



ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
03.08.12 № 610
Рестраційне посвідчення
№ UA/6918/01/01,
№ UA/6918/01/02, № UA/6918/01/03

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
28.05.14 № 364

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

Склад: діюча речовина: лізиноприл; 1 таблетка містить лізиноприлу (у перерахуванні на 100 % безводний лізиноприл) – 5,0 мг, що відповідає лізиноприлу дигідрату – 5,44 мг; 10 мг, що відповідає лізиноприлу дигідрату – 10,89 мг; 20 мг, що відповідає лізиноприлу дигідрату – 21,78 мг; **допоміжні речовини:** маніт (E 421), кальцію гідрофосфат дигідрат, крохмаль кукурудзяний, магнею стеарат; **для дозування 10 мг** – заліза оксид жовтий (E 172); **для дозування 20 мг** – заліза оксид червоний (E 172).
Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ). Лізиноприл. Код АТС C09A A03.

Клінічні характеристики.

Показання. Есенціальна гіпертензія; серцева недостатність (симптоматичне лікування); гострий інфаркт міокарда (короткотривале лікування (6 тижнів) пацієнтів зі стабільними показниками гемодинаміки не пізніше ніж через 24 години після гострого інфаркту міокарда); лікування початкової нефропатії у пацієнтів, хворих на цукровий діабет II типу з артеріальною гіпертензією.

Противопоказання. Підвищена чутливість до лізиноприлу, до інших компонентів препарату або до інших інгібіторів АПФ; наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку після застосування інгібіторів АПФ; ідіопатичний або спадковий ангіоневротичний набряк; двобічний стеноз ниркової артерії або стеноз артерії єдиної нирки; мітральний або аортальний стеноз, гіпертрофічна кардіоміопатія з вираженими гемодинамічними порушеннями; стан після трансплантації нирки; гострий інфаркт міокарда з нестабільною гемодинамікою; кардіогенний шок; використання високо-пропускних мембран з поліакрилінтрилнатрій-2-метил-алілеульфонату (наприклад AN 69) при діалізі.

Спосіб застосування та дози. Препарат слід приймати 1 раз на добу зранку, бажано в один і той самий час, запиваючи достатньою кількістю води. Ліпріл можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Дозу та курс лікування встановлює лікар індивідуально залежно від тяжкості захворювання, стану функцій нирок та супутньої терапії. При необхідності застосування дози 2,5 мг слід призначати лізиноприл у відповідному дозуванні та лікарській формі. **Есенціальна гіпертензія.** Лізиноприл можна застосовувати як монотерапію, так і в комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза становить 10 мг на добу. У пацієнтів з підвищеною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (зокрема при реноваскулярній гіпертензії, надмірному виведенні електролітів з організму та/або дегідратації, серцевій декомпенсації або тяжкій артеріальній гіпертензії) може спостерігатися надмірне зниження артеріального тиску після прийому початкової дози. Тому на початку лікування таким пацієнтам слід перебувати під наглядом лікаря, початкова рекомендована доза становить 2,5-5 мг. **Підтримуюча доза.** Звичайна ефективна підтримуюча доза становить 20 мг 1 раз на добу. Якщо при застосуванні призначеної дози протягом 2-4 тижнів не досягнуто бажаного терапевтичного ефекту, у подальшому дозу можна збільшити. Максимальна добова доза не має перевищувати 80 мг. **Пацієнти, які приймають діуретики.** У пацієнтів, які одержують діуретичну терапію, після прийому першої дози препарату можливе виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії. Лікування діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку застосування Ліпрілу. При неможливості відміни діуретиків початкова доза Ліпрілу має становити не більше 5 мг на добу. Слід контролювати функцію нирок і рівень калію у сироватці крові. Подальший режим дозування необхідно встановлювати згідно з показниками артеріального тиску. У разі потреби лікування діуретиками можна відновити. **Пацієнти з нирковою недостатністю.** Для пацієнтів з нирковою недостатністю початкову дозу встановлюють залежно від значення кліренсу креатиніну (див. табл. 1).

