

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

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.

Основні фізико-хімічні властивості:

Ліприл у дозуванні 5 мг в 1 таблетці – таблетки білого кольору, круглої форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями і рискою.

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

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 С09А А03.

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 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.

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;
- 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 м²);
- 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 *вазодилаторами* 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 *аліскірен*вмісними 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 ≥ 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.

Симпатоміметики: 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 Ліпріл 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*, *β-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 (систолічний 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 лізиноприл 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 лізиноприлу.

При гострому інфаркті міокарда лікування лізиноприлом 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 лізиноприлом (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 пересадженою 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 лізиноприл. Ангіоневротичний набряк може розвинути у будь-який час впродовж лікування. 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, 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 фульмінантного 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 лізіноприлу 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. лізіноприлу), 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 лізіноприлу 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, лізіноприл 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 лізіноприлу, 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.

Ліміт.

Зазвичай не рекомендується одночасне застосування літію та лізиноприлу.

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 лізиноприлу 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.

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.

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).

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 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 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 (систолічний 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.

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 ліжко (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; 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».

Товариство з обмеженою відповідальністю «АГРОФАРМ».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Україна, 08200, Київська обл., м. Ірпінь, вул. Центральна, 113-А.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ЛИПРИЛ
(LIPRIL)

Состав:

действующее вещество: лизиноприл;

1 таблетка содержит лизиноприла (в пересчете на 100 % безводный лизиноприл) – 5,0 мг, что соответствует лизиноприлу дигидрату – 5,44 мг; 10 мг, что соответствует лизиноприлу дигидрату – 10,89 мг; 20 мг, что соответствует лизиноприлу дигидрату – 21,78 мг;

вспомогательные вещества: маннит (Е 421), кальция гидрофосфата дигидрат, крахмал

кукурузный, магния стеарат; для дозировки 10 мг – железа оксид желтый (Е 172); для дозировки 20 мг – железа оксид красный (Е 172).

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

Липрил в дозировке 5 мг в 1 таблетке – таблетки белого цвета, круглой формы с плоской поверхностью со скошенными краями и риской.

Липрил в дозировке 10 мг в 1 таблетке – таблетки кремового цвета, плоскоцилиндрической формы со скошенными краями и риской. На поверхности таблеток допускается мраморность и вкрапления.

Липрил в дозировке 20 мг в 1 таблетке – таблетки розового цвета, плоскоцилиндрической формы со скошенными краями и риской. На поверхности таблеток допускается мраморность и вкрапления.

Фармакотерапевтическая группа. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Лизиноприл. Код АТХ C09A A03.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Лизиноприл является ингибитором пептидилдипептидазы. Лизиноприл ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который является катализатором преобразования ангиотензина I в вазоконстрикторный пептид, ангиотензин II. Также ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона в коре надпочечников. Угнетение АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что приводит к снижению активности вазопрессоров и секреции альдостерона, а также может привести к увеличению концентрации калия в сыворотке крови.

Поскольку механизм действия при гипертензии осуществляется с помощью угнетения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, лизиноприл оказывает гипотензивное действие даже у гипертензивных пациентов с низким уровнем ренина. АПФ идентичный киназе II, энзиму, который расщепляет брадикинин. Роль повышенного уровня брадикинина (который имеет выраженные вазодилатирующие свойства) в ходе лечения лизиноприлом полностью не выяснена и требует последующего изучения.

Фармакокинетика.

Лизиноприл – это перорально активный ингибитор АПФ, который не содержит сульфгидрила.

Абсорбция

После перорального приема лизиноприла максимальная его концентрация в сыворотке крови достигается в течение 7 часов. У пациентов с острым инфарктом миокарда наблюдается тенденция к незначительному увеличению времени, необходимого для достижения максимальной концентрации в сыворотке крови. Среднее значение абсорбции лизиноприла составляет приблизительно 25 % и варьирует у отдельных пациентов в зависимости от величины принятой дозы (5-80 мг) в диапазоне от 6 до 60 %. Эти данные базируются на количестве препарата, определенного в моче. У пациентов с сердечной недостаточностью абсолютная биодоступность снижается приблизительно на 16 %. Наличие еды в желудочно-кишечном тракте не влияет на абсорбцию лизиноприла.

