

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

## Лізиноприл КРКА

(LisinopriKRKA)

### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить 5 мг, 10 мг або 20 мг лізиноприлу у вигляді лізиноприлу дигідрату

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), кальцію гідрофосфат дигідрат, крохмаль прежелатинізований, натрію кроскармелоза, магнію стеарат.

*Лізиноприл КРКА, таблетки по 10 мг:* барвник PigmentBlend1: крохмаль прежелатинізований, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172).

*Лізиноприл КРКА, таблетки по 20 мг:* барвник PigmentBlend2: крохмаль прежелатинізований, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172)

Лікарська форма Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, прості.

Код АТС С09А А03.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Есенціальна гіпертензія (як монотерапія або в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами).

Хронічна серцева недостатність (у складі комплексної терапії).

Гострий інфаркт міокарда в пацієнтів зі стабільною гемодинамікою без проявів кардіогенного шоку.

Ураження нирок, спричинене цукровим діабетом, для зниження альбумінурії в інсуліннезалежних хворих із артеріальною гіпертензією.

#### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату або до будь-якого іншого інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ).
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк
- Дитячий вік (ефективність та безпека застосування препарату не встановлені)
- Гемодинамічно значимий аортальний або мітральний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія з обструкцією шляхів відтоку.

- Пацієнти з нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда, кардіогенний шок.
- Стеноз ниркової артерії (білатеральний або однобічний).
- Первинний гіперальдостеронізм.
- Період годування груддю.
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування при вагітності або годуванні груддю»).

### ***Спосіб застосування та дози.***

Лізиноприл КРКА приймають перорально один раз на добу приблизно в один і той самий час. Прийом їжі не впливає на абсорбцію Лізиноприлу КРКА.

Дозування повинно бути індивідуальним відповідно до захворювання пацієнта та реакції артеріального тиску.

### Есенціальна гіпертензія

Рекомендована початкова доза для дорослих хворих з артеріальною гіпертензією які не застосовують інші антигіпертензивні засоби, становить 10 мг на добу. Звичайна ефективна підтримуюча доза – 20 мг на добу одноразово.

Залежно від показників артеріального тиску дозу можна збільшити до 40 мг на добу. Якщо терапевтичний ефект недостатній, необхідно доповнити терапію іншим антигіпертензивним препаратом.

При збільшенні дози слід враховувати, що для повного прояву гіпотензивного ефекту потрібні 2-4 тижні.

Реноваскулярна гіпертензія або гіпертензія, що супроводжує стани, пов'язані з підвищеною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Рекомендована початкова доза становить 2,5-5 мг на добу при суворому контролі артеріального тиску, функції нирок, рівня калію в сироватці крові. Підтримуюча доза залежить від показників артеріального тиску й призначається при проведенні вищевказаного моніторингу.

### Пацієнти, які приймають діуретики

Прийом діуретика слід припинити за 2-3 дні до початку терапії Лізиноприлом КРКА. Пацієнтам із артеріальною гіпертензією, яким прийом діуретика не можна відмінити, терапію Лізиноприлом КРКА слід розпочати з дози 5 мг. Потрібно перевіряти функцію нирок та рівень калію в сироватці крові. Наступне дозування Лізиноприлу КРКА необхідно коригувати відповідно до реакції артеріального тиску. При необхідності терапію діуретиками можна поновити. Симптоматична гіпотензія може виникати після початку прийому Лізиноприлу КРКА. Вона більш імовірна у пацієнтів, які на даний момент приймають діуретики. Тому слід бути обережним, оскільки в таких пацієнтів можуть виникнути дегідратація та/або сольовий дисбаланс.

### Серцева недостатність

Пацієнтам із серцевою недостатністю Лізиноприл КРКА можна застосовувати як додаткову терапію до діуретиків та, якщо необхідно, до дигіталісу або бета-блокаторів. Прийом Лізиноприлу КРКА розпочинають з початкової дози 2,5 мг один раз на добу, яку слід приймати під наглядом лікаря, щоб визначити початковий ефект на артеріальний тиск. За необхідності дозу можна поступово збільшувати залежно від реакції пацієнта у відповідь на лікування до звичайної підтримуючої дози (5-20 мг). Таке коригування дози проводиться через 2-4 тижні або раніше, якщо є клінічна потреба. Максимальна доза становить 20 мг лізиноприлу.

Коригування дози повинно спиратися на клінічну реакцію кожного окремого пацієнта.