Таблиця 1
Коригування дози при нирковій недостатності

Кліренс креатиніну (мл/хв), які перебувають на гемодіалізі	Початкова доза (мг/добу)
<10 (включаючи пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі)	2,5*
10-30	2,5-5
31-80	5-10

*Дозу та/або режим дозування встановлюють залежно від значень артеріального тиску. Взаємно можна підвищувати не більше ніж до 40 мг на добу під контролем артеріального тиску. **Серцева недостатність.** Пацієнтам із симптоматичною серцевою недостатністю лізиноприл можна застосовувати як доповнення до терапії діуретиками, препаратами наперстянки або β-адреноблокаторами. Початкова доза, яку необхідно приймати під контролем лікаря з метою визначення початкового впливу на артеріальний тиск, становить 2,5 мг на добу. Дозу препарату слід підвищувати не більше ніж на 10 мг, з інтервалом не менше 2-х тижнів і до максимальної дози 35 мг на добу. При коригуванні дози необхідно враховувати клінічну реакцію конкретного пацієнта. У пацієнтів з високим ризиком розвитку симптоматичної гіпотензії (наприклад з дефіцитом електролітів та гіпонатріємією або без неї, з гіповолемією або ті, хто отримували інтенсивну терапію діуретиками), вищезазначені стани перед початком лікування необхідно компенсувати. Лікування лізиноприлом слід проводити під контролем функції нирок і рівня калію в сироватці крові. **Гострий інфаркт міокарда.** Пацієнтам одночасно слід приймати звичайну стандартну терапію з тромболітичними лікарськими засобами, ацетилсаліциловою кислотою і β-адреноблокаторами. Лізиноприл сумісний з нітрогліцереном, введеним внутрішньовенно або трансдермально. Терапію лізиноприлом слід розпочинати у перші 24 години з моменту появи симптомів інфаркту міокарда за схемою: початкова доза становить 5 мг, наступна доза (через 24 години) – 5 мг, потім (через 48 годин) – 10 мг. Надалі підтримуюча доза становить 10 мг на добу. Пацієнтам із низьким систолическим артеріальним тиском (120 мм рт.ст. або нижче) на початку лікування або у перші 3 доби після інфаркту міокарда призначати 2,5 мг. При нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 80 мл/хв), початкова доза Ліпрілу має бути скоригована відповідно до кліренсу креатиніну пацієнта (див. табл. 1). Підтримуюча доза становить 10 мг 1 раз на добу. При виникненні артеріальної гіпотензії (систолический артеріальний тиск нижче або дорівнює 100 мм рт.ст.) підтримуючу дозу 5 мг тимчасово знизити до 2,5 мг. При виникненні пролонгованої артеріальної гіпотензії (систолический артеріальний тиск нижче 90 мм рт.ст. більше 1 години) лікування потрібно припинити. Тривалість лікування – 6 тижнів, потім необхідно повторно оцінити стан пацієнта. Поява симптомів серцевої недостатності не виключає подальшого застосування препарату.

Нефропатія при цукровому діабеті. При лікуванні артеріальної гіпертензії у пацієнтів із цукровим діабетом II типу та початковою нефропатією доза препарату становить 10 мг 1 раз на добу. У разі необхідності дозу можна збільшити до 20 мг на добу для досягнення показників діастолічного артеріального тиску нижче 90 мм рт.ст. у положенні сидячи. При нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 80 мл/хв), початкову дозу препарату необхідно відкоригувати залежно від кліренсу креатиніну пацієнта (див. табл. 1). **Пацієнти літнього віку.** Не було виявлено відмінностей в ефективності або безпеці препарату залежно від віку пацієнта. Для призначення початкової дози лізиноприлу пацієнтам літнього віку зі зниженою функцією нирок необхідно керуватися даними табл. 1. Після цього дозу необхідно змінювати відповідно до показників артеріального тиску.