Распределение

Лизиноприл не связывается с другими белками сыворотки крови, кроме АПФ, который циркулирует в крови. Исследования на крысах указывают на то, что лизиноприл плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Выведение

Лизиноприл не метаболизируется и полностью выводится с мочой в неизмененном виде. При многократном приеме эффективный кумулятивный полупериод лизиноприла составляет 12,6 часа. Клиренс лизиноприла у здоровых добровольцев составляет приблизительно 50 мл/мин. Снижение концентрации в сыворотке крови имеет пролонгированную терминальную фазу, которая не влияет на аккумуляцию препарата. Эта заключительная фаза, вероятно, свидетельствует об интенсивном связывании с АПФ и не пропорциональна дозе.

Фармакокинетика у особых групп пациентов.

Нарушение функции печени

Нарушение функции печени у пациентов с циррозом приводит к уменьшению абсорбции лизиноприла (приблизительно на 30 %), а также к увеличению экспозиции (приблизительно на 50 %) по сравнению со здоровыми добровольцами в результате снижения клиренса.

Нарушение функции почек

Нарушение функции почек снижает элиминацию лизиноприла, который выводится почками, но такое снижение является клинически важным лишь тогда, когда скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин. При легком и умеренном нарушении функции почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) среднее значение AUC увеличилось только на 13 %, тогда как при тяжелом нарушении почек (клиренс креатинина 5-30 мл/мин) наблюдалось увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза.

Лизиноприл может быть выведен с помощью диализа. В течение 4 часов гемодиализа концентрации лизиноприла в плазме снижались в среднем на 60 % с диализным клиренсом 40-55 мл/мин.

Сердечная недостаточность

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют большую экспозицию лизиноприла по сравнению со здоровыми добровольцами (увеличение значения AUC в среднем составляет 125 %), но, основываясь на количестве лизиноприла, определенному в моче, имеющееся

уменьшение абсорбции составляет приблизительно 16 % по сравнению со здоровыми добровольцами.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста концентрации лизиноприла в плазме крови и значения площади под кривой «концентрация в плазме – время» выше (увеличение составляет приблизительно 60 %) по сравнению с пациентами младшего возраста.

Клинические характеристики.

Показания.

- Эссенциальная гипертензия;
- сердечная недостаточность (симптоматическое лечение);
- острый инфаркт миокарда (кратковременное лечение (6 недель) пациентов со стабильными показателями гемодинамики не позднее чем через 24 часа после острого инфаркта миокарда);
- лечение начальной нефропатии у пациентов с сахарным диабетом II типа с артериальной гипертензией.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к лизиноприлу, к другим компонентам препарата или к другим ингибиторам АПФ;
- ангионевротический отек в анамнезе после применения ингибиторов АПФ;
- идиопатический или наследственный ангионевротический отек;
- двусторонний стеноз почечной артерии или стеноз артерии единственной почки;
- состояние после трансплантации почки;
- митральный или аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия с выраженными гемодинамическими нарушениями;
- острый инфаркт миокарда с нестабильной гемодинамикой;
- кардиогенный шок;
- применение высокопропускных мембран из полиакрилнитрилнатрия-2-метилаллилсульфоната (например AN 69) при диализе;
- применение с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным

диабетом или с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²);

- уровень креатинина в сыворотке крови > 220 мкмоль/л;
- первичный гиперальдостеронизм;
- беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Другие антигипертензивные препараты: может усиливаться гипотензивное действие лизиноприла. Применение с *нитроглицерином* и *другими органическими нитратами* или *вазодилаторами* может еще больше снизить артериальное давление.

Ганглиоблокаторы или *блокаторы адренергических нейронов* могут быть применены в сочетании с лизиноприлом только под строгим контролем.

Сочетание лизиноприла с *алискиренсодержащими препаратами* следует избегать.

Двойная блокада РААС с помощью комбинированного применения *ингибиторов АПФ* (в т.ч. *лизиноприла*), *БРА* или *алискирена* связана с более высокой частотой побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия, снижение почечной функции (в т.ч. острой почечной недостаточности) по сравнению с применением одного РААС-блокирующего препарата (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Диуретики: отмечается суммация антигипертензивного эффекта. У пациентов, которые уже принимают диуретики, особенно у тех, кому диуретики были назначены недавно, применение лизиноприла иногда может вызвать чрезмерное снижение артериального давления. Риск симптоматической артериальной гипотензии можно минимизировать, если отменить диуретик перед началом лечения лизиноприлом.

