

ІНСТРУКЦІЯ **для медичного застосування лікарського засобу**

СТАТОРЕМ®-Н **(STATORAM®-Н)**

Склад:

діючі речовини: лізиноприл (lisinopril), гідрохлортіазид (hydrochlorothiazide);

1 таблетка містить лізиноприлу дигідрату у перерахуванні на лізиноприл 20 мг та гідрохлортіазиду 12,5 мг.

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кальцію гідрофосфат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі круглі плоскі таблетки з гравіюванням «К» з однієї сторони і гладкі з іншої сторони.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та діуретики. Код АТХ С09В А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Статорем®-Н – це комбінований препарат із фіксованим дозуванням, який містить лізиноприл – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), та гідрохлортіазид – тіазидний діуретик. Обидва компоненти мають тип дії та чинять сумарний гіпотензивний ефект, що взаємодоповнюють один одного.

Лізиноприл

Лізиноприл – це інгібітор пептидил-дипептидази. Він пригнічує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), який є каталізатором перетворення ангіотензину I у ангіотензин II – судинозвужувальний пептид. Ангіотензин II також стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз. Пригнічення АПФ призводить до зниження концентрацій ангіотензину II, що зменшує судинозвужувальну активність та секрецію альдостерону. Зменшення його секреції може призвести до підвищення концентрації калію в сироватці крові.

Лізиноприл знижує артеріальний тиск, перш за все, завдяки пригніченню ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Разом з цим лізиноприл є антигіпертензивним засобом навіть у пацієнтів із низькореніною артеріальною гіпертензією. АПФ є ідентичним до кінінази II, ферменту, який сприяє розпаду брадикініну. Залишається невизначеним, чи відіграє певну роль у лікувальному ефекті лізиноприлу підвищений рівень брадикініну, який є потужним судинорозширювальним пептидом.

Гідрохлортіазид

Гідрохлортіазид – це діуретичний та антигіпертензивний препарат. Він впливає на механізм реабсорбції електролітів дистальними канальцями нирок і підвищує виведення натрію та хлориду приблизно в еквівалентних кількостях. Натрійурез може супроводжуватися

деякою втратою калію та бікарбонату. Механізм гіпотензивного ефекту тiazидів є невідомим. Тiazиди зазвичай не впливають на нормальний артеріальний тиск.

Фармакокінетика.

Немає ніякої клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії між лізиноприлом та гідрохлортiazидом. Комбінована таблетка є біоеквівалентною до супутнього прийому окремих компонентів.

Лізиноприл

Абсорбція

Після перорального застосування лізиноприлу максимальна концентрація у сироватці крові досягається протягом приблизно 7 годин, хоча у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда спостерігається тенденція до невеликої затримки у часі, який необхідний для досягнення максимальної концентрації. Середній рівень абсорбції лізиноприлу становить приблизно 25 %, з індивідуальною варіабельністю (6–60 %) при всіх випробуваних дозах (5–80 мг). Абсолютна біодоступність зменшується приблизно на 16 % у пацієнтів із серцевою недостатністю.

Прийом їжі не впливає на абсорбцію лізиноприлу.

Розподіл

Лізиноприл не зв'язується з іншими білками сироватки крові, крім циркулюючого АПФ. За даними доклінічних досліджень встановлено, що лізиноприл погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Елімінація

Лізиноприл не біотрансформується та виводиться повністю у незміненому вигляді із сечею. Після багаторазового прийому лізиноприл має період напіввиведення 12,6 години. Кліренс лізиноприлу у здорових осіб становить приблизно 50 мл/хв. Зниження концентрації у сироватці крові демонструє пролонговану кінцеву фазу, що не сприяє накопиченню препарату. Ця кінцева фаза, можливо, становить насичене зв'язування з АПФ та не є пропорційно залежною від дози.

Порушення функції печінки

Порушення функції печінки у пацієнтів із цирозом призводить до зниження (близько 30 %) абсорбції лізиноприлу та збільшення (приблизно на 50 %) його експозиції порівняно зі здоровими суб'єктами (через зменшення кліренсу).

Порушення функції нирок

Порушення функції нирок зменшує виведення лізиноприлу, який екскретується нирками, але таке зменшення стає клінічно значущим у випадку, коли швидкість клубочкової фільтрації нижче 30 мл/хв.

При кліренсі креатиніну 30–80 мл/хв середня площа під кривою «концентрація-час» (AUC) підвищується тільки на 13 %, тоді як при кліренсі креатиніну 5–30 мл/хв AUC зростає у 4–5 разів.

Лізиноприл видаляється при гемодіалізі. Протягом 4 годин гемодіалізу концентрації лізиноприлу у плазмі крові зменшувалися у середньому на 60 %, а діалізний кліренс знаходився у межах між 40 і 55 мл/хв.

