:

действующие вещества: гидрохлоротиазид 12,5 мг и лизиноприла дигидрат 21,78 мг (эквивалентно 20 мг лизиноприла).

вспомогательные вещества: маннитол – 44,00 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 88,00 мг, крахмал кукурузный – 33,29 мг, крахмал прежелатинизированный – 20,00 мг, краситель железа оксид желтый (Е 172) – 0,56 мг, магния стеарат – 1,65 мг.

Таблетки 25 мг + 20 мг: одна таблетка содержит:

действующие вещества: гидрохлоротиазид 25 мг и лизиноприла дигидрат 21,78 мг (эквивалентно 20 мг лизиноприла).

вспомогательные вещества: маннитол – 44,00 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 88,00 мг, крахмал кукурузный – 21,30 мг, крахмал прежелатинизированный – 20,00 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) – 0,05 мг, магния стеарат – 1,65 мг.

150009

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

Описание

Таблетки 12,5 мг + 10 мг: гексагональные, двояковыпуклые таблетки синего цвета.

Таблетки 12,5 мг + 20 мг: гексагональные, двояковыпуклые таблетки желтого цвета.

Таблетки 25 мг + 20 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки светло-розового цвета.

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

Код АТХ: C09BA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гипотензивное комбинированное средство. Обладает антигипертензивным и диуретическим действием.

Гидрохлоротиазид

Механизм действия тиазидных диуретиков (тиазидов) изучен не полностью. Тиазиды блокируют реабсорбцию ионов натрия и хлора в начале почечных канальцев. Таким образом, они увеличивают экскрецию ионов натрия и хлора и, следовательно, выведение воды из организма.

В результате мочегонного действия гидрохлоротиазида уменьшается объем циркулирующей жидкости, вследствие чего увеличивается активность ренина и содержание альдостерона в плазме крови. Это приводит к увеличению экскреции ионов калия с мочой и снижению содержания ионов калия в крови (гипокалиемии). Гидрохлоротиазид также увеличивает экскрецию ионов магния и снижает экскрецию ионов кальция с мочой. Тиазидные диуретики снижают экскрецию мочевой кислоты почками и увеличивают ее содержание в крови.

Тиазидные диуретики также уменьшают активность карбоангидразы путем усиления выведения ионов бикарбоната. Но это действие обычно проявляется слабо и не влияет на pH мочи.

В максимальных терапевтических дозах диуретический / натрийуретический эффект всех тиазидных диуретиков приблизительно одинаков. Натриурез и диурез наступают в течение 2 часов и достигают своего максимума примерно через 4 часа. Продолжительность диуретического действия гидрохлоротиазида составляет от 6 до 12 часов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

Гидрохлоротиазид обладает антигипертензивным действием. На нормальное артериальное давление тиазидные диуретики влияния не оказывают.

Лизиноприл

Лизиноприл – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (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 повышает толерантность миокарда к нагрузкам у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Расширяет артерии в большей степени, чем вены.

Начало антигипертензивного действия – через 1 час. Максимальный эффект определяется через 6-7 часов и сохраняется в течение 24 ч. Продолжительность эффекта зависит также от принимаемой дозы. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1-2 месяца. При резком прекращении приема лизиноприла выраженного синдрома «отмены» не наблюдается.

При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Ингибиторы АПФ удлиняют продолжительность жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, замедляют прогрессирование дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, без клинических проявлений сердечной недостаточности.

Помимо снижения артериального давления лизиноприл уменьшает альбуминурию. У пациентов с гипергликемией способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия. Лизиноприл не влияет на концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом и не приводит к учащению случаев гипогликемии.

Фармакокинетика

Гидрохлоротиазид

Всасывание и распределение

Гидрохлоротиазид неполно, однако довольно быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь дозы в 100 мг максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1,5-2,5 часа. На максимуме диуретической активности (примерно через 4 часа после приема) концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови составляет 2 мкг/мл. Связь с белками плазмы крови составляет 40 %.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и экскретируется в грудное молоко, не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Гидрохлоротиазид в организме человека не метаболизируется.

Выведение

Первичный путь выведения через почки (фильтрация и секреция) в неизмененном виде. Примерно 61 % принятой внутрь дозы выводится в течение 24 часов. У пациентов с нормальной почечной функцией период полувыведения составляет от 5,6 до 14,8 часов (в среднем 6,4 часа).

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью период полувыведения составляет в среднем 11,5 часов, а у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин – 20,7 часов.

Лизиноприл

Абсорбция

Абсорбция лизиноприла составляет в среднем 25-30 % при значительной межиндивидуальной вариабельности (6-60 %). Приём пищи не влияет на всасывание лизиноприла. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (TC_{max}) составляет примерно 7 часов, у пациентов с острым инфарктом миокарда TC_{max} составляет 8-10 часов.