Побічні реакції. З боку системи крові та лімфатичної системи: зниження рівня гемоглобіну і гематокриту, пригнічення кісткового мозку, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання. З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, зміни настрою, парестезія, вертиго, порушення смакових відчуттів, порушення сну, сплутаність свідомості, порушення нюху, порушення ріннової, дезорієнтація, шум у вухах, зниження гостроти зору, симптоми депресії, синкопе. З боку серцево-судинної системи: ортостатичні ефекти (включаючи гіпотонію), інфаркт міокарда або цереброваскулярний інсульт, можливо, вторинний через надмірну артеріальну гіпотензію у пацієнтів групи високого ризику; пальпітація, тахікардія, феномен Рейно. З боку кістково-м'язової системи: були зареєстровані м'язові спазми. З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: кашель, бронхіт, риніт, диспноє, бронхоспазм, глотит, синусит, алергічний альвеоліт/еозинофілія пневмонія. Були зареєстровані інфекції верхніх дихальних шляхів. З боку травного тракту: діарея, блювання, нудота, біль у животі, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, зміна смаку, панкреатит, інтестинальний ангіоневротичний набряк, запор, гепатоцелюлярний або холестатичний гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність. З боку шкіри і підшкірної тканини: гіперчутливість/ангіоневротичний набряк: ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосових зв'язок та/або гортані, висипання, свербіж, кропив'янка, алопеція, псоріаз, гіпергідроз, pemfigus, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, псевдолімфома шкіри. Повідомлялося про комплексну реакцію, яка включає один або кілька симптомів: гарячка, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивний тест на антинуклеарні антитіла, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія та лейкоцитоз, висипання, fotocutlivity або інші дерматологічні прояви. З боку сечовидільної системи: дисфункція нирок, уремія, гостра ниркова недостатність, олігурія/анурія. З боку ендокринної системи: неадекватна секрція антидіуретичного гормону. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: імпотенція, гінекомастія. **Метаболічні порушення:** гіпоглікемія. **Загальні порушення та порушення умов введення:** втомлюваність, астения. **Результати лабораторних тестів:** підвищення рівня сечовини в крові, гіперкаліємія та печінкових ензимів у сироватці крові, гіпекріаліємія, підвищення рівня білірубіну в сироватці крові, гіпонатріємія, протеїнурія.

Передозування. Симптоми: артеріальна гіпотензія, шок, порушення водно-електролітного балансу, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, пальпітація, брадикардія, запаморочення, занепокоєння та кашель. **Лікування:** лікування симптоматичне, рекомендовано внутрішньовенне введення фізіологічного розчину. При артеріальній гіпотензії слід покласти пацієнта на ліжко (ноги необхідно підняти). Можлива инфузія ангіотензину II та/або внутрішньовенне ведення катехоламінів. Якщо прийом препарату був здійснений нещодавно, то для його виведення рекомендується промивання шлунка, прийом ентеросорбентів та сульфату натрію. Лізиноприл може бути виведений з організму за допомогою гемодіалізу. Для лікування стійкої брадикардії показано застосування кардіостимулятора. Необхідно постійно контролювати показники життєво важливих функцій, концентрації сироваткових електролітів і креатиніну. При розвитку ангіоневротичного набряку необхідна адекватна невідкладна терапія (введення адреналіну, глюкокортикостероїдів, антигістамінних препаратів).

Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування препарату протипоказано у період вагітності. При встановленні вагітності застосування препарату слід негайно припинити. За новонародженими, матері яких застосовували інгібітори АПФ, необхідно ретельно спостерігати у зв'язку з можливістю розвитку у них артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії. Оскільки інформація щодо можливості застосування лізиноприлу у період годування груддю відсутня, прийом препарату протипоказаний жінкам, які годують груддю.

Діти. Ефективність та безпека застосування лізиноприлу дітям не встановлені, тому не слід застосовувати препарат у даній віковій категорії.