Серцева недостатність

Пацієнти з серцевою недостатністю схильні до більшого впливу лізиноприлу порівняно зі здоровими добровольцями (площа під кривою «концентрація-час» (AUC) збільшується у середньому на 125 %), але на підставі даних про виведення лізиноприлу з сечею

з'ясувалося, що у пацієнтів із серцевою недостатністю абсорбція препарату приблизно на 16 % знижена порівняно зі здоровими добровольцями.

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку мають вищі (приблизно на 60 %) концентрації лізіноприлу у крові та значення AUC, ніж молоді пацієнти.

Гідрохлортіазид

Абсорбція

Коли рівні гідрохлортіазиду у плазмі крові підтримувався щонайменше протягом 24 годин, період його напіввиведення з плазми знаходився у діапазоні від 5,6 до 14,8 години.

Розподіл

Гідрохлортіазид проникає крізь плацентарний бар'єр та не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Елімінація

Щонайменше 61 % дози гідрохлортіазиду виводиться у незмінному вигляді протягом 24 годин. Після перорального застосування виведення гідрохлортіазиду із сечею розпочинається у межах 2 годин, досягає свого піку приблизно через 4 години та триває 6–12 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Статорем[®]-Н показаний для лікування артеріальної гіпертензії легкого або середнього ступеня тяжкості у пацієнтів, стан яких був стабілізований у результаті застосування окремих компонентів у таких самих пропорціях.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючих або допоміжних речовин препарату.

Підвищена чутливість до будь-якого іншого інгібітора АПФ.

Підвищена чутливість до будь-яких сульфаніламідних препаратів.

Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ.

Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.

Вагітність та планування вагітності.

Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Анурія.

Тяжка печінкова недостатність.

Одночасне застосування Статорем[®]-Н із препаратами, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антигіпертензивні засоби

У поєднанні з іншими антигіпертензивними препаратами лікарський засіб може призвести до зниження артеріального тиску. Одночасне застосування нітрогліцерину та інших нітратів або інших судинорозширювальних засобів може ще більше зменшити артеріальний тиск.

Поєднання лізіноприлу з аліскіренвмісними препаратами необхідно уникати (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та аліскірену пов'язана з більш високою частотою побічних реакцій, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і зниження ниркової функції (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно із застосуванням одного РААС-діючого препарату (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакодина-

міка»).

Препарати, які можуть підвищити ризик розвитку ангіоневротичного набряку

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з інгібіторами m-TOR (наприклад, темсіролімус, сиролімус, еверолімус) або з інгібіторами нейтральних ендопептидаз (наприклад, рацекадотрил) чи з активаторами тканинного плазміногену може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку.

Літії

Повідомляли про оборотне підвищення концентрацій літію в сироватці крові та, відповідно, його токсичності при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ. Діуретичні препарати та інгібітори АПФ знижують нирковий кліренс літію і спричиняють високий ризик токсичності літію. Комбінація лізіноприлу та гідрохлортіазиду з літієм не рекомендується, якщо їх сумісне застосування необхідне, слід проводити ретельний моніторинг рівня літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Харчові добавки, що містять калій, калійзберігаючі діуретики, замітники солі, що містять калій, та інші лікарські засоби, що можуть впливати на рівень калію у сироватці крові

Вплив тіазидних діуретиків на втрату калію зазвичай послаблюється калійзберігаючим ефектом лізіноприлу. Використання добавок калію, калійзберігаючих препаратів або солей, що містять калій, та інших лікарських засобів, які можуть підвищити рівень калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок або цукровим діабетом, може призвести до значного збільшення калію в сироватці крові. Якщо одночасне застосування лізіноприлу/гідрохлортіазиду та будь-якого з цих препаратів необхідне, їх слід застосовувати з обережністю та часто контролювати рівень калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, здатні спричинити шлуночкові аритмії (torsades de pointes)

Через підвищення ризику розвитку гіпокаліємії при одночасному прийомі гідрохлортіазиду та лікарських засобів, що спричиняють шлуночкові аритмії (наприклад, антиаритмічні препарати, деякі антидепресанти та інші лікарські засоби, що можуть спричинити шлуночкові аритмії), їх слід застосовувати з обережністю.

Трициклічні антидепресанти/антипсихотики/анестетики

Одночасне застосування деяких анестетиків, трициклічних антидепресантів та антипсихотичних лікарських засобів з інгібіторами АПФ може у подальшому призвести до зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи ацетилсаліцилову кислоту

Тривале застосування НПЗП (селективні інгібітори циклооксигенази-2, ацетилсаліцилова кислота (> 3 г/добу) та неселективні НПЗП) може зменшити антигіпертензивний та діуретичний ефекти інгібіторів АПФ і тіазидних діуретиків. Крім цього, НПЗП та інгібітори АПФ можуть здійснювати адитивний вплив на збільшення рівня калію у сироватці крові та можуть призводити до погіршення функції нирок. Такі ефекти, як правило, є зворотними. Рідко може виникнути гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів з порушеною функцією нирок (пацієнти літнього віку або при зневодненні).

