

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ЛІПРИЛ (LIPRIL)

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 (Е 421), кальцію гідрофосфату дигідрат, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат; для дозування 10 мг – заліза оксид жовтий (Е 172);

для дозування 20 мг – заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального 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.

Протипоказання.

- ☐ 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 високопропускних мембран з поліакрилнітрилнатрій-2-метилалілсульфонату (наприклад AN 69) при діалізі;
- ☐ застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²);
- ☐ вагітні або жінки, які планують завагітніти (див «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Спосіб застосування та дози.

Препарат слід приймати 1 раз на добу зранку, бажано в один і той самий час, запиваючи достатньою кількістю води. Ліприл можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Дозу та курс лікування встановлює лікар індивідуально залежно від тяжкості захворювання, стану функції нирок та супутньої терапії.

При необхідності застосування дози 2,5 мг слід призначати лізіноприл у відповідному дозуванні та лікарській формі.

Есенціальна гіпертензія.

Лізіноприл 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 жкій 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 Ліприлу. При неможливості відміни діуретиків початкова доза Ліприлу 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)

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.

Дозу можна підвищувати не більше ніж до 40 мг на добу під контролем артеріального тиску.

Серцева недостатність.

Пацієнтам із симптоматичною серцевою недостатністю лізіноприл 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 отримував інтенсивну терапію діуретиками), вищезазначені стани перед початком лікування необхідно компенсувати. Лікування лізіноприлом 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. Лізіноприл сумісний з нітрогліцерином, введеним внутрішньовенно або трансдермально.

Терапію лізіноприлом 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 систолічним 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 Ліприлу має бути скоригована відповідно до кліренсу креатиніну пацієнта (див. табл. 1).

Підтримуюча доза становить 10 мг 1 раз на добу. При виникненні артеріальної гіпотензії (сistolічний артеріальний тиск нижче або дорівнює 100 мм рт.ст.) підтримуючу дозу 5 мг тимчасово знизити до 2,5 мг.

При виникненні пролонгованої артеріальної гіпотензії (сistolічний 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 лізіноприлу 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, ригідності 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 рівноваги, дезорієнтація, шум у вухах, зниження гостроти зору, симптоми депресії, синкопе, галюцинації.

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, диспное, бронхоспазм, глосит, синусит, алергічний альвеоліт/еозинофільна 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, пемфігус, 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, фоточутливість або інші дерматологічні прояви.

З боку сечовидільної системи: дисфункція нирок, уремія, гостра ниркова недостатність, олігурія/анурія.

З боку ендокринної системи: неадекватна секреція антидіуретичного гормону.

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

Метаболічні порушення: гіпоглікемія.

Загальні порушення та порушення умов введення: втомлюваність, астенія.

Результати лабораторних тестів: підвищення рівня сечовини в крові, креатиніну та печінкових ензимів у сироватці крові, гіперкаліємія, підвищення рівня білірубину 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 інфузія 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. Лізіноприл 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.

Препарати інгібіторів АПФ протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти.

При встановленні вагітності під час лікування цим препаратом застосування його слід негайно припинити та за необхідності замінити іншими лікарськими засобами, дозволеними до застосування у вагітних. 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 лізіноприлу у період годування груддю відсутня, прийом препарату протипоказаний жінкам, які годують груддю.

Діти.

Ефективність та безпека застосування лізіноприлу 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 лізіноприл, гіпотензія частіше розвивається внаслідок гіповолемії при терапії діуретиками, обмеженні вживання солі в їжі, діалізі, поносі або блюванні, або при тяжких формах ренінзалежної 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 спостерігається 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. Транзиторна 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 лізіноприлу.

Артеріальна гіпотензія при гострому інфаркті міокарда.

У пацієнтів з гострим інфарктом міокарда лікування лізіноприлом не можна розпочинати, якщо існує

ризик подальших серйозних гемодинамічних порушень після терапії вазодилататорами. Це стосується пацієнтів із систолічним тиском 100 мм рт.ст. або нижче, або пацієнтів, які перебувають у стані кардіогенного шоку. Якщо систолічний тиск 20 мм рт.ст. або нижче, то протягом перших трьох днів після інфаркту слід зменшити дозу препарату. Якщо систолічний 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 (систолічний 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.

Оборотне підвищення рівнів 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 існуючим 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 розвинути 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 вжити 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. Таких реакцій можна уникнути за допомогою тимчасової відміни терапії інгібіторами АПФ перед кожним аферезом.

Анафілактоїдні реакції при десенсибілізуючій терапії.

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, під час проведення десенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих (наприклад бджолина отрута), розвивалися анафілактоїдні реакції. Якщо такі пацієнти утримувалися від прийому інгібіторів АПФ на час десенсибілізації, реакцій не спостерігалось, проте випадкове введення інгібіторів АПФ провокувало 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.

Хірургічні втручання/анестезія.