Калийсберегающие диуретики, калийсодержащие пищевые добавки или калийсодержащие заменители пищевой соли: хотя при клинических исследованиях ингибиторов АПФ уровень калия в сыворотке крови обычно оставался в пределах нормы, у некоторых пациентов развивалась гиперкалиемия.

Риск гиперкалиемии связывают с такими факторами как почечная недостаточность, сахарный диабет, одновременный прием калийсберегающих диуретиков (например, *спиронолактон*, *триамтерен*, *амилорид*), калийсодержащих пищевых добавок или солезаменителей.

Применение калийсодержащих пищевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих солезаменителей может приводить к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Во время применения лизиноприла на фоне *калийвыводящих диуретиков*, гипокалиемия, спровоцированная их приемом, может быть ослаблена.

Циклоспорин, гепарин, триметоприм/ко-тримоксазол, ловастатин: повышается риск

развития гиперкалиемии при комбинации с ингибиторами АПФ.

Препараты лития: при применении с ингибиторами АПФ обратимо повышается концентрация лития в сыворотке крови и его токсические эффекты. Сопутствующее применение тиазидных диуретиков может увеличить риск литиевой интоксикации и усилить, если она уже вызвана одновременным приемом ингибиторов АПФ. Применять лизиноприл одновременно с литием не рекомендуется, но если такое сочетание необходимо, следует проводить тщательный контроль уровня лития в сыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥ 3 г в сутки, селективные ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП: снижается гипотензивный эффект ингибиторов АПФ. Сопутствующий прием НПВП и ингибиторов АПФ может привести к нарушению функции почек, включая острую почечную недостаточность, особенно у пациентов пожилого возраста, у пациентов с обезвоживанием (в т.ч. на фоне терапии диуретиками), вызывает аддитивный эффект на повышение уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже существующим нарушением функции почек. Обычно эти эффекты обратимы. Следует с осторожностью применять такую комбинацию, особенно при нарушении функции почек, периодически контролируя их функцию.

Препараты золота: нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации, в т.ч. приливы, тошнота, головокружение, артериальная гипотензия, которая может быть очень тяжелой) после инъекции золота (например, *натрия ауротиомалата*) отмечались чаще у пациентов, которые получали лечение ингибиторами АПФ.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства и анестетики: возможно усиление артериальной гипотензии.

Симпатомиметики: может снижаться гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Гипогликемические препараты (инсулины, пероральные гипогликемические средства): возможно усиление эффекта снижения глюкозы в крови с риском развития гипогликемии. Вероятность такого эффекта особенно высока в течение первых недель комбинированного лечения, а также при нарушении функции почек.

Эстрогены, кортикостероиды: возможно уменьшение антигипертензивного действия ингибиторов АПФ вследствие задержки жидкости в организме.

Алдеслейкин: усиление гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ.

Средства, угнетающие функцию костного мозга: повышается риск развития нейтропении и/или агранулоцитоза.

Цитостатики, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид: при одновременном применении с лизиноприлом возможно развитие лейкопении.

Аллопуринол: повышается риск лейкопении и реакций гиперчувствительности, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

Тканевые активаторы плазминогена, такие иммунодепрессанты как mTOR-ингибиторы (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус): возможно повышение риска развития ангионевротического отека.

Антацидные средства: может снижаться биодоступность лизиноприла, поэтому Липрил следует принимать за 1-2 часа до или через 1-2 часа после приема антацидного препарата.

Лизиноприл можно назначать одновременно с *ацетилсалициловой кислотой* (в дозах, применяемых в кардиологии), *тромболитиками*, *β-адреноблокаторами* и/или *нитратами*.

Алкоголь потенцирует гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Особенности применения.

Симптоматическая артериальная гипотензия.