Распределение

В неизмененном виде попадает в системное кровообращение. Лизиноприл не связывается с белками плазмы крови (за исключением циркулирующего АПФ). Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкая.

Метаболизм

Лизиноприл не подвергается метаболизму.

Выведение

Лизиноприл выводится почками в неизмененном виде. Фракция, связанная с АПФ, выводится медленно. Клиренс лизиноприла у здоровых добровольцев составляет приблизительно 50 мл/мин. После многократного приема эффективный период полувыведения лизиноприла составляет 12,6 часов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

У пациентов с ХСН абсолютная биодоступность лизиноприла снижается примерно на 16 %; однако AUC (площадь под кривой «концентрация-время») увеличивается в среднем на 125 % по сравнению со здоровыми добровольцами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью наблюдается повышенная концентрация лизиноприла в плазме крови, отмечается увеличение времени достижения максимальной концентрации и увеличение периода полувыведения.

Нарушение функции почек приводит к увеличению AUC и периода полувыведения лизиноприла, но эти изменения становятся клинически значимыми только тогда, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается ниже 30 мл/мин. При легкой и умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) от 31 до 80 мл/мин) среднее значение AUC увеличивается на 13 %, в то время как при тяжелой почечной недостаточности (КК от 5 до 30 мл/мин) наблюдается увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза.

Нарушение функции печени

У пациентов с циррозом печени биодоступность лизиноприла снижена примерно на 30 %, однако экспозиция препарата (AUC) увеличивается на 50 % по сравнению со здоровыми добровольцами из-за снижения клиренса.

Пожилой возраст

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) концентрация лизиноприла в плазме крови и AUC в 2 раза выше, чем у пациентов молодого возраста.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (у пациентов, которым показана комбинированная терапия).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к гидрохлоротиазиду, другим производным сульфонамида, лизиноприлу и/или любому из вспомогательных веществ;
- анурия;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- тяжелая печеночная недостаточность или печеночная энцефалопатия (риск развития печеночной комы);
- рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия;
- ангионевротический отек в анамнезе, в том числе на фоне применения ингибиторов АПФ; наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или умеренными или тяжелыми

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела);

- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией;
- одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил);
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

- артериальная гипотензия;
- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- реноваскулярная гипертензия;
- почечная недостаточность;
- состояние после трансплантации почки;
- аортальный или митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- ишемическая болезнь сердца или цереброваскулярные заболевания;
- системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.);
- угнетение костномозгового кроветворения;
- иммуносупрессивная терапия, одновременное применение аллопуринола или прокаинамида, или комбинация указанных осложняющих факторов (риск развития нейтропении и агранулоцитоза);
- печеночная недостаточность; нарушение функции печени легкой и умеренной степени тяжести, прогрессирующие заболевания печени;
- сахарный диабет;
- гиперкалиемия;
- одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли;
- одновременное применение с препаратами лития;
- отягощенный аллергологический анамнез;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

- одновременное проведение десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых;
- одновременное проведение процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата;
- гемодиализ с использованием высокопроточных мембран (таких как AN69®);
- состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе при терапии диуретиками, соблюдении диеты с ограничением поваренной соли, диализе, диарее или рвоте);
- применение во время больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии;
- гипокалиемия;
- гипонатриемия;
- гиперкальциемия;
- увеличение интервала QT на ЭКГ;
- одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ;
- одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию, сердечных гликозидов;
- аллергические реакции на пенициллин в анамнезе;
- гиперпаратиреоз;
- гиперурикемия, подагра;
- немеланомный рак кожи в анамнезе;
- применение у пациентов негроидной расы;
- применение у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Ирузид® противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

Беременность

Применение лизиноприла в период беременности противопоказано. При установлении беременности прием препарата нужно прекратить как можно раньше. Прием ингибиторов АПФ во II и III триместре беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (возможны выраженное снижение артериального давления, почечная недостаточность,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

гиперкалиемия, гипоплазия черепа, внутриутробная смерть). Данных о негативных влияниях препарата на плод в случае применения во время I триместра нет. За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения артериального давления, олигурии, гиперкалиемии.

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, (особенно в течение первого триместра). Доклинические данные в отношении безопасности недостаточны.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и определяется в пуповинной крови. С учетом механизма фармакологического действия гидрохлоротиазида, его применение во втором и третьем триместрах беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и приводить к развитию у плода и новорожденного таких осложнений, как желтуха, нарушения водно-электролитного баланса и тромбоцитопения. Описаны случаи развития тромбоцитопении у новорожденных, матери которых получали тиазидные диуретики.

Применение гидрохлоротиазида в первом триместре беременности противопоказано. Во втором и третьем триместрах беременности гидрохлоротиазид может применяться только в случае безусловной необходимости, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода и/или ребенка.

