

## **Склад**

*діюча речовина:* лізиноприл;

1 таблетка містить лізиноприлу (у перерахуванні на 100 % безводний лізиноприл) – 20 мг, що відповідає лізиноприлу дигідрату – 21,78 мг;

*допоміжні речовини:* маніт (E 421), кальцію гідрофосфату дигідрат, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат; заліза оксид червоний (E 172).

## **Лікарська форма**

Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

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

## **Фармакотерапевтична група**

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Лізиноприл. Код АТХ C09A A03.

## **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 зниження концентрації ангіотензину II 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 II, 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 у плазмі – час» вищі (збільшення становить приблизно 60 %) порівняно з пацієнтами молодшого віку.

## **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;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі після застосування інгібіторів АПФ;
- ідіопатичний або спадковий ангіоневротичний набряк;
- двобічний стеноз ниркової артерії або стеноз артерії єдиної нирки;

- стан після трансплантації нирки;
- мітральний або аортальний стеноз, гіпертрофічна кардіоміопатія з вираженими гемодинамічними порушеннями;
- гострий інфаркт міокарда з нестабільною гемодинамікою;
- кардіогенний шок;
- застосування високопропускних мембран з поліакрилнітрилнатрій-2-метилалілсульфонату (наприклад AN 69) при діалізі;
- застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>)
- рівень креатиніну в сироватці крові > 220 мкмоль/л;
- первинний гіперальдостеронізм;
- вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

*Інші антигіпертензивні препарати:* може посилюватися гіпотензивна дія лізиноприлу. Застосування з нітрогліцерином та іншими органічними нітратами або вазодилататорами може ще більше знизити артеріальний тиск. Гангліоблокатори або блокатори адренергічних нейронів можуть бути застосовані в комбінації з лізиноприлом тільки під суворим контролем.

Поєднання лізиноприлу з аліскіренвмісними препаратами слід уникати.

Подвійна блокада РААС за допомогою комбінованого застосування інгібіторів АПФ (у т.ч. лізиноприлу), 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) порівняно із застосуванням одного РААС-блокуючого препарату (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

*Діуретики:* відзначається сумація 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 гіпотензії можна мінімізувати, якщо припинити прийом діуретика перед початком лікування лізиноприлом.

Калійзберігаючі діуретики, калієвмісні харчові добавки або калієвмісні замінники харчової солі: хоча при клінічних дослідженнях інгібіторів АПФ рівень калію у сироватці крові зазвичай залишався у межах норми, у деяких пацієнтів розвивалася гіперкаліємія.

Ризик гіперкаліємії пов'язують з такими чинниками як ниркова недостатність, цукровий діабет, одночасний прийом калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактон, тріамтерен, амілорид), калієвмісних харчових добавок або солезамінників.

Застосування калієвмісних харчових добавок, калійзберігаючих діуретиків або калієвмісних солезамінників може призводити до значного підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Під час застосування лізиноприлу на тлі калійвивідних діуретиків гіпокаліємія, спровокована їх прийомом, може бути послаблена.

*Циклоспорин, гепарин, триметоприм/ко-тримоксазол, ловастатин:* підвищується ризик розвитку гіперкаліємії при комбінації з інгібіторами АПФ.

*Препарати літію:* при застосуванні з інгібіторами АПФ оборотно підвищується концентрація літію в сироватці крові та його токсичні ефекти. Супутнє застосування тіазидних діуретиків може збільшити ризик літєвої інтоксикації та посилити, 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.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи ацетилсаліцилову кислоту у дозі  $\geq 3$  г на добу, селективні інгібітори ЦОГ-2 та неселективні НПЗП: знижується гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ. Супутній прийом НПЗП та інгібіторів АПФ може призвести до порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, особливо у пацієнтів літнього віку, у пацієнтів зі зневодненням (в т.ч. на фоні терапії діуретиками), спричиняє адитивний ефект на підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок. Зазвичай ці ефекти оборотні. Слід з обережністю застосовувати таку комбінацію, особливо при порушенні функції нирок, періодично контролюючи їх функцію.