Особливості застосування. Симптоматична артеріальна гіпотензія. Симптоматична артеріальна гіпотензія виявляється рідко. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які приймають лізиноприл, гіпотензія частіше розвивається внаслідок гіповолемії при терапії діуретиками, обмеженні вживання солі в їжі, діалізі, поносі або блюванні, або при тяжких формах реніальної гіпертензії. У пацієнтів із серцевою недостатністю та супутньою нирковою недостатністю або без неї спостерігалися випадки симптоматичної гіпотензії. Вона частіше виявлялася у пацієнтів з тяжкою формою серцевої недостатності, які змушені приймати високі дози петльових діуретиків, і в яких спостерігалась гіпонатріємія або функціональна ниркова недостатність. Пацієнтам з підвищеним ризиком симптоматичної гіпотензії лікування препаратом слід розпочинати під наглядом лікаря, при зміні дози препарату нагляд має бути особливо ретельним. Подібний контроль необхідний і для пацієнтів з ішемічною хворобою серця або захворюваннями судин мозку, в яких значне зниження тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту. У разі розвитку артеріальної гіпотензії пацієнта необхідно покласти на спину і при необхідності зробити внутрішньовенне вливання розчину натрію хлориду. Транзитрна артеріальна гіпотензія при прийомі препарату не є протипоказанням для лікування, яке можна продовжити після нормалізації артеріального тиску та відновлення об'єму рідини. У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю і нормальним або зниженим артеріальним тиском препарат може додатково знизити рівень артеріального тиску. Цей очікуваний ефект зазвичай не є причиною для припинення лікування. При виникненні симптоматичної гіпотензії, можливо, необхідно зменшити дозу або припинити застосування лізиноприлу. **Артеріальна гіпотензія при гострому інфаркті міокарда.** У пацієнтів з гострим інфарктом міокарда лікування лізиноприлом не можна розпочинати, якщо існує ризик подальших серйозних гемодинамічних порушень після терапії вазодилаторами. Це стосується пацієнтів із систолическим тиском 100 мм рт.ст. або нижче, або пацієнтів, які перебувають у стані кардіогенного шоку. Якщо систолический тиск 120 мм рт.ст. або нижче, то протягом перших трьох днів після інфаркту слід зменшити дозу препарату. Якщо систолический тиск 100 мм рт.ст. або нижче, то підтримуючу дозу препарату знизити до 5 мг або тимчасово до 2,5 мг. У разі тривалої артеріальної гіпотензії (систолический тиск менше 90 мм рт.ст. понад 1 годину) застосування лізиноприлу слід припинити. **Стеноз аортального та/або мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія.** Як і інші інгібітори АПФ, лізиноприл слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі стенозом мітрального клапана та з обструкцією відтоку з лівого шлуночка (наприклад при аортальному стенозі або гіпертрофічній кардіоміопатії). **Порушення функції нирок.** Пацієнтам з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу лізиноприлу слід підбирати відповідно до рівня кліренсу креатиніну (див. табл. 1), а надалі – відповідно до рівня артеріального тиску. Таким пацієнтам необхідно періодично контролювати рівень калію і креатиніну. У пацієнтів із серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія, зумовлена застосуванням інгібіторів АПФ, може призвести до зниження функції нирок із наступним розвитком оборотної (після відміни препарату) гострої ниркової недостатності. Оборотно підвищення рівня сечовини в крові і креатиніну в сироватці крові може спостерігатися у пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом ниркової артерії єдиної нирки. Це частіше трапляється у пацієнтів з уже існуючими порушенням функції нирок. При наявності реноваскулярної гіпертензії існує підвищений ризик розвитку тяжкої гіпотензії і ниркової недостатності. У таких пацієнтів лікування слід розпочинати під ретельним медичним контролем, з низьких доз та з обережним коригуванням доз. Оскільки діуретики можуть являти собою фактор, що сприяє вищезазначеному, їх застосування слід припинити і контролювати функцію нирок протягом перших тижнів