Гидрохлоротиазид нельзя применять для лечения гестозов II половины беременности (отеков, артериальной гипертензии или преэклампсии), т. к. он увеличивает риск снижения объема циркулирующей крови и плацентарной гипоперфузии, но не оказывает благоприятного влияния на течение указанных осложнений беременности. Диуретики не предотвращают развитие гестозов.

Грудное вскармливание

Гидрохлоротиазид проникает в материнское молоко, в связи с чем его применение в период грудного вскармливания противопоказано. Если применение гидрохлоротиазида в период лактации является абсолютно необходимым, то следует прекратить грудное вскармливание.

Нет данных о проникновении лизиноприла в грудное молоко. На период лечения препаратом необходимо отменить грудное вскармливание.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

Способ применения и дозы

Внутрь.

По 1 таблетке Ирузида® 12,5 мг + 10 мг или 12,5 мг + 20 мг 1 раз в сутки. Препарат должен применяться приблизительно в одно и то же время. Иногда, при необходимости, дозу можно увеличить до Ирузида® 25 мг + 20 мг 1 раз в сутки.

Если потребуется изменение дозы одного из действующих веществ в составе комбинированного препарата Ирузид® (например, в связи с вновь диагностированным заболеванием, изменением состояния пациента или лекарственным взаимодействием), необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Применение в особых группах пациентов

Нарушение функции почек

Тиазидные диуретики неэффективны при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина 30 мл/мин). Рекомендуемая доза лизиноприла при его применении в виде монотерапии при легкой и умеренной почечной недостаточности составляет 5-10 мг.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) применение препарата Ирузид® противопоказано. У пациентов с клиренсом креатинина 30-80 мл/мин препарат Ирузид® можно применять только после индивидуального подбора дозы каждого из компонентов препарата.

Препарат Ирузид® не должен применяться в качестве начальной терапии у пациентов с почечной недостаточностью.

Нарушение функции печени

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Побочное действие

Для обозначения частоты побочных эффектов используется следующая классификация: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100 и <1/10), *нечасто* (≥1/1000 и <1/100), *редко* (≥1/10000 и <1/1000), *очень редко* (<1/10000), *частота неизвестна* – не может быть оценена на основе имеющихся данных.

Наиболее часто встречаются побочные эффекты: кашель, головокружение, гипотензия, головная боль. Обычно побочные явления легкие и преходящие и в большинстве случаев не требуют прекращения терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Гидрохлоротиазид	Лизиноприл
Инфекционные и паразитарные заболевания	Сиаладенит	Частота неизвестна	-
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома)	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Снижение гемоглобина	-	Редко
	Снижение гематокрита	-	Редко
	Угнетение функции костного мозга	Частота неизвестна	Очень редко
	Анемия	-	Очень редко
	Тромбоцитопения	Частота неизвестна	Очень редко
	Лейкопения	Частота неизвестна	Очень редко
	Нейтропения / Агранулоцитоз	Частота неизвестна	Очень редко
	Гемолитическая анемия	Частота неизвестна	Очень редко
	Лимфаденопатия	-	Очень редко
	Аутоиммунные заболевания	-	Очень редко
	Апластическая анемия	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны эндокринной системы	Неадекватная секреция антидиуретического гормона	-	Редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия	-	Очень редко
	Гипергликемия	Частота неизвестна	-
	Анорексия	Частота неизвестна	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

	Глюкозурия	Частота неизвестна	-
	Нарушение баланса электролитов (включая гипонатриемию, гипокалиемию, гипохлоремический алкалоз и гипомагнезиемию)	Частота неизвестна	-
	Повышение уровня холестерина и триглицеридов	Частота неизвестна	-
	Подагра	Частота неизвестна	-
	Потеря аппетита	Частота неизвестна	-
Нарушения психики	Изменения настроения	-	Нечасто
	Спутанность сознания	-	Редко
	Симптомы депрессии	-	Частота неизвестна
	Беспокойство	Частота неизвестна	-
	Депрессия	Частота неизвестна	-
	Нарушения сна	Частота неизвестна	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	-	Часто
	Головная боль	-	Часто
	Обмороки	-	Часто
	Парестезия	Частота неизвестна	Нечасто
	Нарушения вкуса	-	Нечасто
	Предобморочное состояние	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа зрения	Ксантопсия	Частота неизвестна	-
	Преходящее нарушение остроты зрения	Частота неизвестна	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