*Препарати золота:* нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, в т.ч. припливи, нудоту, запаморочення, артеріальну гіпотензію, що може бути дуже тяжкою) після ін'єкції золота (наприклад, натрію ауротіомалату) відзначалися частіше у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ.

*Трициклічні антидепресанти, антипсихотичні засоби та анестетики:* можливе посилення артеріальної гіпотензії.

*Симптоміметики:* може знижуватися гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

*Гіпоглікемічні препарати (інсуліни, пероральні гіпоглікемічні засоби):* можливе посилення ефекту зниження глюкози у крові з ризиком розвитку гіпоглікемії. Імовірність такого ефекту особливо висока впродовж перших тижнів комбінованого лікування, а також при порушенні функції нирок.

*Естрогени, кортикостероїди:* можливе зменшення антигіпертензивної дії інгібіторів АПФ внаслідок затримки рідини в організмі.

*Алдеслейкін:* посилення гіпотензивного ефекту інгібіторів АПФ.

*Засоби, що пригнічують функцію кісткового мозку:* підвищується ризик розвитку нейтропенії та/або агранулоцитозу.

*Цитостатики, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід:* при одночасному застосуванні з лізиноприлом можливий розвиток лейкопенії.

*Алопуринол:* підвищується ризик лейкопенії та реакцій гіперчутливості, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок.

*Тканинні активатори плазміногену, такі імунодепресанти як mTOR-інгібітори (наприклад, темсиролімус, сиролімус, еверолімус):* можливе підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку.

*Антацидні засоби:* може знижуватися біодоступність лізиноприлу, тому Ліприл слід приймати за 1-2 години до або через 1-2 години після прийому антацидного препарату.

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

Алкоголь потенціює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

## **Особливості застосування**

### Симптоматична артеріальна гіпотензія

Симптоматична артеріальна гіпотензія зрідка спостерігається у пацієнтів з неускладненою гіпертонічною хворобою. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які приймають лізиноприл, гіпотензія частіше розвивається у випадку гіповолемії, наприклад, при терапії діуретиками, при обмеженні солі в їжі, діалізі, діареї або блюванні, або при тяжких формах ренінзалежної гіпертензії. У пацієнтів із серцевою недостатністю з/без асоційованої ниркової недостатності спостерігалися випадки симптоматичної гіпотензії. Вона частіше спостерігалася у пацієнтів з більш тяжким ступенем серцевої недостатності, які

змушені були приймати високі дози петльових діуретиків, мали гіпонатріємію або функціональну ниркову недостатність.

Пацієнтам з підвищеним ризиком симптоматичної гіпотензії початок терапії та корекцію дози слід проводити під ретельним медичним наглядом. Подібний контроль необхідний і для пацієнтів з ішемічною хворобою серця або захворюваннями судин мозку, в яких надмірне 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 фізіологічного розчину натрію хлориду. Транзиторна артеріальна гіпотензія при прийомі препарату не є протипоказанням для подальшого його застосування після нормалізації артеріального тиску та відновлення ОЦК.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю і нормальним або зниженим артеріальним тиском препарат може додатково знизити системний артеріальний тиск. Цей ефект – очікуваний і зазвичай не є причиною для припинення лікування. Якщо гіпотензія стає симптоматичною, може бути необхідним зменшення дози або припинення застосування лізиноприлу.

#### Артеріальна гіпотензія при гострому інфаркті міокарда

Пацієнтам з гострим інфарктом міокарда лікування лізиноприлом 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 120 мм рт.ст. або нижче, то впродовж перших 3 днів після інфаркту дозу препарату слід зменшити. Якщо систолічний тиск 100 мм рт.ст. або нижче, то підтримуючу дозу препарату слід знизити до 5 мг або тимчасово до 2,5 мг. Якщо артеріальна гіпотензія зберігається (сistolічний тиск менше 90 мм рт.ст. понад 1 годину) застосування лізиноприлу слід відмінити.

Стеноз аортального та/або мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія.