Симптоматическая артериальная гипотензия изредка наблюдается у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью. У пациентов с артериальной гипертензией, принимающих лизиноприл, гипотензия чаще развивается в случае гиповолемии, например, при терапии диуретиками, при ограничении соли в еде, диализе, диарее или рвоте, или при тяжелых формах ренинзависимой гипертензии. У пациентов с сердечной недостаточностью с/без ассоциированной почечной недостаточности наблюдались случаи симптоматической гипотензии. Она чаще наблюдалась у пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточности, которые вынуждены были принимать высокие дозы петлевых диуретиков, имели гипонатриемию или функциональную почечную недостаточность.

Пациентам с повышенным риском симптоматической гипотензии начало терапии и коррекцию дозы следует проводить под тщательным медицинским наблюдением. Подобный контроль необходим и для пациентов с ишемической болезнью сердца или заболеваниями сосудов мозга, у которых чрезмерное снижение давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

В случае развития артериальной гипотензии пациента необходимо положить на спину и при необходимости сделать внутривенное вливание физиологического раствора натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия при приеме препарата не является противопоказанием для дальнейшего его применения после нормализации артериального давления и восстановления ОЦК.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или сниженным артериальным давлением препарат может дополнительно снизить системное артериальное давление. Этот эффект – ожидаемый и обычно не является причиной для прекращения лечения. Если гипотензия становится симптоматической, может быть необходимым уменьшение дозы или прекращение применения лизиноприла.

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда.

Пациентам с острым инфарктом миокарда лечение лизиноприлом нельзя начинать, если существует риск дальнейших серьезных гемодинамических нарушений после терапии вазодилататорами. Это касается пациентов с систолическим давлением 100 мм рт.ст. или ниже, или пациентов, которые находятся в состоянии кардиогенного шока. Если систолическое давление 120 мм рт.ст. или ниже, то на протяжении первых трех дней после инфаркта следует уменьшить дозу препарата. Если систолическое давление 100 мм рт.ст. или ниже, то поддерживающую дозу препарата следует снизить до 5 мг или временно до 2,5 мг. Если артериальная гипотензия сохраняется (систолическое давление менее 90 мм рт.ст. более 1 часа) применение лизиноприла следует отменить.

Стеноз аортального и/или митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия.

Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл не рекомендуется применять пациентам со стенозом митрального клапана и с обструкцией оттока с левого желудочка (например, при аортальном стенозе или гипертрофической кардиомиопатии).

Нарушение функции почек.

Пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 80 мл/мин) начальную дозу лизиноприла следует корректировать в соответствии с уровнем клиренса креатинина (см. табл. 1), а в дальнейшем – в соответствии с уровнем артериального давления. Таким пациентам необходимо периодически контролировать уровень калия и креатинина в сыворотке крови.

У пациентов с сердечной недостаточностью артериальная гипотензия, обусловленная применением ингибиторов АПФ, может привести к дальнейшему снижению функции почек с возможным последующим развитием обратимой (после отмены препарата) острой почечной недостаточности.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без явных признаков реноваскулярных заболеваний может наблюдаться незначительное временное повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно если лизиноприл применять одновременно с диуретиками. Это более вероятно у пациентов с уже существующим нарушением функции почек. Такое состояние может потребовать снижения дозы и/или прекращения применения диуретика и/или лизиноприла.

При остром инфаркте миокарда лечение лизиноприлом не показано пациентам с признаками дисфункции почек (концентрация креатинина (КК) превышает 177 мкмоль/л и/или протеинурия превышает 500 мг/сутки). Если дисфункция почек развивается во время терапии лизиноприлом (КК превышает 265 мкмоль/л или этот показатель вдвое превышает таковой до лечения), врачу следует рассмотреть вопрос об отмене препарата.

Пациенты после трансплантации почки.

Опыта применения препарата для лечения пациентов с недавно пересаженной почкой нет, поэтому препарат не следует применять для этой группы пациентов.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек.

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани в отдельных случаях наблюдался у пациентов, которые лечились ингибиторами АПФ, включая лизиноприл. Ангионевротический отек может развиваться в любое время в течение лечения. В таком случае применение лизиноприла следует немедленно прекратить, провести соответствующее лечение и наблюдать за пациентом до полного исчезновения симптомов.

Даже в случаях, когда отек ограничивается только языком и признаки нарушения дыхания отсутствуют, пациенты могут нуждаться в длительном наблюдении, поскольку лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточным.