лікування лізиноприлом. У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без явних ознак ураження кровоносних судин нирок може спостерігатися незначне тимчасове підвищення рівня сечовини в крові і креатиніну в сироватці крові, особливо коли лізиноприл застосовувався одночасно з діуретиками. Це частіше трапляється у пацієнтів із уже існуючим порушенням функції нирок. Такий стан потребує зменшення дози та/або припинення застосування діуретика та/або лізиноприлу. Лікування гострого інфаркту міокарда лізиноприлом не показане пацієнтам з ознаками дисфункції нирок (концентрація креатиніну (КК) перевищує 177 мкмоль/л та/або протеїнурія перевищує 500 мг/добу). Якщо під час терапії лізиноприлом розвивається порушення функції нирок (КК перевищує 265 мкмоль/л або цей показник вдвічі перевищує такий до лікування), препарат слід відмінити. Підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк. Ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосових зв'язок та/або гортані в окремих випадках спостерігався у пацієнтів, які лікувалися інгібіторами АПФ, включаючи лізиноприл. У період лікування ангіоневротичний набряк може розвинутися у будь-який час. У такому випадку застосування лізиноприлу слід негайно припинити, провести відповідне лікування та спостерігати за пацієнтом до повного зникнення симптомів. Навіть у випадках, коли набряк обмежується тільки язиком і ознаки порушення дихання відсутні, пацієнти можуть потребувати тривалого нагляду, оскільки лікування антигістамінними препаратами та кортикостероїдами може бути недостатнім. Дуже рідко були зареєстровані летальні випадки внаслідок ангіоневротичного набряку гортані або язика. Якщо набряк поширюється на язик, голосові зв'язки або гортань, то може виникнути обструкція дихальних шляхів, особливо у пацієнтів, які раніше перенесли хірургічне втручання на органах дихання. У таких випадках необхідно взяти заходи невідкладної терапії (введення адреналіну (епінефрину) та/або підтримка прохідності дихальних шляхів). Пацієнт має перебувати під ретельним медичним наглядом до повного і стійкого зникнення симптомів. У пацієнтів з ангіоневротичним набряком в анамнезі, не пов'язаним із терапією інгібіторами АПФ, може підвищуватися ризик його розвитку при застосуванні інгібіторів АПФ. Анафілактоїдні реакції при гемодіалізі. У пацієнтів, які перебувають на діалізі з використанням мембран із високою проникністю (наприклад AN 69) і супутнім лікуванням інгібіторами АПФ, існує ризик розвитку анафілактоїдних реакцій. Для лікування такої групи пацієнтів рекомендується для діалізу використовувати мембрану іншого типу або інший антигіпертензивний препарат. Анафілактоїдні реакції при аферезі ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Рідко при аферезі ЛПНЩ з декстрансульфатом у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, можуть виникати небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Такі реакції можна уникнути за допомогою тимчасової відміни терапії інгібіторами АПФ перед кожним аферезом. Анафілактоїдні реакції при десенсібілізуючій терапії. У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, під час проведення десенсібілізації алергену з отрути перетинчастокрилки (наприклад блужаюча отрута), розвивалися анафілактоїдні реакції. Якщо такі пацієнти утримувалися від прийому інгібіторів АПФ на час десенсібілізації, реакцій не спостерігалось, проте випадкове введення інгібіторів АПФ проковувало анафілактоїдну реакцію. Порушення функції печінки. Дуже рідко із застосуванням інгібіторів АПФ пов'язують синдром, який розпочинається з холестатичної жовтяниці або гепатиту і прогресує до некрозу печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм цього синдрому невідомий. Якщо у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, розвивається жовтяниця або значно підвищується активність печінкових ферментів, препарат необхідно відмінити та залишити пацієнта під наглядом лікаря до зникнення симптомів. Нейтропенія/агранулоцитоз. У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, можуть розвиватися нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія і анемія. При нормальній функції нирок і при відсутності