Як і інші інгібітори АПФ, лізиноприл не рекомендується 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 коригувати відповідно до рівня кліренсу креатиніну (див. табл. 1), а надалі – відповідно до рівня артеріального тиску. Таким пацієнтам

необхідно періодично контролювати рівень калію і креатиніну в сироватці крові.

У пацієнтів із серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія, зумовлена застосуванням інгібіторів АПФ, може призвести до подальшого зниження функції нирок із можливим наступним розвитком оборотної (після відміни препарату) гострої ниркової недостатності.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без явних ознак реноваскулярних захворювань може спостерігатися незначне тимчасове підвищення рівня сечовини і креатиніну в сироватці крові, особливо якщо лізіноприл застосовувати одночасно з діуретиками. Це більш імовірно у пацієнтів із уже існуючим порушенням функції нирок. Такий стан може потребувати зменшення дози та/або припинення застосування діуретика та/або лізіноприлу.

При гострому інфаркті міокарда лікування лізіноприлом не показане пацієнтам з ознаками дисфункції нирок (концентрація креатиніну (КК) перевищує 177 мкмоль/л та/або протеїнурія перевищує 500 мг/добу). Якщо дисфункція нирок розвивається під час терапії лізіноприлом (КК перевищує 265 мкмоль/л або цей показник вдвічі перевищує такий до лікування), лікарю слід розглянути питання про відміну препарату.

#### Пацієнти після трансплантації нирки

Досвіду застосування препарату для лікування пацієнтів із нещодавно пересаженою ниркою немає, тому препарат не слід застосовувати для цієї групи пацієнтів.

#### 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 лізіноприл. Ангіоневротичний набряк може розвинути у будь-який час впродовж лікування. У такому випадку застосування лізіноприлу 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, може виникнути обструкція дихальних шляхів, особливо у пацієнтів,



які раніше перенесли хірургічне втручання на органах дихання. У таких випадках слід негайно 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 високопропускних мембран (наприклад, AN 69) і супутнім лікуванням інгібіторами АПФ, існує ризик розвитку анафілактоїдних реакцій. Цим пацієнтам рекомендується застосовувати інший тип мембран для діалізу або інший клас антигіпертензивних препаратів.

#### Анафілактоїдні реакції при аферезі ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ)

Рідко у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, при аферезі ЛПНЩ з декстрансульфатом можуть виникати небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасового призупинення терапії інгібіторами АПФ перед кожним аферезом.

#### Анафілактоїдні реакції при десенсибілізуючій терапії

У пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, під час десенсибілізуючої терапії алергенами (наприклад, отрутою перетинчастокрилих), розвивалися тривалі анафілактоїдні реакції. При утриманні від прийому інгібіторів АПФ на час десенсибілізації таких реакцій можна уникнути, проте випадкове повторне введення інгібіторів АПФ провокувало розвиток анафілактоїдних реакцій.

#### Порушення функції печінки

Дуже рідко застосування інгібіторів АПФ було пов'язано з синдромом, що розпочинається з холестатичної жовтяниці або гепатиту і прогресує до фулмінантного 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 у сироватці крові, препарат слід відмінити та залишити пацієнта під наглядом лікаря до зникнення симптомів.

#### Нейтропенія/агранулоцитоз

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, були зареєстровані випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. При нормальній функції нирок і при відсутності будь-яких інших ускладнюючих факторів нейтропенія розвивається рідко. Нейтропенія і агранулоцитоз є оборотними після припинення прийому інгібіторів АПФ.

Лізиноприл слід застосовувати особливо обережно пацієнтам із дифузними захворюваннями сполучної тканини, при лікуванні імунодепресантами, алопуринолом або прокаїнамідом, а також при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо за наявності вже існуючого порушення функції нирок.

У деяких з цих пацієнтів розвивалися тяжкі інфекції, які іноді не реагували на інтенсивну терапію антибіотиками. При застосуванні лізиноприлу таким пацієнтам рекомендується проводити періодичний контроль кількості лейкоцитів, а також пацієнтів слід попередити про необхідність інформування лікаря про будь-які ознаки інфекції.