Очень редко были зарегистрированы летальные случаи вследствие ангионевротического отека гортани или языка. Если отек распространяется на язык, голосовые связки или

гортань, может возникнуть обструкция дыхательных путей, особенно у пациентов, которые ранее перенесли хирургическое вмешательство на органах дыхания. В таких случаях следует немедленно принять меры неотложной терапии (введение адреналина (эпинефрина) и/или поддержание проходимости дыхательных путей). Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с терапией ингибиторами АПФ, может повышаться риск его развития при применении ингибиторов АПФ.

Анафилактоидные реакции при гемодиализе.

У пациентов, находящихся на диализе с использованием высокопропускных мембран (например, AN 69) и сопутствующим лечением ингибиторами АПФ, существует риск развития анафилактоидных реакций. Этим пациентам рекомендуется применять другой тип мембран для диализа или другой класс антигипертензивных препаратов.

Анафилактоидные реакции при аферезе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Редко у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, при аферезе ЛПНП с декстрансульфатом могут возникать опасные для жизни анафилактоидные реакции. Таких реакций можно избежать путем временной приостановки терапии ингибиторами АПФ перед каждым аферезом.

Анафилактоидные реакции при десенсибилизирующей терапии.

У пациентов, применявших ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии аллергенами (например, ядом перепончатокрылых), развивались длительные анафилактоидные реакции. При воздержании от приема ингибиторов АПФ на время десенсибилизации таких реакций можно избежать, однако случайное повторное введение ингибиторов АПФ провоцировало развитие анафилактоидной реакции.

Нарушение функции печени.

Очень редко применение ингибиторов АПФ было связано с синдромом, который начинается с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирует до фулминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм этого синдрома неизвестен. Если у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, развивается желтуха или значительно повышается активность печеночных ферментов в сыворотке крови, препарат следует отменить и оставить пациента под наблюдением врача до исчезновения симптомов.

Нейтропения/агранулоцитоз.

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, были зарегистрированы случаи нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. При нормальной функции почек и при отсутствии каких-либо других осложняющих факторов нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз являются обратимыми после прекращения приема ингибиторов АПФ.

Лизиноприл следует применять особенно осторожно пациентам с диффузными заболеваниями соединительной ткани, при лечении иммунодепрессантами, аллопурином или прокаинамидом, а также при комбинации этих осложняющих

факторов, особенно при наличии уже существующего нарушения функции почек.

У некоторых таких пациентов развивались тяжелые инфекции, которые иногда не реагировали на интенсивную терапию антибиотиками. При применении лизиноприла таким пациентам рекомендуется проводить периодический контроль количества лейкоцитов, а также пациентов следует предупредить о необходимости информирования врача о любых признаках инфекции.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Одновременное применение ингибиторов АПФ (в т.ч. лизиноприла), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) или алискирена увеличивает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (в т.ч. острой почечной недостаточности). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ с БРА или алискиреном не рекомендуется.

Если двойная блокада РААС считается абсолютно необходимой, это должно происходить только под наблюдением специалистов и при частом тщательном мониторинге функции почек, уровня электролитов крови (особенно калия), артериального давления.

Ингибиторы АПФ и БРА не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

Этнические особенности.

У представителей негроидной расы, применявших ингибиторы АПФ, чаще возникали ангионевротические отеки по сравнению с пациентами других рас. Как и в случае других ингибиторов АПФ, антигипертензивное действие лизиноприла менее выражено у пациентов негроидной расы, чем у пациентов других рас, возможно, вследствие большей распространенности лиц с низким уровнем ренина в крови среди пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Кашель.

При лечении ингибиторами АПФ может возникнуть непродуктивный персистирующий кашель, который прекращается после отмены препарата. Кашель, вызванный ингибиторами АПФ, следует дифференцировать от кашля при других заболеваниях.

Хирургические вмешательства/анестезия.

Во время значительных хирургических вмешательств или при анестезии с применением препаратов, которые вызывают артериальную гипотензию, лизиноприл может повторно блокировать образование ангиотензина II вследствие компенсаторного высвобождения ренина.