Під час значних хірургічних втручань або при анестезії із застосуванням препаратів, які спричиняють артеріальну гіпотензію, лізиноприл може повторно блокувати утворення ангіотензину II внаслідок компенсаторного вивільнення реніну. Якщо при цьому розвивається артеріальна гіпотензія, 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 перший 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 лізіноприлу.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ (в т.ч. лізіноприлу), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) або аліскірену збільшує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (в т.ч. гострої ниркової недостатності). Тому такі комбінації не рекомендуються.

Якщо подвійна блокада РААС вважається абсолютно необхідною, це має відбуватися тільки під ретельним наглядом фахівців та при частому моніторингу функції нирок, електролітів крові (особливо калію), артеріального тиску.

Інгібітори АПФ та БРА не слід застосовувати одночасно у пацієнтів з діабетичною нефропатією.

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 Ліприлу з:

– *діуретиками* відзначається сумація антигіпертензивного ефекту. У пацієнтів, які вже приймають діуретики, особливо у тих, кому діуретики були призначені нещодавно, застосування лізіноприлу іноді може спричинити надмірне зниження артеріального тиску. Ризик симптоматичної артеріальної гіпотензії можна зменшити, якщо відмінити діуретик перед початком лікування лізіноприлом;

– *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 солезамінників.

Застосування добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або калійвмісних солезамінників може призводити до значного підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок. Під час застосування лізіноприлу на тлі калійвивідних 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 лізіноприл одночасно з літієм не рекомендується, але якщо таке поєднання необхідне, слід проводити ретельний контроль рівня літію у сироватці крові;

– *іншими антигіпертензивними препаратами* може спостерігатися посилення гіпотензивного ефекту. Одночасне застосування *нітрогліцерину* та *інших органічних нітратів* або *вазодилаторів* може посилити гіпотензивний ефект лізіноприлу.

Поєднання лізіноприлу з *аліскірен-вмісними препаратами* слід уникати.

Подвійна блокада РААС при комбінованому застосуванні *інгібіторів АПФ (в т.ч. лізіноприлу), БРА* або *аліскірену* пов'язана з більш високою частотою побічних ефектів, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія, зниження ниркової функції (в т.ч. гострої ниркової недостатності) в порівнянні з застосуванням одного РААС-блокуючого препарату (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»);

– *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;

- *трициклічними антидепресантами, анестетиками та антипсихотичними засобами* може посилити артеріальну гіпотензію;
- *симптоміметиками* може знижуватися гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ;
- *гіпоглікемічними препаратами (інсуліни, пероральні гіпоглікемічні засоби)* можливе посилення ефекту зниження глюкози у крові з ризиком розвитку гіпоглікемії. Вірогідність появи таких явищ особливо висока впродовж перших тижнів одночасного лікування, а також при порушенні функції нирок;
- *препаратами золота*: нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи припливи, нудоту, запаморочення, артеріальну гіпотензію, яка може бути дуже тяжкою) після ін'єкції золота (наприклад натрію ауротіомалату) 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 Ліприл 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 Ліприлу;
- *алдеслейкіном* посилення гіпотензивного ефекту Ліприлу;
- *цитостатиками, імунодепресантами, прокаїнамідом* підвищується ризик розвитку лейкопенії.

Лізиноприл можна призначати одночасно з *ацетилсаліциловою кислотою* (у дозах, що застосовуються у кардіології) *тромболітиками, β-адреноблокаторами та/або нітратами*.

Алкоголь потенціює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лізиноприл є інгібітором пептидилдипептидази. Лізиноприл інгібує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), який є каталізатором перетворення ангіотензину Іу вазоконстрикторний пептид, ангіотензин ІІ. Також ангіотензин ІІ стимулює секрецію альдостерону у корі надниркових залоз.

Пригнічення АПФ призводить до зменшення концентрації ангіотензину ІІ у плазмі крові, що призводить до зниження активності вазопресорів та секреції альдостерону, а також може призвести до зростання концентрації калію у сироватці крові.

Оскільки механізм дії при гіпертензії здійснюється за допомогою пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, лізиноприл чинить гіпотензивну дію навіть у гіпертензивних пацієнтів з низьким рівнем реніну. АПФ ідентичний кіназі ІІ, ензиму, який розщеплює брадикінін. Роль підвищеного рівня брадикініну (що має виражені вазодилатуючі 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, крім 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 сечею у незміненому вигляді. При багаторазовому прийомі ефективний кумулятивний напівперіод 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 AUC збільшилося тільки на 13 %, тоді як при тяжкому порушенні нирок (кліренс креатиніну 5-30 мл/хв) спостерігалось збільшення середнього значення AUC в 4,5 рази.

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 AUC 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 – таблетки білого кольору, круглої форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями і рискою.

Ліпріл у дозуванні 10 мг в 1 таблетці – таблетки кремового кольору, плоскоциліндричної форми зі скошеними краями і рискою. На поверхні таблеток допускається мармуровість і вкраплення.

Ліпріл у дозуванні 20 мг в 1 таблетці – таблетки рожевого кольору, плоскоциліндричної форми зі скошеними краями і рискою. На поверхні таблеток допускається мармуровість і вкраплення.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

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

Місцезнаходження.

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