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

Одночасне застосування інгібіторів АПФ (у т.ч. лізиноприлу), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) або аліскірену збільшує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (у т.ч. гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ з БРА або аліскіреном не рекомендується.

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

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

### Етнічні особливості

У представників негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, частіше виникали ангіоневротичні набряки порівняно з пацієнтами інших рас. Як і у випадку інших інгібіторів АПФ, антигіпертензивна дія лізиноприлу менше виражена у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас, можливо, внаслідок більшої поширеності осіб з низьким рівнем реніну у крові серед пацієнтів негроїдної раси з артеріальною гіпертензією.

### Кашель

При лікуванні інгібіторами АПФ може з'явитися непродуктивний персистуючий кашель, який зникає після відміни препарату. Кашель, спричинений інгібіторами АПФ, слід 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 блокувати утворення ангіотензину II внаслідок компенсаторного вивільнення реніну. У випадку розвитку артеріальної гіпотензії, яку можливо пояснити цим механізмом, її слід коригувати шляхом збільшення ОЦК.

### 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, цукровий діабет, одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактон, тріамтерен або амілорид), калієвмісних харчових добавок або замінників солі з калієм, або інших препаратів, що спричиняють підвищення концентрації калію у сироватці крові (наприклад гепарин, комбінація триметоприм/сульфаметоксазол, також відома як ко-тримоксазол). Якщо прийом зазначених вище препаратів на тлі лікування інгібіторами АПФ визнається необхідним, рекомендується регулярний контроль рівня калію в сироватці крові та функції нирок.

Моніторинг рівня електролітів крові має особливо важливе значення для пацієнтів, які отримують калійзберігаючі діуретики та іАПФ або БРА з приводу серцевої недостатності. Також у таких випадках слід застосовувати найнижчі ефективні дози калійзберігаючих діуретиків та іАПФ/БРА. У випадку гіперкаліємії слід розглянути питання про призупинення або припинення лікування.

### Цукровий діабет

Пацієнтам, які приймають пероральні антидіабетичні препарати або інсулін, необхідно здійснювати ретельний глікемічний контроль, особливо впродовж першого місяця лікування інгібіторами АПФ.

### Первинний гіперальдостеронізм

У пацієнтів, які страждають на первинний альдостеронізм, інгібітори АПФ неефективні, тому препарат не слід застосовувати для цієї групи пацієнтів.

### Літій

Зазвичай не рекомендується одночасне застосування літію та лізіноприлу.

### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

Під час лікування препаратом можуть виникнути побічні реакції з боку нервової системи (запаморочення, сплутаність свідомості, сонливість), особливо на початку лікування, тому при застосуванні препарату слід утриматися від керування автотранспортом або іншими механізмами до встановлення індивідуальної реакції на препарат.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю**

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

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенності при застосуванні інгібіторів АПФ у I триместрі вагітності неоднозначні; однак невеликого збільшення ризику виключити не можна. Дані щодо впливу терапії інгібіторами АПФ у II та III триместрах свідчать про фетотоксичність (пригнічення функції нирок, олігогідрамніоз, гіпоплазія кісток черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

При плануванні вагітності слід обрати альтернативне антигіпертензивне лікування препаратом зі встановленим профілем безпеки для застосування в період вагітності.

При встановленні вагітності під час лікування інгібіторами АПФ застосування його слід негайно припинити та за необхідності замінити іншими лікарськими засобами, дозволеними для застосування вагітним. У цьому випадку рекомендується ультразвуковий контроль функції нирок і черепа плода.

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. Слід обрати альтернативне антигіпертензивне лікування з більш вивченим профілем безпеки застосування в період годування груддю, особливо при годуванні новонародженої або недоношеної дитини.

### **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.

### 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 отримують 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 слід встановлювати залежно від значення кліренсу креатиніну (див. табл. 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 слід встановлювати 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 лізиноприл можна застосовувати як доповнення до терапії діуретиками, препаратами наперстянки або  $\beta$ -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 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  $\beta$ -адреноблокаторами. Лізиноприл сумісний з нітрогліцерином, 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 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 лізиноприлу пацієнтам літнього віку зі зниженою функцією нирок необхідно керуватися даними табл. 1. Після цього дозу необхідно змінювати відповідно до показників артеріального тиску.