В случае развития артериальной гипотензии, которую возможно объяснить этим механизмом, ее следует корректировать путем увеличения ОЦК.

Гиперкалиемия.

У некоторых пациентов при приеме ингибиторов АПФ, в том числе лизиноприла, отмечалось повышение концентрации калия в сыворотке крови. К факторам риска возникновения гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, сахарный диабет, одновременное

применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), калийсодержащих пищевых добавок или заменителей соли с калием, или других препаратов, вызывающих повышение концентрации калия в сыворотке крови (например, гепарин, комбинация триметоприм/сульфаметоксазол, также известная как ко-тримоксазол). Если прием перечисленных выше препаратов на фоне лечения ингибиторами АПФ признается необходимым, рекомендуется регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови и функции почек.

Мониторинг уровня электролитов крови имеет особенно важное значение для пациентов, которые получают калийсберегающие диуретики и иАПФ или БРА по поводу сердечной недостаточности. Также в таких случаях следует применять самые низкие эффективные дозы калийсберегающих диуретиков и иАПФ/БРА. В случае гиперкалиемии следует рассмотреть вопрос о приостановлении или прекращении лечения.

Сахарный диабет.

Пациентам, принимающим пероральные антидиабетические препараты или инсулин, необходимо осуществлять тщательный гликемический контроль, особенно в течение первого месяца лечения ингибиторами АПФ.

Первичный гиперальдостеронизм.

У пациентов, страдающих первичным гиперальдостеронизмом, ингибиторы АПФ неэффективны, поэтому препарат не следует применять для этой группы пациентов.

Литий.

Обычно не рекомендуется одновременное применение лития и лизиноприла.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Препараты ингибиторов АПФ противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим забеременеть.

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенности при применении ингибиторов АПФ в I триместре беременности неоднозначные; однако небольшого увеличения риска исключить нельзя. Данные о влиянии терапии ингибиторами АПФ во II и III триместрах свидетельствуют о фетотоксичности (угнетение функции почек, олигогидрамниоз, гипоплазия костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

При планировании беременности следует выбрать альтернативное антигипертензивное лечение препаратом с установленным профилем безопасности для применения в период беременности.

При установлении беременности во время лечения ингибиторами АПФ применение его следует немедленно прекратить и при необходимости заменить другими лекарственными средствами,

разрешенными для применения беременным. В этом случае рекомендуется ультразвуковой контроль функции почек и черепа плода.

За новорожденными, матери которых принимали ингибиторы АПФ, необходимо тщательно наблюдать в связи с возможностью развития у них артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Поскольку информация о возможности применения лизиноприла в период кормления грудью отсутствует, прием препарата противопоказан женщинам, кормящим грудью. Следует выбрать альтернативное антигипертензивное лечение с более изученным профилем безопасности применения в период кормления грудью, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного ребенка.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Во время лечения препаратом могут возникнуть побочные реакции со стороны нервной системы (головокружение, спутанность сознания, сонливость), особенно в начале лечения, поэтому при применении препарата следует воздержаться от управления автотранспортом или другими механизмами до установления индивидуальной реакции на препарат.

Способ применения и дозы.

Препарат следует принимать 1 раз в сутки утром, желательно в одно и то же время, запивая достаточным количеством воды. Липрил можно применять независимо от приема еды.

Дозу и курс лечения устанавливает врач индивидуально в зависимости от тяжести заболевания, состояния функции почек и сопутствующей терапии.

Эссенциальная гипертензия.

Лизиноприл можно применять как монотерапию, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

Начальная доза. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг в сутки. У пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (в частности при реноваскулярной гипертензии, повышенном выведении электролитов из организма и/или дегидратации, сердечной декомпенсации или тяжелой артериальной гипертензии) может наблюдаться чрезмерное снижение артериального давления после приема начальной дозы. Поэтому в начале лечения таким пациентам следует находиться под наблюдением врача, начальная рекомендуемая доза составляет 2,5-5 мг.

Поддерживающая доза. Обычная эффективная поддерживающая доза составляет 20 мг 1 раз в сутки. Если при применении назначенной дозы в течение 2-4 недель не достигнуто желаемого терапевтического эффекта, в дальнейшем дозу можно увеличить. Максимальная суточная доза не должна превышать 80 мг.