Перед початком лікування лізиноприлом та під час лікування препаратом слід регулярно контролювати артеріальний тиск, ниркову функцію, концентрацію калію й натрію в крові, щоб уникнути розвитку гіпотензії й пов'язаного з нею порушення функції нирок.

### Гострий інфаркт міокарда

Лікування Лізиноприлом КРКА можна розпочинати протягом 24 годин після початку появи симптомів. Лікування не слід розпочинати, якщо систолічний артеріальний тиск нижче 100 мм рт. ст. Перша доза Лізиноприлу КРКА становить 5 мг перорально, потім 5 мг через 24 години, 10 мг через 48 годин та потім по 10 мг один раз на добу. Пацієнти з низьким систолічним артеріальним тиском (120 мм рт. ст. або

менше) на початку лікування чи протягом перших 3 днів після інфаркту повинні приймати меншу дозу – 2,5 мг перорально.

При появі гіпотензії (систоличний артеріальний тиск нижче або дорівнює 100 мм рт. ст.) добова підтримуюча доза 5 мг може бути призначена при необхідності з тимчасовим зниженням до 2,5 мг. Якщо має місце тривала гіпотензія (систоличний артеріальний тиск менше 90 мм рт.ст. тримається довше ніж 1 годину), прийом Лізиноприлу КРКА слід припинити. Максимальна добова доза становить 10 мг лізиноприлу.

Лікування повинно тривати протягом 6 тижнів, потім пацієнта слід повторно обстежити. Поява симптомів серцевої недостатності не виключає подальшого застосування Лізиноприлу КРКА. При потребі лікування проводять за звичайною у таких випадках схемою, наприклад, призначають тромболітичні препарати, ацетилсаліцилову кислоту й β-блокатори.

#### Діабетична нефропатія

Добова доза для інсуліннезалежних хворих із цукровим діабетом, які страждають на гіпертензію, становить 10 мг за один прийом на добу. Якщо необхідно, доза може бути збільшена до 20 мг на добу з метою досягнення оптимального діастолічного тиску (повинен бути нижче 90 мм рт.ст.)

#### Коригування дози при порушенні функції нирок

Дозування для пацієнтів із порушенням функції нирок повинно спиратися на кліренс креатиніну, як вказано нижче в таблиці 1.

#### Коригування дози при порушенні функції нирок

Таблиця 1

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

\* Дозування та/чи частоту прийому слід коригувати залежно від реакції артеріального тиску у відповідь на лікування.

Пацієнтам літнього віку не потрібно жодного коригування дози.

#### ***Побічні реакції.***

- Дуже часто (□1/10).
- Часто (□1/100 - <1/10).
- Нечасто (□1/1000 - <1/100).
- Рідко (□1/10000 - <1/1000).
- Дуже рідко (<1/10000), частота невідома.

У Таблиці 2 побічні реакції розподілені на групи за частотою виникнення

Таблиця 2

	Часто	Рідко	Дуже рідко
Порушення з боку серцево-судинної системи	Ортостатична гіпотензія	Інфаркт міокарда, сильне серцебиття, тахікардія, ортостатичні ефекти (включаючи гіпотензію)	
Порушення з боку нервової системи	Запаморочення, головний біль	Інсульт, можливо, внаслідок надмірної гіпотензії у пацієнтів з підвищеним ризиком, сплутаність свідомості, зміна настрою, парестезія	

Порушення з боку дихальної системи, грудної клітки та органів середостіння	Кашель, біль у грудях	Бронхоспазм	
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Діарея, нудота, блювання	Абдомінальний біль, сухість у роті, гепатит або гепатоцелюлярний, або холестатичний, жовтяниця, панкреатит	Ангіоневротичний набряк кишечника
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів		Уремія, гостра ниркова недостатність, протенурія, олігурія/анурія, порушення функції нирок	
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Висипання	Ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та /або гортані, алопеція, діафорез, кропив'янка, свербіж	
Загальні порушення та порушення умов прийому	Слабкість	Астенія	
Порушення з боку статевої системи та молочних залоз		Імпотенція	

Повідомлялося про комплекс симптомів, який міг включати гарячку, васкуліт, міалгію, артралгію/артрит, позитивний результат аналізу на антинуклеарний фактор, підвищену ШОЕ, еозинофілію та лейкоцитоз. Можуть мати місце висипання, фоточутливість чи інші дерматологічні прояви. Можливий розвиток ангіоневротичного набряку як реакції підвищеної чутливості, що супроводжується набряком обличчя, кінцівок, губ, язика, піднебіння й гортані в 0,1 % хворих. У таких випадках хворий повинен відразу ж припинити прийом лізиноприлу й до повного зникнення симптомів перебувати під наглядом лікаря.