	Хориоидальный выпот	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Вертиго	Частота неизвестна	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Инфаркт миокарда или нарушения мозгового кровообращения, возможно вследствие чрезмерной артериальной гипотензии у пациентов с высоким риском	-	Нечасто
	Сердцебиение	-	Нечасто
	Тахикардия	-	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов	Ортостатические эффекты (включая ортостатическую гипотензию)	Частота неизвестна	Часто
	Синдром Рейно	-	Нечасто
	Некротизирующий ангиит (васкулит, кожный васкулит)	Частота неизвестна	-
	Гиперемия	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	-	Часто
	Ринит	-	Нечасто
	Бронхоспазм	-	Очень редко
	Синусит	-	Очень редко
	Аллергический альвеолит / эозинофильная пневмония	-	Очень редко
	Респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и отек легкого)	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея	Частота неизвестна	Часто
	Рвота	-	Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

	Тошнота	-	Нечасто
	Боль в животе	-	Нечасто
	Нарушение пищеварения	-	Нечасто
	Сухость во рту	-	Редко
	Панкреатит	Частота неизвестна	Очень редко
	Интестинальный ангионевротический отек	-	Очень редко
	Раздражение желудка	Частота неизвестна	-
	Запор	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*	Повышение активности печеночных ферментов и билирубина в крови	-	Нечасто
	Гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический)	-	Очень редко
	Желтуха	-	Очень редко
	Желтуха (внутрипеченочная холестатическая желтуха)	Частота неизвестна	-
	Печеночная недостаточность	-	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей**	Кожная сыпь	Частота неизвестна	Нечасто
	Кожный зуд	-	Нечасто
	Гиперчувствительность / ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника, и/или гортани (см. раздел «Особые указания»)	-	Редко
	Крапивница	Частота неизвестна	Редко
	Алопеция	-	Редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

	Псориаз	-	Редко
	Повышенное потоотделение	-	Очень редко
	Пузырчатка	-	Очень редко
	Токсический эпидермальный некролиз	Частота неизвестна	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко
	Мультиформная эритема	-	Очень редко
	Кожная псевдолимфома	-	Очень редко
	Реакции фоточувствительности	Частота неизвестна	-
	Кожные реакции наподобие кожной красной волчанки	Частота неизвестна	-
	Реактивация кожной формы красной волчанки	Частота неизвестна	-
	Анафилактический реакции	Частота неизвестна	-
	Пурпура	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Мышечные спазмы	Частота неизвестна	-
	Мышечная слабость	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение функции почек	Частота неизвестна	Часто
	Уремия	-	Редко
	Острая почечная недостаточность	-	Редко
	Олигурия / анурия	-	Очень редко
	Интерстициальный нефрит	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Импотенция	-	Нечасто
	Гинекомастия	-	Редко
Общие расстройства и	Астения	-	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

нарушения в месте введения	Усталость	-	Нечасто
	Лихорадка	Частота неизвестна	-
	Слабость	Частота неизвестна	-
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	Повышение уровня мочевины в крови	-	Нечасто
	Повышение уровня креатинина в сыворотке крови	-	Нечасто
	Гиперкалиемия	-	Нечасто
	Гипонатриемия	-	Редко

* Очень редко было отмечено, что у некоторых пациентов нежелательное развитие гепатита прогрессировало до печеночной недостаточности. Пациенты, получающие комбинацию лизиноприл-гидрохлоротиазид, у которых развилась желтуха или отмечается повышенная активность печеночных ферментов, должны отменить лечение препаратом и пройти соответствующее медицинское обследование.

** Имеются сообщения о комплексе симптомов, включающий один или нескольких следующих эффектов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительные результаты на антинуклеарные антитела, повышенный уровень скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, сыпь, фотосенсибилизация или другие кожные проявления.

Передозировка

Симптомы. При передозировке лизиноприла: выраженное снижение артериального давления, циркуляторный шок, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель. При передозировке гидрохлоротиазида: повышенный диурез, угнетение сознания (включая кому), судороги, парезы, сердечные аритмии и почечная недостаточность.

Лечение. Рекомендуемым лечением передозировки является внутривенная инфузия физиологического раствора. При возникновении гипотензии пациента необходимо перевести в положение лежа на спине. При необходимости возможно применение инфузии ангиотензина II и/или внутривенно катехоламинов, при брадикардии – атропина. Если препарат был принят недавно, необходимо предпринять меры, направленные на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

выведение лизиноприла (например, вызвать рвоту, промыть желудок, назначить абсорбенты и натрия сульфат). Лизиноприл может выводиться из общей системы кровообращения путем гемодиализа. Лечение с помощью электрокардиостимулятора показано при брадикардии, резистентной к лекарственной терапии. Необходимо контролировать показатели жизненно важных функций, уровень электролитов в сыворотке и концентрации креатинина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

По гидрохлоротиазиду

Нерекомендуемые сочетания лекарственных препаратов

Препараты лития

При одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов лития снижается почечный клиренс лития, что может привести к повышению концентрации лития в плазме крови и увеличению его токсичности. При необходимости одновременного применения гидрохлоротиазида следует тщательно подбирать дозу препаратов лития, регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид одновременно с такими препаратами, как:

- ***антиаритмические лекарственные препарата IA класса*** (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид);
- ***антиаритмические лекарственные препарата III класса*** (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол, дронедарон, амиодарон;
- другие (неантиаритмические) лекарственные средства, такие как:
  - нейролептики: ***фенотиазины*** (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), ***бензамиды*** (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд), ***бутирофеноны*** (дроперидол, галоперидол); пимозид, сертиндол;
  - антидепрессанты: ***трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина*** (циталопрам, эсциталопрам);
  - ***антибактериальные средства***: ***фторхинолоны*** (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); ***макролиды***

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

(эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;

- ***противогрибковые средства: азолы*** (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- ***противомалярийные средства*** (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
- ***противопротозойные средства*** (пентамидин при парентеральном введении);
- ***антиангинальные средства*** (ранолазин, бепридил);
- ***противоопухолевые средства*** (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);
- ***противорвотные средства*** (домперидон, ондансетрон);
- ***средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта*** (цизаприд);
- ***антигистаминные средства*** (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- ***прочие лекарственные средства*** (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, флекаинид, цилостазол);

в связи с увеличением риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска – гипокалиемия).

Следует определить содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии гидрохлоротиазидом с указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови и показателей ЭКГ. У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Одновременное применение гидрохлоротиазида с лекарственными препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должно основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможно увеличение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»). При применении таких комбинаций необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержание калия в крови.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (при внутривенном введении), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

тетракозактид (АКТГ), глицирризиновая кислота (карбеноксолон, препараты, содержащие корень солодки), слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника

Увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлоротиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. На фоне терапии гидрохлоротиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипомагниемия, обусловленные действием тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлоротиазида и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать концентрацию калия в плазме крови, показатели ЭКГ, и, при необходимости, корректировать терапию.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания

Другие гипотензивные препараты

Потенцирование антигипертензивного действия гидрохлоротиазида (аддитивный эффект). Может появиться необходимость в коррекции дозы одновременно назначенных гипотензивных препаратов.

Рекомендуется прекратить прием гидрохлоротиазида за 2-3 дня до начала терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) для предотвращения развития симптоматической артериальной гипотензии. Если это невозможно, то следует снизить начальную дозу ингибиторов АПФ.

Этанол, барбитураты, антипсихотические средства (нейролептики), антидепрессанты, анксиолитики, наркотические анальгетики и средства для общей анестезии

Возможно усиление антигипертензивного действия гидрохлоротиазида и потенцирование ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Теофиллин

Теофиллин усиливает действие диуретиков.

Недеполяризирующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризирующих миорелаксантов.

Адреномиметики (прессорые амины)

Гидрохлоротиазид может снижать эффект адреномиметиков, таких как эпинефрин (адреналин) и норэпинефрин (норадреналин).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки)

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действия гидрохлоротиазида. При одновременном применении существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации. Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие высоких доз салицилатов на центральную нервную систему.

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

Тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических средств (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств).

Следует с осторожностью совместно применять гидрохлоротиазид и метформин в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

Бета-адреноблокаторы, диазоксид

Одновременное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) с бета-адреноблокаторами или диазоксидом может увеличить риск развития гипергликемии.

Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амантадин

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут снижать клиренс амантадина, приводить к повышению концентрации амантадина в плазме крови и увеличивать риск его нежелательных эффектов.

Флуконазол

При многократном одновременном применении с гидрохлоротиазидом максимальная концентрация флуконазола в плазме крови увеличивается на 40 %. Коррекция дозы флуконазола не требуется, однако данное взаимодействие следует принимать во внимание.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические (противоопухолевые) препараты

Тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфамида и метотрексата) и потенцируют их миелосупрессивное действие.

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Карбамазепин

Риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлоротиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в плазме крови.

Циклоспорин

При одновременном применении тиазидных диуретиков и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и обострения подагры.

Пероральные антикоагулянты

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект пероральных антикоагулянтов.

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.

Препараты кальция

При одновременном применении возможно повышение содержания кальция в крови и развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция.

Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)

Анионные обменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлоротиазида. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлоротиазида в желудочно-кишечном тракте на 85 % и 43 % соответственно. Поэтому сульфонамидные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

диуретики следует принимать как минимум за 1 час до или через 4-6 часов после приема этих препаратов.

По лизиноприлу

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Одновременная терапия ингибитором АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и регулярным контролем АД.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и другие лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови

При одновременном применении лизиноприла с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон), препаратами калия или калийсодержащими заменителями пищевой поваренной соли и другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая антагонисты рецепторов к ангиотензину II, гепарин, такролимус, циклоспорин; препараты, содержащие ко-тримоксазол [триметоприм + сульфаметоксазол]), повышается риск развития гиперкалиемии (особенно у пациентов с нарушениями функции почек). Поэтому данные комбинации назначают с осторожностью, под контролем содержания калия в плазме и функции почек.

У пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции почек одновременный прием ингибиторов АПФ с сульфаметоксазолом/триметопримом сопровождался тяжелой гиперкалиемией, которая, как считается, была вызвана триметопримом, поэтому лизиноприл следует применять с осторожностью с препаратами, содержащими триметоприм, регулярно контролируя содержание калия в плазме крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

Другие гипотензивные лекарственные средства

При одновременном применении с вазодилататорами, бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, диуретиками и другими гипотензивными лекарственными средствами усиливается выраженность антигипертензивного действия лизиноприла.

Препараты лития

При одновременном применении лизиноприла с препаратами лития выведение лития из организма может снижаться. Поэтому следует регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки)

Нестероидные противовоспалительные препараты (в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2) и ацетилсалициловая кислота в дозах более 3 г/сутки снижают антигипертензивный эффект лизиноприла.

У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП (в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2), одновременное применение ингибиторов АПФ или АРА II может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и гиперкалиемию. Данные эффекты обычно обратимы. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП должно проводиться с осторожностью (особенно у пожилых пациентов и у пациентов с нарушенной функцией почек). Пациенты должны получать адекватное количество жидкости. Рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

Не противопоказано применение лизиноприла в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в качестве антиагрегантного средства.

Гипогликемические лекарственные средства

Одновременный прием лизиноприла и инсулина, а также пероральных гипогликемических средств может приводить к развитию гипогликемии. Наибольший риск развития наблюдается в течение первых недель совместного применения, а также у пациентов с нарушением функции почек.

Трициклические антидепрессанты / нейролептики / средства для общей анестезии / наркотические средства

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами, нейролептиками, средствами для общей анестезии, барбитуратами, миорелаксантами наблюдается усиление антигипертензивного действия лизиноприла.

Альфа- и бета-адреномиметики

Альфа- и бета-адреномиметики (симпатомиметики), такие как эпинефрин (адреналин), изопротеренол, добутамин, допамин, могут снижать антигипертензивный эффект лизиноприла.

Баклофен

Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать АД и, в случае необходимости, корректировать дозу гипотензивных препаратов.

Этанол

При одновременном применении этанол усиливает антигипертензивное действие лизиноприла.

Эстрогены

Эстрогены ослабляют антигипертензивный эффект лизиноприла вследствие задержки жидкости.

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики, иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды (при системном применении)

Совместное применение ингибиторов АПФ с аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками увеличивает риск развития нейтропении / агранулоцитоза.

Препараты золота

При одновременном применении лизиноприла и препаратов золота внутривенно (натрия ауротиомалат) описан симптомокомплекс, включающий гиперемию лица, тошноту, рвоту и снижение АД.

Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус)

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (темсиролимус, сиролимус, эверолимус), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптины), например, ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин

У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (глиптины), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

Эстрамустин

Увеличение частоты развития ангионевротического отека при одновременном применении с ингибиторами АПФ.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП)

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем, одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Тканевые активаторы плазминогена

В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Совместное применение лизиноприла с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина может приводить к выраженной гипонатриемии.

Фармакокинетические взаимодействия

Антациды и колестирамин снижают всасывание лизиноприла в желудочно-кишечном тракте.

Особые указания

Лекарственный препарат Ирузид® не следует применять для купирования гипертонического криза.

Гидрохлоротиазид

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек гидрохлоротиазид может вызывать азотемию. При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлоротиазида. У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль клиренса креатинина. При прогрессировании нарушения функции почек и/или наступлении олигурии (анурии) гидрохлоротиазид следует отменить.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

Нарушения функции печени

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести и/или прогрессирующими заболеваниями печени гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопления аммония в сыворотке крови может вызвать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут вызывать уменьшение объема циркулирующей жидкости (гиповолемию) и нарушения водно-электролитного баланса (в т. ч. гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость во рту, жажда, слабость, вялость, утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение артериального давления, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлоротиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса и регулярно контролировать содержание электролитов в крови.

Натрий

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны. Рекомендуется определить содержание ионов натрия в плазме крови до начала лечения и регулярно контролировать этот показатель на фоне приема гидрохлоротиазида.

Калий

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (концентрация калия менее 3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в т. ч. тяжелых аритмий) и усиливает токсическое действие сердечных гликозидов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

Кроме того, гипокалиемия (так же, как и брадикардия) является состоянием, способствующим развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может приводить к летальному исходу.

Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: лица пожилого возраста, пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, пациенты с нарушениями функции печени, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью.

Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT. При этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемию можно корректировать применением калийсодержащих препаратов или приемом пищевых продуктов, богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи).