Препарати золота

Нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи припливи, нудоту, запаморочення, артеріальну гіпотензію, що може бути дуже тяжкою) після ін'єкції препаратів золота (наприклад, натрію ауротиомалату) відзначалися частіше у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ.

Симпатоміметики

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ. Тіазиди можуть знижувати артеріальну чутливість до норадреналіну, але недостатньо для того, щоб виключити ефект лікарського засобу, що підвищує артеріальний тиск.

Антидіабетичні препарати

Лікування тіазидними діуретиками може погіршити толерантність до глюкози. Можливість розвитку цього феномена більш імовірна протягом перших 2 тижнів комбінованої терапії

та у пацієнтів із порушеною функцією нирок. Може виникнути необхідність у коригуванні дози інсуліну або пероральних гіпоглікемічних засобів пацієнтам із цукровим діабетом. Тіазидні діуретики можуть посилювати гіперглікемічний ефект діазоксиду.

Амфотерицин В (парентерально), карбеноксолон, кортикостероїди, кортикотропін (АКТГ) або послаблювальні засоби

Гіпокаліємічний ефект гідрохлортіазиду можуть посилювати лікарські засоби, що впливають на рівень калію та гіпокаліємію (наприклад, інші калійуретичні діуретики, послаблюючі засоби, амфотерицин, карбеноксолон, похідні саліцилової кислоти).

Гіпокаліємія може розвинутися під час використання стероїдів або адренкортикотропного гормону (АКТГ).

Солі кальцію

Тіазидні діуретики можуть підвищувати рівень кальцію у сироватці крові через зниження його екскреції. Якщо потрібно призначати добавки кальцію або вітамін D, слід контролювати рівень кальцію у сироватці крові та відповідним чином коригувати дозу.

Серцеві глікозиди

Гіпокаліємія може збільшувати чутливість або реакцію серця на токсичні ефекти, зумовлені препаратами наперстянки (у тому числі підвищення збудливості шлуночків).

Холестирамін та холестипол

Абсорбція гідрохлортіазиду знижується під впливом холестиполу або холестираміну. Тому сульфонамідні діуретики необхідно приймати за 1 годину до або через 4–6 годин після прийому даних лікарських засобів.

Недеполяризуючі міорелаксанти

Тіазиди можуть підвищити чутливість до недеполяризуючих міорелаксантів (наприклад, до тубокурарину).

Триметоприм

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та тіазидів разом з триметопримом підвищує ризик виникнення гіперкаліємії.

Соталол

Спричинена тіазидами гіпокаліємія може підвищувати ризик аритмії, спричиненої соталолом.

Алопуринол

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з алопуринолом підвищується ризик ураження нирок, що може призвести до зростання ризику лейкопенії.

Циклоспорин

Одночасне застосування інгібіторів АПФ і циклоспорину підвищує ризик ураження нирок і гіперкаліємії. Супутнє лікування циклоспорином може підвищити ризик гіперурикемії та ускладнень подагричного типу.

Ловастатин

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та ловастатину підвищує ризик розвитку гіперкаліємії.

Цитостатики, імуносупресори, прокаїнамід

Тіазиди можуть зменшувати екскрецію цитотоксичних препаратів нирками (наприклад, циклофосфаміду, метотрексату) і потенціювати їх мієлосупресивні ефекти (див. розділ «Особливості застосування»).

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

Пацієнти, які одночасно приймають ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), можуть мати підвищений ризик гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування»).

Тіазиди можуть підвищувати ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

Постуральна гіпотензія може посилюватися при одночасному прийомі алкоголю, барбітуратів або анестетиків.

Особливості застосування.

Немеланомний рак шкіри (НМРШ)

Підвищений ризик немеланомного раку шкіри (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинний рак шкіри) при зростанні впливу кумулятивної дози гідрохлортіазиду був виявлений у двох епідеміологічних дослідженнях відповідно до даних Національного канцер-реєстру Данії. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлортіазиду може виступати в якості потенційного механізму розвитку НМРШ.

Пацієнти, які приймають гідрохлортіазид, повинні бути проінформовані про ризик НМРШ і регулярно обстежуватися на наявність нових уражень шкіри, а також негайно повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри.

З метою мінімізації ризику розвитку НМРШ можливе застосування профілактичних заходів, таких як обмеження впливу сонячних променів і УФ-випромінювання, а також (у випадку їх впливу) використання адекватних засобів захисту. Підозрілі ураження шкіри необхідно негайно перевіряти, включаючи проведення гістологічного дослідження біоптату. Застосування гідрохлортіазиду також необхідно переглянути у пацієнтів, у яких раніше був виявлений НМРШ (див. розділ «Побічні реакції»).