#### *Відхилення з боку лабораторних показників*

Збільшення рівнів сечовини крові та креатиніну, зворотне при припиненні прийому Лізиноприлу КРКА, є більш ймовірним при наявності двостороннього стенозу ниркових артерій, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю. Однак підвищення рівнів сечовини крові та креатиніну у пацієнтів може виникнути без ознак уже існуючого порушення функції нирок особливо у пацієнтів, які приймають діуретики. В цьому випадку слід припускати недиагностований стеноз ниркових артерій. Потрібно знизити дози Лізиноприлу КРКА та/або припинити прийом діуретика. Повідомлялося про рідкісні випадки нейтропенії, хоча не було показано жодного причинного взаємозв'язку.

Відбувалося підвищення ферментів печінки та рівня білірубіну в сироватці крові, що є, як правило, зворотним при припиненні прийому Лізиноприлу КРКА.

Повідомлялося про пригнічення функції кісткового мозку, що проявлялось у вигляді анемії та/або тромбоцитопенії, та/або лейкопенії.

Оскільки в ході лікування інгібіторами АПФ в окремих випадках спостерігався агранулоцитоз, то його розвиток під час прийому лізиноприлу не виключений.

При тривалому лікуванні можливе невелике зниження гемоглобіну та гематокриту

Часто виникала гіперкаліємія (частота появи 2 %).

Можливі гіперкаліємія, азотемія, гіпербілірубінемія, підвищення рівнів креатиніну й активності трансаміназ печінки, особливо при наявності в анамнезі хвороб нирок, цукрового діабету й реноваскулярної гіпертензії.

Рідко виникала гіпонатріємія.

#### **Передозування.**

Симптомами передозування інгібіторами АПФ є артеріальна гіпотензія, циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, брадикардія, запаморочення, хвилювання, кашель.

*Лікування.* При виникненні симптоматичної гіпотензії призначають симптоматичну терапію та контроль

життєвих показників. Пацієнта необхідно покласти у горизонтальне положення та підняти йому ноги. У разі потреби рекомендоване заміщення втрати рідини за допомогою внутрішньовенного введення фізіологічного розчину. Постійно треба контролювати важливі показники життєдіяльності, артеріальний тиск, концентрацію електролітів та креатиніну в крові з коректуванням у разі потреби. Лізиноприл може бути виведений із системного кровообігу за допомогою гемодіалізу.

### ***Застосування в період вагітності або годування груддю.***

#### ***Вагітність***

Лікарський засіб не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

#### ***Період годування груддю***

Здатність лізиноприлу проникати в грудне молоко не відома. Застосування препарату в період годування груддю протипоказане через можливе проникнення в грудне молоко.

### ***Діти.***

Лізиноприл КРКА не застосовують у педіатричній практиці.

### ***Особливості застосування.***

#### ***Симптоматична гіпотензія***

Симптоматична гіпотензія рідко зустрічається у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які приймають Лізиноприл КРКА, гіпотензія ймовірніша у випадку втрати об'єму рідини, що викликано терапією діуретиками, застосуванням дієти з обмеженням солі, проведенням діалізу, діареєю або блюванням, та при тяжкій ренін-залежній гіпертензії. Симптоматична гіпотензія спостерігалася у пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю, з нирковою недостатністю або без неї. Вона частіше має місце у пацієнтів із більш тяжким ступенем серцевої недостатності, при застосуванні високих доз петльових діуретиків, при гіпонатріємії або функціональній нирковій недостатності. Для пацієнтів із підвищеним ризиком симптоматичної гіпотензії початок терапії та корекція доз повинні ретельно контролюватися. Це стосується також пацієнтів із ішемічною хворобою серця або цереброваскулярною хворобою, у яких надмірне падіння артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

При появі гіпотензії пацієнта слід перевести у горизонтальне положення і при необхідності внутрішньовенно ввести фізіологічний розчин. Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого застосування препарату після нормалізації артеріального тиску шляхом збільшення об'єму крові. У деяких пацієнтів із гострою серцевою недостатністю з нормальним або низьким артеріальним тиском може відбутися додаткове зниження артеріального тиску при застосуванні Лізиноприлу КРКА. Такий ефект передбачається і звичайно не є причиною припинення лікування. Якщо гіпотензія стає систематичною, зниження дози або припинення лікування Лізиноприлом КРКА може стати необхідним.