Кальций

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. У некоторых пациентов при длительном применении тиазидных диуретиков наблюдались патологические изменения паращитовидных желез с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, но без типичных осложнений гиперпаратиреоза (нефролитиаз, снижение минеральной плотности костной ткани, язвенная болезнь). Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением ранее не диагностированного гиперпаратиреоза.

Из-за своего влияния на метаболизм кальция тиазиды могут влиять на лабораторные показатели функции паращитовидных желез. Следует прекратить прием тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) перед исследованием функции паращитовидных желез.

Магний

Установлено, что тиазиды увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипомагниемии. Клиническое значение гипомагниемии остается неясным.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

Глюкоза

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. При применении гидрохлоротиазида у пациентов с манифестным или латентно протекающим сахарным диабетом необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Мочевая кислота

У пациентов с подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Необходим тщательный контроль за пациентами с подагрой и нарушением метаболизма мочевой кислоты (гиперурикемией).

Липиды

При применении гидрохлоротиазида может повышаться концентрация холестерина и триглицеридов в плазме крови.

Хориоидальный выпот / острая миопия / вторичная закрытоугольная глаукома

Гидрохлоротиазид может вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к хориоидальному выпоту с дефектом поля зрения, развитию острой миопии и острому приступу вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают в себя: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы являются: аллергическая реакция на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в т. ч. гидрохлоротиазид) могут вызвать обострение или прогрессирование системной красной волчанки, а также волчаночноподобные реакции.

У пациентов, получающих тиазидные диуретики, реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии указаний на наличие в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы.

Фоточувствительность

Есть информация о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Немеланомный рак кожи

В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского Национального Регистра Рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМРК) – базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид в качестве монотерапии или в комбинации сдругими лекарственными препаратами, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам рекомендуется регулярно осматривать кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений, а также изменений уже имеющихся поражений кожи.

Обо всех подозрительных изменениях кожи следует незамедлительно сообщать врачу. Подозрительные участки кожи должны быть обследованы специалистом. Для уточнения диагноза может потребоваться гистологическое исследование биоптатов кожи.

С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а также использование соответствующих защитных средств.

У пациентов с НМРК в анамнезе рекомендуется оценить целесообразность применения гидрохлоротиазида.

Алкоголь

В период лечения гидрохлоротиазидом не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, т. к. этанол усиливает антигипертензивное действие тиазидных диуретиков.

Спортсмены

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов.

Прочее

У пациентов с выраженным атеросклерозом церебральных и коронарных артерий следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид.

Тиазидные диуретики могут снижать количество йода, связанного с белками плазмы крови, без проявления признаков нарушения функции щитовидной железы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

Лизиноприл

Симптоматическая артериальная гипотензия

Чаще всего выраженное снижение АД возникает при снижении объема циркулирующей крови (ОЦК), вызванной терапией диуретиками, уменьшением поваренной соли в пище, диализом, диареей или рвотой. У больных хронической сердечной недостаточностью с одновременной почечной недостаточностью или без нее, возможно выраженное снижение АД.

Под строгим контролем врача следует применять лизиноприл у пациентов с ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или к инсульту. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для приема следующей дозы препарата. При применении лизиноприла у некоторых пациентов с хронической сердечной недостаточностью, но с нормальным или сниженным АД, может отмечаться снижение АД, что, обычно, не является причиной для прекращения лечения.

До начала лечения лизиноприлом, по возможности, следует нормализовать содержание натрия и/или восполнить объем циркулирующей крови, тщательно контролировать действие начальной дозы лизиноприла на пациента. В случае стеноза почечных артерий (в особенности, при двустороннем стенозе или при наличии стеноза артерии единственной почки), а также при недостаточности кровообращения вследствие недостатка натрия и/или жидкости, применение лизиноприла может привести к нарушению функции почек, острой почечной недостаточности, которая обычно оказывается необратимой даже после отмены препарата.

Инфаркт миокарда

Применение препарат Ирузид® у пациентов с острым инфарктом миокарда не рекомендуется в связи с недостаточным опытом клинического применения.

Митральный стеноз / аортальный стеноз / гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Лизиноприл, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью применяться у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также у пациентов с митральным стенозом.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (КК менее 80 мл/мин) начальная доза лизиноприла должна быть изменена в соответствии с КК. Регулярный контроль содержания калия и концентрация креатинина в плазме крови является обязательной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

тактикой лечения таких пациентов. У пациентов с ХСН артериальная гипотензия может привести к ухудшению функции почек. У таких пациентов отмечались случаи острой почечной недостаточности, обычно обратимой.

Реноваскулярная гипертензия

При двустороннем стенозе, или при наличии стеноза артерии единственной почки, а также при недостаточности кровообращения вследствие недостатка натрия и/или жидкости, применение препарата может привести к нарушению функции почек, острой почечной недостаточности, которая обычно оказывается необратимой после отмены препарата.