ускладнень нейтропенія розвивається рідко. Нейтропенія і агранулоцитоз зворотні та проходять після припинення прийому інгібіторів АПФ. Лізиноприл слід застосовувати особливо обережно пацієнтам із захворюванням сполучної тканини з судинними проявами, при проведенні лікування імунодепресантами, алопуринолом або прокаїнамідом, а також при комбінації цих факторів, особливо за наявності вже існуючого порушення функції нирок. У деяких таких пацієнтів розвиваються тяжкі інфекції, які іноді не реагують на інтенсивну терапію антибіотиками. При застосуванні лізиноприлу цій групі пацієнтів рекомендується проводити періодичний моніторинг лейкоцитів, а також слід попередити пацієнта про необхідність інформування лікаря щодо будь-яких ознак інфекції. Етнічні особливості. У представників негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, частіше виникали ангіоневротичні набряки порівняно з пацієнтами інших рас. Як і в інших інгібіторах АПФ, антигіпертензивна дія лізиноприлу менше виражена у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів іншої раси, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у крові цих пацієнтів. Кашель. При лікуванні інгібіторами АПФ може з'явитися непродуктивний постійний кашель, який зникає після відміни препарату. Кашель, спричинений інгібіторами АПФ, потрібно диференціювати від кашлю при інших захворюваннях. Хірургічне втручання/анестезія. Під час значних хірургічних втручань або при анестезії із застосуванням препаратів, які спричиняють артеріальну гіпертензію, лізиноприл може повторно блокувати утворення ангіотензину II внаслідок компенсаторного вивільнення реніну. Якщо при цьому розвивається артеріальна гіпертензія, яку можливо пояснити цим механізмом, то її слід коригувати шляхом збільшення об'єму рідини. Гіперкаліємія. У деяких пацієнтів при прийомі інгібіторів АПФ, у тому числі лізиноприлу, відзначалося збільшення концентрації калію у сироватці крові. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність або цукровий діабет, одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків, харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм, або інших препаратів, що викликають підвищення концентрації калію у сироватці крові (наприклад гепарин). Якщо прийом перелічених вище препаратів на тлі лікування інгібіторами АПФ визначається необхідним, рекомендується регулярний контроль рівня калію в сироватці крові. Цукровий діабет. Пацієнтам, які приймають пероральні антидіабетичні препарати або інсулін, необхідний ретельний глікемічний контроль, особливо у першій місяць лікування інгібіторами АПФ. Пацієнти після трансплантації нирки. Досвіду застосування препарату для лікування пацієнтів із нещодавно пересаженою ниркою немає, тому препарат не застосовують для цієї групи пацієнтів. Літій. Зазвичай не рекомендується одночасне застосування літію та лізиноприлу.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Під час лікування препаратом можуть виникнути побічні реакції з боку нервової системи (запаморочення, сплутаність свідомості, сонливість), тому при застосуванні препарату слід утриматися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. При одночасному застосуванні Ліпрілу з: діуретиками відзначається сукупна антигіпертензивного ефекту. У пацієнтів, які вже приймають діуретики, особливо у тих, кому діуретики були призначені нещодавно, застосування лізиноприлу іноді може спричинити надмірне зниження артеріального тиску. Ризик симптоматичної артеріальної гіпертензії можна зменшити, якщо відмінити діуретик перед початком лікування лізиноприлом; калійзберігаючими діуретиками (спіронолактон, тріамтерен, амілорид), препаратами калію або замінниками харчової солі, які містять калій, підвищується ризик розвитку гіперкаліємії. Ризик гіперкаліємії пов'язують з чинниками, до яких належать ниркова недостатність, цукровий діабет, одночасний прийом калійзберігаючих діуретиків та калійвмісних харчових добавок або солевзамінників. Застосування добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або калійвмісних солевзамінників може призводити до значного підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з порушенням функції