#### ***Гіпотензія при гострому інфаркті міокарда***

Лікування Лізиноприлом КРКА не слід розпочинати у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з підвищеним ризиком подальшого погіршення гемодинаміки після прийому судинорозширювального засобу. Такими пацієнтами є пацієнти з систолічним артеріальним тиском 100 мм рт. ст. та нижче або пацієнти з кардіогенним шоком. Протягом перших 3 днів після інфаркту дозу потрібно знизити, якщо систолічний артеріальний тиск становить 120 мм рт. ст. або нижче. Підтримуючу дозу слід зменшити до 5 мг або тимчасово до 2,5 мг, якщо систолічний артеріальний тиск становить 100 мм рт. ст. або нижче. Якщо гіпотензія продовжується (систолічний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст. протягом більше 1 години), то прийом Лізиноприлу КРКА слід припинити.

#### ***Стеноз аортального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія***

Як і інші судинорозширювальні засоби, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту необхідно застосовувати обережно при лікуванні пацієнтів із обструкцією шляху відтоку лівого шлуночка

#### *Порушення функції нирок*

При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу препарату слід підбирати залежно від кліренсу креатиніну, а потім відповідно до реакції у відповідь на лікування. Необхідно постійно контролювати рівень калію у сироватці крові та величину кліренсу креатиніну у таких пацієнтів.

У пацієнтів із серцевою недостатністю гіпотензія після початку терапії інгібіторами АПФ може призвести до подальшого порушення функції нирок. У такій ситуації може виникнути гостра ниркова недостатність, звичайно зворотна.

У деяких пацієнтів із двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом ниркової артерії при одній нирці під час лікування інгібіторами АПФ збільшується рівень сечовини крові й креатиніну в сироватці крові, звичайно зворотний після припинення терапії. Імовірність цього особливо велика у пацієнтів із нирковою недостатністю. Якщо також наявна реноваскулярна гіпертензія, існує підвищений ризик тяжкої гіпотензії та ниркової недостатності. У таких пацієнтів лікування повинне починатися під суворим медичним наглядом із низьких доз і при ретельному титруванні доз. Оскільки лікування діуретиками є додатковим чинником ризику, їх застосування потрібно припинити, функцію нирок слід контролювати під час перших тижнів терапії Лізиноприлом КРКА.

У деяких пацієнтів із артеріальною гіпертензією без очевидної вже існуючої хвороби нирок розвивається збільшення рівня сечовини крові і рівня креатиніну в сироватці крові, звичайно незначне й тимчасове, особливо, коли Лізиноприл КРКА приймають паралельно з діуретиками. Це імовірніше може відбуватися у пацієнтів із уже існуючим порушенням функції нирок. Може знадобитися зниження дози та/або припинення застосування діуретиків та/або Лізиноприлу КРКА.

При гострому інфаркті міокарда лікування Лізиноприлом КРКА не слід розпочинати пацієнтам із ознаками порушення функції нирок, коли концентрація креатиніну в сироватці крові більша 177 мікромоль/л і/або протеїнурія перевищує 500 мг/24 год. Якщо порушення функції нирок розвивається протягом лікування Лізиноприлом КРКА (концентрація креатиніну в сироватці перевищує 265 мікромоль/л або подвійна порівняно зі значенням до лікування), лікар повинен розглянути питання про припинення прийому Лізиноприлу КРКА.

#### *Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі*

Використання поліакрил-нітрилових мембран із високою проникністю (наприклад AN 69) при гемодіалізі може спричиняти анафілаксію у хворих, які приймають інгібітор АПФ, тому необхідно або уникати їхнього одночасного застосування, або перевести хворого на прийом іншого гіпертензивного засобу, або ж використовувати інший тип діалізуючої мембрани.