Трансплантация почки

Опыт применения лизиноприла у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе и лизиноприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, снижение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), пищевых добавок/препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в крови (например, гепарин). Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием лизиноприла и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в плазме крови.

Нарушение функции печени

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. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата, пациент должен находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

Нейтропения / агранулоцитоз / тромбоцитопения / анемия

На фоне приёма ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следует применять лизиноприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При применении лизиноприла у таких пациентов рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Реакции гиперчувствительности / ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка может возникнуть в любой период лечения, требует отмены препарата, применения антигистаминных препаратов и наблюдения за пациентом со стороны врача до полной регрессии симптомов. Ангионевротический отек с отеком гортани может быть причиной обструкции дыхательных путей и, как следствие, летального исхода.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается интестинальный отек (ангионевротический отек кишечника). При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Возможность развития интестинального отека необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики болей в животе у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ.

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ.

У пациентов негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, ангионевротический отек наблюдался чаще, чем у представителей других рас.

Увеличение риска развития ангионевротического отека наблюдалось у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ и такие лекарственные средства, как ингибиторы mTOR (темсиролимус, сиролимус, эверолимус), ингибиторы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

дипептидилпептидазы IV типа (ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин), эстрамустин, ингибиторы нейтральной эндопептидазы (рацекадотрил) и тканевые активаторы плазминогена.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека.

Анафилактоидные реакции во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ при проведении десенсибилизации ядом гименоптеры (перепончатокрылых), крайне редко возможно появление угрожающей жизни анафилактоидной реакции. Необходимо временно прекратить лечение ингибитором АПФ перед началом курса десенсибилизации.

Анафилактоидные реакции во время проведения афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза)

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, возможно развитие анафилактоидных реакций при проведении ЛПНП-афереза с использованием декстран сульфата. Развитие данных реакций можно предотвратить, если временно отменять ингибитор АПФ до начала каждой процедуры ЛПНП-афереза.

Гемодиализ с использованием высокопроточных мембран

Возможно возникновение анафилактоидных реакций при одновременном проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (в т. ч. AN69®). Необходимо рассмотреть возможность применения другого типа мембраны для диализа или другого гипотензивного средства.

Сахарный диабет

При применении лизиноприла у пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические средства или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Кашель

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

Хирургические вмешательства / общая анестезия

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологическую хирургию), следует информировать врача/анестезиолога о применении ингибитора АПФ. При обширных хирургических вмешательствах, а также при применении других средств, вызывающих

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

снижение АД, лизиноприл, блокируя образование ангиотензина II, может вызывать выраженное непрогнозируемое снижение АД.

У пациентов пожилого возраста применение стандартных доз приводит к более высокой концентрации лизиноприла в крови, поэтому требуется особая осторожность при определении дозы, несмотря на то, что различий в антигипертензивном действии лизиноприла у пожилых и молодых пациентов не выявлено. Не рекомендуется применение лизиноприла у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, если систолическое АД не превышает 100 мм рт. ст.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Сообщалось о случаях артериальной гипотензии, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность) у восприимчивых пациентов, особенно при одновременном применении нескольких лекарственных препаратов, которые влияют на РААС.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

В случаях, когда одновременное назначение двух лекарственных средств, воздействующих на РААС, является необходимым, их применение должно проводиться под контролем врача с особой осторожностью и с регулярным контролем функции почек, показателей АД и содержания электролитов в плазме крови.

Этнические различия

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы. Данный эффект возможно связан с выраженным преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Алкоголь

В период лечения не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, т.к. этанол усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста применение стандартных доз лизиноприла приводит к более высокой концентрации лизиноприла в плазме крови. Поэтому требуется особая осторожность при определении дозы, несмотря на то, что различий в антигипертензивном действии лизиноприла у пожилых и молодых пациентов не выявлено.

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.

Форма выпуска

Таблетки 12,5 мг + 10 мг, 12,5 мг + 20 мг, 25 мг + 20 мг.

По 30 таблеток в ПВХ/ПВДХ-Ал блистере. Один блистер вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель

БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д., Республика Хорватия, 48000, г. Копривница, ул. Даница, 5.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2024 № 479
(Входящий МЗ №4220550)

Организация, принимающая претензии потребителей на территории Российской Федерации: Представительство компании БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д., Республика Хорватия в России

Москва, 119330, Ломоносовский просп., д. 38, кв. 71-72

Телефон: +7(495)933-72-13, факс: +7(495)933-72-15

Руководитель департамента
регистрации лекарственных средств
Представительства компании
БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д.,
Республика Хорватия в России

Еникеева О.В.

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 3
ФГБУ НЦЭСМП
150009