Симптоматична артеріальна гіпотензія

Симптоматична артеріальна гіпотензія рідко спостерігається у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією, але вірогідність розвитку артеріальної гіпотензії зростає у дегідратованих пацієнтів (наприклад, при лікуванні діуретиками, обмеженні споживання солі з їжею, проведенні діалізу, діареї, блюванні), а також при тяжких формах ренінзалежної артеріальної гіпертензії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»). У таких пацієнтів слід регулярно перевіряти рівні електролітів у сироватці крові. У пацієнтів із підвищеним ризиком симптоматичної артеріальної гіпотензії початок терапії та корекцію дози слід здійснювати під ретельним медичним наглядом. Особливу увагу слід приділяти терапії пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, оскільки надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

При розвитку артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину і, якщо необхідно, розпочати внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. Транзиторна гіпотензивна відповідь не є протипоказанням до продовження терапії. Після відновлення ефективного об'єму крові та артеріального тиску можливе відновлення терапії зниженою дозою або застосування одного з компонентів препарату окремо.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю, які мають нормальний або низький артеріальний тиск, може відбутися додаткове зниження системного артеріального тиску на тлі лікування лізиноприлом. Цей ефект є передбачуваним і, як правило, не вимагає припинення терапії лізиноприлом. Якщо гіпотензія набуває симптоматичного характеру, може виникнути необхідність зниження дози або припинення прийому лізиноприлу/гідрохлортіазиду.

Стеноз аортального та мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і інші інгібітори АПФ, лізиноприл слід призначати з обережністю пацієнтам з мітральним стенозом або утрудненням відтоку крові з лівого шлуночка (при аортальному стенозі або гіпертрофічній кардіоміопатії).

Подвійна блокада РААС.

Існують докази того, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та аліскірену підвищує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та аліскірену таким чином не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Якщо застосування подвійної блокади вважається абсолютно необхідним, це має відбуватися тільки під наглядом фахівця та за умови частого ретельного моніторингу

функції нирок, електrolітів та артеріального тиску.

Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Порушення функції нирок

Тіазиди не можна застосовувати пацієнтам із порушенням функції нирок. Тіазиди є неефективними при значеннях кліренсу креатиніну 30 мл/хв або нижче (помірна або тяжка ниркова недостатність).

Лізиноприл/гідрохлортіазид не слід приймати пацієнтам із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну > 30 і ≤ 80 мл/хв), поки шляхом титрування окремих компонентів не буде встановлено, що пацієнту необхідні саме такі дози, як у комбінованій таблетці.

У пацієнтів із серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія, що виникає після початку терапії інгібіторами АПФ, може спричинити порушення функції нирок. Повідомляти про гостру ниркову недостатність, яка в таких випадках, як правило, оборотна.

У деяких пацієнтів із двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки, які отримували терапію інгібіторами АПФ, спостерігалось збільшення концентрації сечовини крові і креатиніну сироватки крові, зазвичай оборотне після припинення терапії. Імовірність розвитку даного стану вища у пацієнтів із нирковою недостатністю. Якщо також має місце реноваскулярна гіпертензія, існує підвищений ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності. Для таких пацієнтів лікування слід розпочинати з низьких доз під ретельним медичним контролем, потрібне обережне титрування дози. Оскільки лікування діуретиками може сприяти розвитку вищеописаних ситуацій, протягом перших кількох тижнів терапії лізиноприлом/гідрохлортіазидом слід контролювати функцію нирок.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які не мають в анамнезі захворювань нирок, при одночасному застосуванні лізиноприлу і діуретика розвивалося, як правило, слабе транзиторне збільшення концентрації сечовини крові та креатиніну сироватки крові. В основному це стосувалося хворих, які мали захворювання нирок в анамнезі. Може знадобитися зниження дози та/або припинення застосування діуретика та/або лізиноприлу.

Попередня терапія діуретиками

Терапію діуретиками слід припинити за 2–3 дні перед початком терапії лізиноприлом/гідрохлортіазидом. Якщо це неможливо, лікування необхідно розпочинати із застосування лише лізиноприлу у дозі 5 мг.

Пацієнти з трансплантацією нирок

Оскільки немає досвіду застосування лізиноприлу/гідрохлортіазиду пацієнтам, які нещодавно перенесли операцію з трансплантації нирки, призначати Статорем[®]-Н таким пацієнтам не рекомендується.

Анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі.

Застосування лізиноприлу/гідрохлортіазиду не показане пацієнтам, які потребують проведення діалізу у зв'язку з нирковою недостатністю. Повідомляти про анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які проходили гемодіаліз із використанням високопроточних мембран (наприклад AN 69) або аферез ліпопротеїнами низької щільності та одночасно лікувалися інгібітором АПФ. Цим пацієнтам необхідно запропонувати змінити діалізні мембрани на мембрани іншого типу або застосовувати антигіпертензивний препарат іншого класу.

Анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які перебувають на аферезі ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

Рідко при аферезі ЛПНЩ за допомогою декстрансульфату у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, можуть проявлятися небезпечні для життя анафілактичні реакції. Таких реакцій можна уникнути при тимчасовій відміні терапії інгібітором АПФ перед кожним аферезом.