#### **Діти**

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

## **Передозування**

*Симптоми:* артеріальна гіпотензія, циркуляторний шок, порушення водно-електролітного балансу, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, пальпітація, брадикардія, запаморочення, неспокій та кашель.

*Лікування:* симптоматичне, рекомендовано внутрішньовенне введення фізіологічного розчину. При артеріальній гіпотензії слід покласти пацієнта на ліжку (ноги необхідно підняти). Можлива інфузія ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів. Якщо прийом препарату був здійснений нещодавно, то для його виведення рекомендується стимуляція блювання, промивання шлунка, прийом ентеросорбентів та сульфату натрію. Лізиноприл може бути виведений з організму за допомогою гемодіалізу, при цьому слід уникати застосування поліакрилонітрильних металосульфонатних високопоточних мембран (наприклад, AN 69).

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 (0,3-0,5 мл розчину адреналіну (1:1000) трансдермально), глюкокортикостероїдів, антигістамінних препаратів, забезпечення прохідності дихальних шляхів шляхом інтубації або ларинготомії).

## **Побічні реакції**

*Система крові та лімфатична система:* зниження рівня гемоглобіну і гематокриту, пригнічення кісткового мозку, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання.

*Нервова система:* 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.

*Серцево-судинна система:* артеріальна гіпотензія (особливо після прийому першої дози препарату пацієнтами з дефіцитом натрію, дегідратацією, серцевою недостатністю), ортостатичні ефекти (включаючи гіпотензію), інфаркт міокарда



або цереброваскулярний інсульт, можливо, вторинний через надмірну артеріальну гіпотензію у пацієнтів групи високого ризику; пальпітація, тахікардія, феномен Рейно. При застосуванні лізиноприлу пацієнтами із гострим інфарктом міокарда можливі, особливо у перші 24 години, АВ-блокада II-III ступенів, тяжка артеріальна гіпотензія та/або порушення функції нирок, у поодиноких випадках – кардіогенний шок.

*Кістково-м'язова система:* були зареєстровані м'язові спазми.

*Дихальна система, органи грудної клітки та середостіння:* кашель, риніт, бронхіт, диспное, бронхоспазм, синусит, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія. Були зареєстровані інфекції верхніх дихальних шляхів.

*Травний тракт та гепатобіліарна система:* діарея, запор, блювання, нудота, біль у животі, диспепсія, сухість у роті, глосит, зменшення апетиту, панкреатит, інтестинальна ангіоедема, гепатоцелюлярний або холестатичний гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність.

*Шкіра і підшкірні тканини:* висипання, свербіж, кропив'янка, алопеція, псоріаз, реакції гіперчутливості/ангіоневротичний набряк: ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосових зв'язок та/або гортані, гіпергідроз, пемфігус, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, псевдолімфома шкіри.

*Повідомлялося про комплексну реакцію, що включає один або кілька симптомів:* гарячка, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивний тест на антинуклеарні антитіла, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія та лейкоцитоз, висипання, реакції фотосенсибілізації або інші дерматологічні прояви.

*Сечовидільна система:* дисфункція нирок, уремія, гостра ниркова недостатність, олігурія/анурія.

*Ендокринна система:* неадекватна секреція антидіуретичного гормону.

*Репродуктивна система та молочні залози:* імпотенція, гінекомастія.

*Метаболічні порушення:* гіпоглікемія, подагра.

*Загальні порушення та порушення у місці введення:* підвищена втомлюваність, астенія.

*Результати лабораторних тестів:* підвищення рівнів сечовини, креатиніну, білірубіну та печінкових ензимів у сироватці крові, гіперкаліємія, гіпонатріємія, протеїнурія.

**Термін придатності**

3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

**Умови зберігання**

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка**

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в пачці.

**Категорія відпуску**

За рецептом.

**Виробник**

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

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

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

**Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).