Пациенты, принимающие диуретики.

У пациентов, которые получают диуретическую терапию, после приема первой дозы препарата возможно возникновение симптоматической артериальной гипотензии. Лечение диуретиками следует прекратить за 2-3 дня до начала применения Липрила. При невозможности отмены диуретиков начальная доза Липрила должна составлять не более 5 мг в сутки. Следует контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови. Дальнейший режим дозирования необходимо устанавливать в соответствии с показателями артериального давления. В случае необходимости лечение диуретиками можно возобновить.

Пациенты с почечной недостаточностью.

Для пациентов с почечной недостаточностью начальную дозу следует устанавливать в зависимости от значения клиренса креатинина (см. табл. 1).

Таблица 1

Коррекция дозы при почечной недостаточности

Клиренс креатинина (мл/мин)	Начальная доза (мг/сут)
< 10 (включая пациентов, находящихся на гемодиализе)	2,5*
10-30	2,5-5
31-80	5-10

*Дозу и/или режим дозирования следует устанавливать в зависимости от значений артериального давления.

Дозу можно повышать не более чем до 40 мг в сутки под контролем артериального давления.

Сердечная недостаточность.

Пациентам с симптоматической сердечной недостаточностью лизиноприл можно применять как дополнение к терапии диуретиками, препаратами наперстянки или β -адреноблокаторами.

Начальная доза, которую необходимо принимать под контролем врача с целью определения начального влияния на артериальное давление, составляет 2,5 мг в сутки. Дозу препарата следует повышать не более чем на 10 мг, с интервалом не менее 2-х недель и до максимальной дозы 35 мг в сутки.

При коррекции дозы необходимо учитывать клиническую реакцию конкретного пациента.

У пациентов с высоким риском развития симптоматической гипотензии (например, с дефицитом электролитов и гипонатриемией или без нее, с гиповолемией или те, кто получал интенсивную терапию диуретиками), вышеперечисленные состояния перед началом лечения необходимо компенсировать. Лечение лизиноприлом следует проводить под контролем функции почек и уровня калия в сыворотке крови.

Острый инфаркт миокарда.

Пациентам одновременно следует принимать обычную стандартную терапию с тромболитическими лекарственными средствами, ацетилсалициловой кислотой и β -адрено-блокаторами. Лизиноприл совместим с нитроглицерином, введенным внутривенно или трансдермально.

Терапию лизиноприлом следует начинать в первые 24 часа с момента появления симптомов инфаркта миокарда по схеме: начальная доза составляет 5 мг, следующая доза (через 24 часа) – 5 мг, затем (через 48 часов) – 10 мг. Далее поддерживающая доза составляет 10 мг в сутки. Пациентам с низким систолическим артериальным давлением (120 мм рт.ст. или ниже) в начале лечения или в первые 3 суток после инфаркта миокарда назначать 2,5 мг.

При почечной недостаточности (клиренс креатинина < 80 мл/мин), начальная доза Липрила должна быть скорректирована в соответствии с клиренсом креатинина пациента (см. табл. 1).

Поддерживающая доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. При возникновении артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление ниже или равняется 100 мм рт.ст.) поддерживающую дозу 5 мг временно снизить до 2,5 мг. При возникновении пролонгированной артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт.ст. более 1 часа) лечение необходимо прекратить.

Продолжительность лечения – 6 недель, затем необходимо повторно оценить состояние пациента. Появление симптомов сердечной недостаточности не исключает дальнейшего применения препарата.

Нефропатия при сахарном диабете.

При лечении артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом II типа и начальной нефропатией доза препарата составляет 10 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 20 мг в сутки для достижения показателей диастолического артериального давления ниже 90 мм рт.ст. в положении сидя.

При почечной недостаточности (клиренс креатинина < 80 мл/мин), начальную дозу препарата необходимо откорректировать в зависимости от клиренса креатинина пациента (см. табл. 1).

Пациенты пожилого возраста.

Не было выявлено отличий в эффективности или безопасности препарата в зависимости от возраста пациента. Для назначения начальной дозы лизиноприла пациентам пожилого возраста со сниженной функцией почек необходимо руководствоваться данными табл. 1. После этого дозу необходимо изменять в соответствии с показателями артериального давления.