Порушення функції печінки

Тіазиди слід обережно застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки при незначних відхиленнях рідинного та

електролітного балансу може виникнути печінкова кома. Дуже рідко прийом інгібіторів АПФ асоціюється з синдромом, що починається з холестатичної жовтяниці і прогресує до фульмінантного некрозу та (іноді) летального наслідку. Механізм цього синдрому неясний. Пацієнти, у яких на тлі прийому лізіноприлу/гідрохлортіазиду розвинулася жовтяниця або спостерігається виражене підвищення печінкових ферментів, повинні припинити прийом препарату та перебувати під відповідним медичним наглядом.

Оперативні втручання/анестезія.

У пацієнтів, які піддаються хірургічному втручанню або анестезії препаратами, що знижують артеріальний тиск, лізіноприл може блокувати підвищення утворення ангіотензину II під впливом компенсаторного викиду реніну. Якщо спостерігається артеріальна гіпотензія, що виникла завдяки цьому механізму, необхідно відкоригувати об'єм циркулюючої крові.

Метаболічні та ендокринні ефекти

Терапія інгібіторами АПФ та тіазидами може порушувати толерантність до глюкози. Може знадобитися корекція дози протидіабетичних препаратів, включаючи інсулін. Протягом першого місяця лікування інгібіторами АПФ слід уважно спостерігати за рівнем глікемії у пацієнтів з цукровим діабетом, які приймають пероральні протидіабетичні засоби або інсулін. Прихований цукровий діабет може маніфестувати під час терапії тіазидами.

Збільшення концентрації холестерину і тригліцеридів може бути пов'язано з терапією тіазидними діуретиками.

Терапія тіазидами може прискорити появу гіперурикемії та/або подагри у деяких пацієнтів. Однак лізіноприл може підвищувати рівень сечової кислоти в сечі і тим самим послаблювати гіперурикемічний ефект гідрохлортіазиду.

Електролітний дисбаланс

Для кожного пацієнта необхідно періодично, з відповідними інтервалами перевіряти рівні електролітів сироватки крові.

Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, можуть призвести до накопичення рідини та електролітного дисбалансу (гіпокаліємія, гіпонатріємія та гіпохлоремічний алкалоз). Ознаками затримки рідини або електролітного дисбалансу є сухість у роті, спрага, млявість, сонливість, болі у м'язах або судоми, м'язова втома, гіпотонія, олігурія, тахікардія та розлади шлунково-кишкового тракту (нудота та блювання). Гіпонатріємія при надмірному розведенні може виникати у пацієнтів, схильних до набряків при спекотній погоді. Дефіцит хлоридів найчастіше помірно виражений і не вимагає додаткового лікування. Тіазиди підвищують виведення іонів магнію з сечею, що може призвести до гіпомагніємії.

Тіазиди можуть зменшити екскрецію кальцію та можуть підвищити рівень кальцію у плазмі крові. Зазначена гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз. Застосування препарату слід припинити перед проведенням дослідження функції паращитовидної залози.

Гіперкаліємія

При лікуванні інгібіторами АПФ, включаючи лізіноприл, спостерігалось підвищення рівню калію в сироватці крові (гіперкаліємія). Ризик гіперкаліємії вищий у пацієнтів із нирковою недостатністю, цукровим діабетом, при супутньому застосуванні калійзберігаючих діуретиків, калієвих добавок або сольових замінників, у яких міститься калій, при супутньому застосуванні препаратів, що збільшують рівень калію у сироватці крові (наприклад гепарин, комбінація триметоприму/сульфаметоксазолу, відомої як котримоксазол). При необхідності проведення такого паралельного лікування слід регулярно визначати рівень калію у сироватці крові.

Пацієнти з цукровим діабетом

Для пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які приймали перорально антидіабетичні препарати або інсулін, необхідно здійснювати ретельний глікемічний контроль під час першого місяця терапії інгібіторами АПФ.

Підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк

У поодиноких випадках повідомляли про ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та гортані у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, у т.ч. лізиноприл. Ангіоневротичний набряк може розвинутися у будь-який момент під час лікування. У таких випадках прийом лізиноприлу слід негайно припинити, провести відповідне лікування і встановити нагляд за пацієнтом. Навіть у випадках, коли набряк обмежується тільки язиком і ознаки порушення дихання відсутні, слід контролювати стан хворого, оскільки лікування антигістамінними засобами та кортикостероїдами може виявитися недостатнім.

Зареєстровані поодинокі летальні випадки внаслідок ангіоневротичного набряку гортані або язика. Якщо набряк поширюється на язик, голосову щілину або гортань, може розвинутися порушення дихання, особливо у пацієнтів, які раніше перенесли хірургічне втручання на дихальних шляхах. У таких випадках слід негайно вжити заходів невідкладної терапії, що, зокрема, можуть включати введення адреналіну та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів. Пацієнт має перебувати під ретельним медичним наглядом до повного і стійкого зникнення симптомів. Інгібітори АПФ частіше спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів афроамериканської раси.