нирок. Під час застосування лізиноприлу на тлі калійвмісних діуретиків, гіпокаліємія, спричинена їх прийомом, може бути послаблена; препаратами літію оборотно підвищується рівень літію в сироватці крові та розвиваються токсичні ефекти. Застосування тіазидних діуретиків може підвищувати ризик літєвої інтоксикації та посилювати її, якщо вона вже спричинена одночасним прийомом інгібіторів АПФ. Застосовувати лізиноприл одночасно з літієм не рекомендується, але якщо таке поєднання необхідне, слід проводити ретельний контроль рівня літію у сироватці крові; нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), включаючи ацетилсаліцилову кислоту у дозі ≥ 3 г на добу, знижується гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ. Супутній прийом НПЗП та інгібіторів АПФ спричиняє адитивний ефект на підвищення рівня калію в сироватці крові, що може призвести до порушення функції нирок. Зазвичай ці ефекти оборотні. В окремих випадках може спостерігатися гостра ниркова недостатність, особливо при порушенні функції нирок, наприклад у пацієнтів літнього віку або у пацієнтів зі зневодненням організму; іншими антигіпертензивними препаратами може спостерігатися посилення гіпотензивного ефекту. Одночасне застосування нітрогліцерину та інших органічних нітратів або вазодилаторів; може посилювати гіпотензивний ефект лізиноприлу; трисциклічними антидепресантами, анестетиками та антипсихотичними засобами може посилювати артеріальну гіпертензію; симптомометиками може знижуватися гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ; гіпоглікемічними препаратами (інсулін, пероральні гіпоглікемічні засоби) можливе посилення ефекту зниження глюкози у крові з ризиком розвитку гіпоглікемії. Вірогідність появи таких явищ особливо висока порівняно з першими тижнями одночасного лікування, а також при порушенні функції нирок; препаратами золота: нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи припливи, нудоту, запаморочення, артеріальну гіпертензію, яка може бути дуже тяжкою) після ін'єкції золота (наприклад натрію ауріотомалату) відзначалися частіше у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ; алопуринолом підвищується ризик виникнення лейкопенії та реакцій гіперчутливості, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок; антацидними засобами може знижуватися біодоступність лізиноприлу, тому Ліпріл потрібно приймати за 1-2 години до або через 1-2 години після прийому антацидного препарату; циклоспорином, гепарином, триметопримом підвищується ризик розвитку гіперкаліємії; естрогенами, кортикостероїдами можливе зменшення антигіпертензивної дії Ліпрілу; альдестлейкіном посилення гіпотензивного ефекту Ліпрілу; цитостатиками, імунодепресантами, прокаїнамідом підвищується ризик розвитку лейкопенії. Лізиноприл можна призначати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у дозах, що застосовуються у кардіології), тромболітиками, β -аденоблокаторами та/або нітратами. Аल्коголь потенціує гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Лізиноприл є інгібітором пептидилдипептидази. Лізиноприл інгібує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), який є каталізатором перетворення ангіотензину I у вазоконстрикторний пептид, ангіотензин II. Також ангіотензин II стимулює секрецію альдостерону у корі надниркових залоз. Пригнічення АПФ призводить до зменшення концентрації ангіотензину II у плазмі крові, що призводить до зниження активності вазопресорів та секретії альдостерону, а також може призводити до зростання концентрації калію у сироватці крові. Оскільки механізм дії при гіпертензії здійснюється за допомогою пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронної системи, лізиноприл чинить гіпотензивну дію навіть у гіпертензивних пацієнтів з низьким рівнем реніну. АПФ ідентичний кіназі II, ензіму, який розщеплює брадிகінін. Роль підвищеного рівня брадிகініну (що має виражені вазодилаторні властивості) у ході лікування лізиноприлом повністю не з'ясована і вимагає подальшого вивчення. Фармакокінетика. Лізиноприл – це перорально активний інгібітор АПФ, що не містить сульфгідрилу. Абсорбція. Після перорального прийому лізиноприлу максимальна його концентрація в сироватці крові досягається протягом 7 годин. У пацієнтів із гострим інфарктом міокарда спостерігається тенденція до незначного збільшення часу, необхідного для досягнення максимальної концентрації у сироватці крові. Середнє значення абсорбції лізиноприлу становить приблизно 25 % і варіює у окремих пацієнтів залежно від величини прийнятої дози (5-80 мг) у діапазоні від 6 до 60 %. Ці дані базуються на кількості препарату, визначеного в сечі. У пацієнтів із серцевою недостатністю абсолютна біодоступність знижується приблизно на 16 %. Наявність їжі у шлунково-кишковому тракті не впливає на абсорбцію лізиноприлу. Розподіл. Лізиноприл не зв'язується з іншими білками сироватки крові, кірім АПФ, що циркулює у крові. Дослідження на щурах указують на те, що лізиноприл погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Виведення. Лізиноприл не метаболізується і повністю виводиться із сечою у незміненому вигляді. При багаторазовому прийомі ефективний кумулятивний напівоперіод лізиноприлу становить 12,6 години. Кліренс лізиноприлу у здорових добровольців становить приблизно 50 мл/хв. Зниження концентрації у сироватці крові має пролонговану термінальну фазу, що не впливає на акумуляцію препарату. Ця заключна фаза, імовірно, свідчить про інтенсивне зв'язування з АПФ та не пропорційна до дози. Фармакокінетика в особливих груп пацієнтів.