Дети.

Эффективность и безопасность применения лизиноприла детям не установлены, поэтому не следует применять препарат в данной возрастной категории.

Передозировка.

Симптомы: артериальная гипотензия, циркуляторный шок, нарушение водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, palpitation, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение: симптоматическое, рекомендовано внутривенное введение физиологического раствора. При артериальной гипотензии следует уложить пациента на кровать (ноги необходимо поднять). Возможна инфузия ангиотензина II и/или внутривенное введение катехоламинов. Если прием препарата был совершен недавно, то для его выведения рекомендуется стимуляция рвоты, промывание желудка, прием энтеросорбентов и сульфата натрия. Лизиноприл может быть выведен из организма с помощью гемодиализа, при этом следует избегать использования полиакрилонитрильных металосульфатных высокопоточных мембран (например, AN 69).

Для лечения стойкой брадикардии показано применение кардиостимулятора. Необходимо постоянно контролировать показатели жизненно важных функций, концентрации сывороточных электролитов и креатинина.

При развитии ангионевротического отека необходима адекватная неотложная терапия (введение адреналина (0,3-0,5 мл раствора адреналина (1:1000) трансдермально), глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов, обеспечение проходимости дыхательных путей путем интубации или ларинготомия).

Побочные реакции.

Система крови и лимфатическая система: снижение уровня гемоглобина и гематокрита, угнетение костного мозга, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Нервная система: головокружение, головная боль, изменения настроения, парестезия, вертиго, нарушение вкусовых ощущений, нарушение сна, спутанность сознания, нарушение обоняния, нарушение равновесия, дезориентация, шум в ушах, снижение остроты зрения, симптомы депрессии, синкопе, галлюцинации.

Сердечно-сосудистая система: артериальная гипотензия (особенно после приема первой дозы препарата пациентами с дефицитом натрия, дегидратацией, сердечной недостаточностью), ортостатические эффекты (включая гипотензию), инфаркт миокарда или цереброваскулярный инсульт, возможно, вторичный из-за чрезмерной артериальной гипотензии у пациентов группы высокого риска; palpitation, тахикардия, феномен Рейно. При применении лизиноприла пациентами с острым инфарктом миокарда возможны, особенно в первые 24 часа, AV-блокада II-III степени, тяжелая артериальная гипотензия и/или нарушение функции почек, в единичных случаях – кардиогенный шок.

Костно-мышечная система: были зарегистрированы мышечные спазмы.

Дыхательная система, органы грудной клетки и средостения: кашель, ринит, бронхит, диспноэ, бронхоспазм, синусит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Были зарегистрированы инфекции верхних дыхательных путей.

Пищеварительный тракт и гепатобилиарная система: диарея, запор, рвота, тошнота, боль в животе, диспепсия, сухость во рту, глоссит, уменьшение аппетита, панкреатит, интестинальная ангиоэдема, гепатоцеллюлярный или холестатический гепатит, желтуха, печеночная недостаточность.

Кожа и подкожные ткани: высыпания, зуд, крапивница, алопеция, псориаз, реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани, гипергидроз, пемфигус, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, псевдолимфома кожи.

Сообщалось о комплексной реакции, включающей один или несколько симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, высыпания, реакции фотосенсибилизации или другие дерматологические проявления.

Мочевыделительная система: дисфункция почек, уремия, острая почечная недостаточность, олигурия/анурия.

Эндокринная система: неадекватная секреция антидиуретического гормона.

Репродуктивная система и молочные железы: импотенция, гинекомастия.

Метаболические нарушения: гипогликемия, подагра.

Общие нарушения и нарушения в месте введения: повышенная утомляемость, астения.

Результаты лабораторных тестов: повышение уровня мочевины, креатинина, билирубина и печеночных энзимов в сыворотке крови, гиперкалиемия, гипонатриемия, протеинурия.

Срок годности. 3 года.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в пачке; по 60 таблеток в контейнере, по

1 контейнеру в пачке; по 90 таблеток в контейнере, по 1 контейнеру в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Общество с ограниченной ответственностью «АГРОФАРМ».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.

Украина, 08200, Киевская область, г. Ирпень, ул. Центральная, 113-А.