У пацієнтів, які мають в анамнезі ангіоневротичний набряк, не пов'язаний із застосуванням інгібітору АПФ, може бути підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку у відповідь на застосування препаратів даної групи.

Пацієнти, які приймають одночасно селективні імунодепресанти (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус) можуть мати підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку (наприклад набряк дихальних шляхів або язика, з чи без їх пошкодження (див. розділ «Взаємодія з іншими медичними препаратами та інші види взаємодій»).

У пацієнтів, які отримують терапію тіазидами, реакція гіперчутливості може розвинутися незалежно від наявності або відсутності в анамнезі алергії або бронхіальної астми. Повідомляли про випадки загострення або реактивації системного червоного вовчака на тлі застосування тіазидів.

Десенсибілізація

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час терапії десенсибілізації (наприклад, до отрути перетинчастокрилих), розвиваються стійкі анафілактоїдні реакції. Цих реакцій вдалося уникнути у тих самих пацієнтів шляхом тимчасового припинення прийому інгібіторів АПФ, але після необережного повторного застосування медичного препарату реакції відновлювалися.

Нейтропенія/агранулоцитоз

Повідомляли про розвиток нейтропенії, агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які отримували терапію інгібіторами АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок без інших ускладнюючих чинників нейтропенія розвивається рідко. Нейтропенія та агранулоцитоз минають при припиненні прийому інгібіторів АПФ.

У пацієнтів з колагенозами, які отримують терапію імунодепресантами, лікування алопуринолом або прокаїнамідом, або мають поєднання цих ускладнюючих факторів, особливо на тлі вже існуючого порушення функції нирок, лізиноприл слід застосовувати з надзвичайною обережністю. У деяких із таких пацієнтів розвивалися серйозні інфекції, які у кількох випадках не відповідали на інтенсивну антибактеріальну терапію. При призначенні таким пацієнтам лізиноприлу слід регулярно контролювати кількість лейкоцитів, а пацієнту слід порекомендувати повідомляти про ознаки інфекцій.

Раса

Частота розвитку ангіоневротичного набряку на тлі застосування інгібіторів АПФ вища у пацієнтів негроїдної раси порівняно з пацієнтами інших рас. Як і у випадку з іншими інгібіторами АПФ, лізиноприл може менш ефективно знижувати артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси порівняно з пацієнтами інших рас, що, можливо, є наслідком більшої частоти низькоренізової гіпертензії у цих пацієнтів.

Кашель

При застосуванні інгібіторів АПФ повідомляли про кашель. Цей кашель є непродуктивним, стійким і зникає після припинення терапії. Кашель, спричинений інгібіторами АПФ, має розглядатися як частина диференційованого діагностування кашлю.

Літії

Комбінація інгібіторів АПФ та літію не рекомендується.

Антидопінговий контроль

На тлі застосування гідрохлортіазиду можливі хибнопозитивні результати антидопінгового тесту.

Вагітність

Не слід розпочинати прийом інгібіторів АПФ у період вагітності. Поки продовження терапії інгібіторами АПФ вважається необхідним, пацієнтки, які планують вагітність, повинні бути переведені на альтернативну антигіпертензивну терапію, що включає препарати, які мають встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Якщо вагітність настала, лікування інгібіторами АПФ має бути негайно припинене і, якщо це можливо, слід розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Інгібітори АПФ

Застосування інгібіторів АПФ не рекомендується у I триместрі вагітності (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування інгібіторів АПФ протипоказано у II та III триместрах вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Найвні дані щодо ризику тератогенного ефекту при впливі інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не були остаточними; проте не можна виключити невелике збільшення даного ризику. Поки продовження терапії інгібіторами АПФ вважається необхідним, пацієнток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативну антигіпертензивну терапію, що включає препарати, які мають встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Якщо вагітність настала, лікування інгібіторами АПФ має бути негайно припинене і, у разі необхідності, слід розпочати альтернативну терапію.

Застосування інгібіторів АПФ протягом II та III триместрів вагітності, як відомо, спричиняє фетотоксичні ефекти у людини (зниження функції нирок, олігогідроамніон, уповільнення осифікації кісток черепа) та неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо у III триместрі вагітності застосовувалися інгібітори АПФ, рекомендується ультразвуковий моніторинг функції нирок та кісток черепа. Новонароджені, матері яких приймали інгібітори АПФ, повинні бути під ретельним наглядом у зв'язку з можливим розвитком артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Гідрохлортіазид

Досвід застосування гідрохлортіазиду у період вагітності, особливо у I триместрі, обмежений. Даних, отриманих під час дослідження на тваринах, недостатньо.