Порушення функції печінки. Порушення функції печінки у пацієнтів із цирозом призводить до зменшення абсорбції лізиноприлу (приблизно на 30 %), а також до збільшення експозиції (приблизно на 50 %) порівняно зі здоровими добровольцями внаслідок зниження кліренсу. Порушення функції нирок. Порушення функції нирок знижує елімінацію лізиноприлу, що виводиться нирками, але таке зниження є клінічно важливим лише тоді, коли швидкість клубочкової фільтрації нижча 30 мл/хв. При легкому та помірному порушенні функції нирок (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв) середнє значення АUC збільшилося тільки на 13 %, тоді як при тяжкому порушенні нирок (кліренс креатиніну 5-30 мл/хв) спостерігалось збільшення середнього значення АUC в 4,5 разів. Лізиноприл може бути виведений за допомогою діалізу.

Протягом 4 годин гемодіалізу концентрації лізиноприлу у плазмі знижувалися в середньому на 60 % із діалітичним кліренсом 40-55 мл/хв. Серцева недостатність. Пацієнти з серцевою недостатністю мають більшу експозицію лізиноприлу порівняно зі здоровими добровольцями (збільшення значення АUC в середньому становить 125 %), але, ґрунтуючись на кількості лізиноприлу, визначеному в сечі, наявне зменшення абсорбції становить приблизно 16 % порівняно зі здоровими добровольцями. Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку концентрації лізиноприлу у плазмі крові та значення площі під кривою «концентрація в плазмі – час» вищі (збільшення становить приблизно 60 %) порівняно з пацієнтами молодшого віку.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: Ліпріл у дозуванні 5 мг в 1 таблетці – таблетка білого кольору, круглої форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями і риском. Ліпріл у дозуванні 10 мг в 1 таблетці – таблетки кремового кольору, плоскоциліндричної форми зі скошеними краями і риском. На поверхні таблеток допускається мармуровість і вкращення. Ліпріл у дозуванні 20 мг в 1 таблетці – таблетки рожевого кольору, плоскоциліндричної форми зі скошеними краями і риском. На поверхні таблеток допускається мармуровість і вкращення.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в паці; по 60 таблеток у контейнері, по 1 контейнеру в паці; по 90 таблеток у контейнері, по 1 контейнеру в паці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівецький хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезаходження. Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

Дата останнього перегляду. 28.05.14.