#### *Гіперкаліємія*

При лікуванні інгібіторами АПФ, включаючи Лізиноприл КРКА, може підвищитися рівень калію в сироватці крові (гіперкаліємія). Ризик гіперкаліємії збільшується при наявності таких факторів: ниркова недостатність, неконтрольований цукровий діабет, супутнє застосування калійзберігаючих діуретиків, калієвих добавок або сольових замінників, у яких міститься калій, супутнє застосування препаратів, що збільшують рівень калію у сироватці крові (наприклад гепарину). При необхідності проведення такого паралельного лікування слід регулярно визначати рівень калію у сироватці крові

#### *Ангіоневротичний набряк*

У пацієнтів, яких лікували інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту, включаючи Лізиноприл КРКА, нечасто з'являвся ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані. Це може трапитись у будь-який час протягом лікування. У такому випадку застосування Лізиноприлу КРКА необхідно негайно припинити і встановити ретельне спостереження до повного зникнення симптомів перед тим, як виписати пацієнта. У випадках набряку обличчя, губ та слизової оболонки ротової порожнини стан може поліпшитися без лікування, але застосування антигістамінів може бути корисним для полегшення симптомів. За цими пацієнтами слід ретельно спостерігати, доки не зникне набряк. Однак при виникненні набряку язика, голосової щілини або гортані, який може викликати обструкцію дихальних шляхів, необхідне негайне застосування невідкладної терапії (яка може включати підшкірне введення розчину ефінефрину (адреналіну) 1:1000 (0,3-0,5 мл) та/або заходи щодо забезпечення вільної прохідності дихальних шляхів).

Також дуже рідко повідомлялося про ангіоневротичний набряк кишечника у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ. Це слід враховувати при постановці диференційного діагнозу пацієнтам, які приймають АПФ та мають абдомінальний біль.

Інгібітори АПФ викликають ангіоневротичний набряк частіше в чорношкірих пацієнтів.

Пацієнти з наявністю в анамнезі ангіоневротичного набряку, не пов'язаного із застосуванням інгібіторів АПФ, мають підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібіторів АПФ.

#### *Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізації*

У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ під час процедури десенсибілізації (наприклад, до осиної або бджолиної отрути), рідко спостерігались анафілактоїдні реакції, що становили загрозу для життя. Цим реакціям можна запобігти шляхом тимчасового припинення застосування інгібіторів АПФ перед проведенням кожної процедури десенсибілізації.

#### *Кашель*

При застосуванні інгібіторів АПФ повідомлялося про кашель. Цей кашель є непродуктивним, стійким і зникає після припинення терапії. Кашель, спричинений інгібіторами АПФ, потрібно розглядати як частину диференціального діагнозу кашлю.

#### *Хірургічне втручання/анестезія*

У пацієнтів після хірургічних операцій та у тих, які отримують гіпотензивні засоби під час анестезії, лізиноприл може блокувати формування ангіотензину II внаслідок компенсаторного вивільнення реніну. При виникненні гіпотензії, що вважається наслідком цього механізму, можна застосувати лікування шляхом підвищення об'єму циркулюючої крові.

#### *Застосування пацієнтам літнього віку*

Лізиноприл є однаково ефективним серед пацієнтів літнього віку (65 років або старших) та серед молодих пацієнтів із артеріальною гіпертензією. Під час клінічних досліджень вік не впливав на переносимість лізиноприлу.

Дозу слід підбирати індивідуально залежно від реакції артеріального тиску у відповідь на лікування.

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

Лізиноприл може несприятливо вплинути на здатність керувати автомобілем і виконувати роботи, пов'язані з підвищеним ризиком травматизму, особливо на початку лікування, тому треба в індивідуальному порядку визначити таку дозу й режим прийому препарату, які не загрожують безпеці хворого при зазначених видах діяльності.

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

##### *Діуретики*

Додавання діуретика при лікуванні пацієнта, який приймає Лізиноприл КРКА, як правило, посилює гіпотензивний ефект.

Пацієнти, що приймають діуретики, особливо ті, хто тільки розпочав прийом, можуть відчувати надмірне зниження артеріального тиску після початку терапії Лізиноприлом КРКА. Імовірність появи симптоматичної гіпотензії у результаті прийому Лізиноприлу КРКА можна знизити, якщо припинити прийом діуретика до початку терапії Лізиноприлом КРКА.

Підвищеної уваги потребує одночасне застосування лізиноприлу з такими препаратами.