Гідрохлортіазид проникає через плаценту. Фармакологічний механізм дії гідрохлортіазиду дає можливість стверджувати, що застосування цього препарату у період II та III триместрів вагітності може порушувати фетоплацентарну перфузію і спричиняти виникнення фетальних та неонатальних реакцій, таких як жовтяниця, порушення електролітного балансу і тромбоцитопенія.

Гідрохлортіазид не можна застосовувати для лікування набряків, артеріальної гіпертензії або прееклампсії у вагітних, оскільки замість сприятливого впливу на перебіг захворювання

він підвищує ризик зменшення об'єму плазми та погіршує матково-плацентарне кровопостачання.

Гідрохлортіазид не слід застосовувати для лікування есенціальної гіпертензії у вагітних, окрім випадків, коли неможливе застосування альтернативних препаратів.

Період годування груддю

Інгібітори АПФ

Оскільки даних щодо застосування лізиноприлу/гідрохлортіазиду у період годування груддю немає, лізиноприл/гідрохлортіазид застосовувати не рекомендується, перевагу слід надати альтернативним засобам із відомим профілем безпеки, особливо у разі годування новонародженої або недоношеної дитини.

Гідрохлортіазид

Гідрохлортіазид у невеликій кількості екскретується у грудне молоко. Великі дози тiazидів можуть посилити діурез, що може призводити до зменшення продукування грудного молока.

Застосування лізиноприлу/гідрохлортіазиду протягом періоду годування груддю протипоказано. Якщо протягом періоду годування груддю неможливе альтернативне лікування, дози лізиноприлу/гідрохлортіазиду необхідно призначати якомога нижчими.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Як і інші антигіпертензивні засоби, лізиноприл/гідрохлортіазид може слабо або помірно впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Ризик збільшується на початку лікування або при зміні дози, а також якщо прийом комбінованого препарату поєднується із вживанням алкоголю, проте даний вплив залежить від індивідуальної чутливості пацієнта.

Слід брати до уваги можливість розвитку запаморочення та втоми при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Есенціальна гіпертензія

Звичайна доза становить 1 таблетку 1 раз на добу. Препарат Статорем[®]-Н слід приймати приблизно в однаковий час кожного дня. Якщо очікуваний терапевтичний ефект не може бути досягнутий протягом 2–4 тижнів, доза може бути збільшена до 2 таблеток 1 раз на добу.

Порушення функції нирок

Тіазиди не слід застосовувати пацієнтам із порушенням функції нирок, вони є неефективними при помірній або тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв).

Статорем[®]-Н не застосовувати для початкового лікування пацієнтів із нирковою недостатністю.

У пацієнтів із кліренсом креатиніну > 30 і < 80 мл/хв Статорем[®]-Н можна застосовувати після підбору доз окремих компонентів. Рекомендована початкова доза для монотерапії лізиноприлом у таких пацієнтів становить 5–10 мг.

Попередня терапія діуретиками

Після застосування першої дози препарату Статорем[®]-Н може спостерігатися симптоматична артеріальна гіпотензія. В основному це стосується дегідратованих пацієнтів (наприклад, у результаті лікування діуретиками). Терапія діуретиками повинна бути припинена за 2–3 дні до початку застосування Статорем[®]-Н. Якщо це неможливо зробити, лікування слід розпочинати з призначення тільки лізиноприлу в дозі 5 мг.

Пацієнти літнього віку

Не потребують корекції дози.

При застосуванні лізиноприлу/гідрохлортіазиду не було виявлено жодних змін в

ефективності або переносимості препарату, пов'язаних з віком.

Лізиноприл у добовій дозі 20–80 мг був однаково ефективним у пацієнтів літнього віку (віком від 65 років) та дорослих пацієнтів молодшого віку. Монотерапія лізиноприлом мала таку ж ефективність щодо зниження діастолічного артеріального тиску, як і монотерапія гідрохлортіазидом або атенололом. Вік не впливав на переносимість лізиноприлу.

Діти.

Безпека та ефективність комбінації лізиноприл/гідрохлортіазид у дітей не встановлені.

Передозування.

Симптоми

Дані щодо передозування у людей обмежені.

Найвірогідніші симптоми передозування інгібіторами АПФ: артеріальна гіпотензія, циркуляторний шок, електролітні порушення, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, посилене серцебиття, брадикардія, запаморочення, стривоженість, кашель.

Додатково можуть спостерігатися симптоми передозування гідрохлортіазидом: підвищення діурезу, пригнічення свідомості (включаючи кому), судоми, парез, аритмія, ниркова недостатність.

У випадку супутнього прийому препаратів наперстянки може розвинутися гіпокаліємія, що підвищує ризик виникнення аритмії.

Лікування

Для лікування передозування рекомендоване внутрішньовенне застосування фізіологічного розчину. У випадку розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії пацієнта слід помістити у положення лежачи на спині. Можна розглянути можливість здійснення інфузії ангіотензину II (якщо це доступно) або внутрішньовенного введення катехоламіну. Якщо застосування препарату відбулося нещодавно, слід застосувати заходи, спрямовані на видалення лізиноприлу з організму (блювання, промивання шлунка, застосування абсорбентів та сульфату натрію). Лізиноприл може бути видалений із загального кровотоку шляхом гемодіалізу (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Для лікування резистентної брадикардії показане встановлення кардіостимулятора. Слід проводити частий моніторинг основних показників життєдіяльності, електролітів і креатиніну сироватки крові.

Брадикардія або надмірні вагальні реакції також можуть бути зменшені шляхом прийому атропіну.

Побічні реакції.

Лізиноприл.

З боку крові та лімфатичної системи: зниження вмісту гемоглобіну, зниження гематокриту, пригнічення функції кісткового мозку, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання.

З боку імунної системи: анафілактичні/анафілактоїдні реакції.

З боку ендокринної системи: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

З боку метаболізму та харчування: гіпоглікемія.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, синкопе, парестезія, вертиго, порушення смаку, порушення сну, порушення нюху.

Психічні порушення: зміни настрою, депресія, галюцинації, сплутаність свідомості.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія (у тому числі ортостатична), інфаркт міокарда або інсульт унаслідок значної гіпотензії у пацієнтів із високим ризиком, пальпітація, тахікардія, феномен Рейно, припливи.

З боку респіраторної системи: кашель, риніт, бронхоспазм, синусит, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, блювання, нудота, біль у животі, диспепсія, сухість у роті, панкреатит, інтестинальний ангіоневротичний набряк.

Гепатобіліарні порушення: підвищення активності печінкових ферментів та білірубину сироватки крові, гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), жовтяниця, печінкова недостатність*.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, свербіж, гіперчутливість/ангіоневротичний набряк (обличчя, кінцівки, губи, язик, голосова щілина та/або гортань), кропив'янка, алопеція, псоріаз, посилене потовиділення, тяжкі шкірні порушення (пемфігус, токсичний епідермальний некроліз, синдрому Стівенса–Джонсона, мультиформна еритема, шкірна псевдолімфома**).

З боку сечостатевої системи: порушення функції нирок, уремія, гостра ниркова недостатність, олігурія/анурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: імпотенція, гінекомастія.

Загальні розлади: підвищена втомлюваність, астенія.

Лабораторні дослідження: підвищення рівнів сечовини крові, підвищення концентрації креатиніну сироватки крові, гіперкаліємія, гіпонатріємія.

*Дуже рідко повідомляли про пацієнтів, у яких гепатит призводив до печінкової недостатності. Пацієнтам, у яких на тлі терапії розвинулися жовтяниця або значне збільшення активності печінкових ферментів, необхідно припинити прийом препарату і пройти належне медичне обстеження.

**Повідомляли про розвиток симптомокомплексу, який може включати один або більше з таких явищ: гарячка, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивний антинуклеарний фактор (АНФ), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія і лейкоцитоз, висипання, фотосенсибілізація або інші дерматологічні прояви.

Гідрохлортіазид.

Інфекції та інвазії: сіалоденіт.

Доброякісні, злаякісні і неуточнені новоутворення, включаючи кісти і поліпи: немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома і плоскоклітинний рак шкіри)*.

З боку крові та лімфатичної системи: лейкопенія, нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія, пригнічення функцій кісткового мозку.

З боку метаболізму та харчування: анорексія, гіперглікемія, глюкозурія, гіперурикемія, електролітний дисбаланс (у тому числі гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпохлоремічний алкалоз, гіпомагніємія), підвищення рівня холестерину і тригліцеридів, подагра.

Психічні порушення: неспокій, депресія, порушення сну.

З боку нервової системи: втрата апетиту, парестезія, запаморочення.

З боку органів зору: ксантопсія, тимчасові порушення зору, гостра міопія, гостра закритокутова глаукома.

З боку органів слуху і рівноваги: вертиго.

З боку серцево-судинної системи: ортостатична артеріальна гіпотензія, некротизуючий ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт).

З боку респіраторної системи: респіраторний дистрес-синдром, включаючи пневмоніт і набряк легенів.

З боку шлунково-кишкового тракту: подразнення слизової оболонки шлунка, діарея, запор, панкреатит.

Гепатобіліарні порушення: жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична жовтяниця).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: реакції фоточутливості, висипання, системний червоний вовчак, шкірні вовчакоподібні реакції, реактивація шкірних проявів системного червоного вовчака, кропив'янка, анафілактичні реакції, токсичний епідермальний некроліз.

З боку кістково-м'язової і сполучної тканини: спазми м'язів, м'язова слабкість.

З боку сечостатевої системи: порушення функції нирок, інтерстиціальний нефрит.

Загальні розлади: гарячка, слабкість.

*Наявні дані епідеміологічних досліджень свідчать про кумулятивний дозозалежний зв'язок між прийомом гідрохлортіазиду та виникненням немеланомного раку шкіри.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері. По 2 або по 6 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.