##### *Калійзберігаючі діуретики, калієві добавки або сольові замітники, що містять калій*

Фактори ризику розвитку гіперкаліємії включають ниркову недостатність, цукровий діабет та супутній прийом калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, триамтерену або амilorиду), калієвих добавок або сольових заміників, що містять калій. Прийом добавок із калієм, калійзберігаючих діуретиків або солей, що містять калій, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок, може призвести до значного збільшення калію в сироватці крові. Якщо Лізиноприл КРКА застосовують з діуретиками, що спричиняють втрату калію, гіпокаліємія, стимульована дією діуретика, може посилитися. Тому одночасне застосування цих препаратів можливе тільки після оцінки ймовірних наслідків і при регулярному контролі як рівня калію в сироватці, так і функції нирок.

##### *Інші препарати*

*Нестероїдні протизапальні препарати, включаючи ацетилсаліцилову кислоту 3 г/доба*

Тривале застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів може знизити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ. Крім цього, нестероїдні протизапальні препарати й інгібітори АПФ дають адитивний ефект на збільшення рівня калію в сироватці крові та можуть призвести до погіршення функції нирок. Такі ефекти, як правило, є зворотними. Рідко може виникнути гостра ниркова недостатність, особливо в пацієнтів із уже порушеною функцією нирок (пацієнти літнього віку або зневоднені).

*Індометацин* може зменшити антигіпертензивний ефект Лізиноприлу КРКА.

У деяких пацієнтів із порушенням функції нирок, які приймають нестероїдні протизапальні препарати, супутній прийом інгібіторів АПФ може призвести до подальшого погіршення функції нирок. Ці ефекти, як правило, є зворотними.

Оскільки Лізиноприл КРКА може знизити виведення літію, слід перевіряти рівень літію в сироватці крові при прийомі солей літію.

Лізиноприл КРКА приймався з *нітратами* без значної клінічної взаємодії

*Інші антигіпертензивні засоби*

Одночасне застосування цих препаратів може збільшити гіпотензивний ефект Лізиноприлу КРКА.

Одночасне застосування нітрогліцерину та інших нітратів або інших судинорозширювальних засобів може ще більше зменшити артеріальний тиск.

Фармакологічні властивості.

*Фармакодинаміка.*

Лізиноприл КРКА – це інгібітор пептидилдіпептидази. Він пригнічує ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), який є каталізатором перетворення ангіотензину I в судинозвужувальний пептид, ангіотензин II. Ангіотензин II також стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз. Пригнічення АПФ призводить до зниження концентрацій ангіотензину II, що зумовлює зменшення судинозвужувальної активності та зменшення секреції альдостерону. Зменшення останньої може призвести до підвищення концентрації калію в сироватці крові.

Лізиноприл знижує артеріальний тиск, перш за все, завдяки механізму пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Лізиноприл є антигіпертензивним засобом навіть для пацієнтів з гіпертензією з низьким рівнем реніну. АПФ, відомий також як кіназа II, – це фермент, що знижує брадикінін. Залишається невизначеним, чи є важливими підвищені рівні брадикініну, сильного судинорозширювального пептиду, в терапевтичних ефектах лізиноприлу.

*Фармакокінетика.*

Лізиноприл – це перорально активний інгібітор АПФ, що не містить сульфгідрилу.

*Абсорбція*

Після перорального введення лізиноприлу пікові концентрації в сироватці крові виникають приблизно протягом 7 годин. У пацієнтів із гострим інфарктом міокарда спостерігається тенденція до незначної затримки в часі, що потрібно для досягнення пікових концентрацій у сироватці крові. Спираючись на сечове відновлення, середній об'єм абсорбції лізиноприлу становить приблизно 25 % із міжособистою варіабельністю (6-60 %) при всіх дозах, що вводилися (5-80 мг).

Абсолютна біодоступність знижується приблизно на 16 % у пацієнтів із серцевою недостатністю. На абсорбцію лізиноприлу не впливає наявність їжі в шлунково-кишковому тракті.

*Розподіл*

Лізиноприл не зв'язується з іншими білками сироватки крові, крім ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), що циркулює в крові. Дослідження на щурах указують на те, що лізиноприл погано перетинає гематоенцефалітичний бар'єр.

*Виведення*

Лізиноприл не зазнає метаболізму, виводиться повністю у незміненому вигляді з сечею. При багаторазовому дозуванні лізиноприл має ефективний період напіввиведення акумуляції 12,6 годин. Кліренс лізиноприлу у здорових людей становить приблизно 50 мл/хв. Зниження концентрацій у сироватці крові має пролонговану кінцеву фазу, що не впливає на акумуляцію препарату. Ця кінцева фаза, можливо, являє собою насичене зв'язування з АПФ та не є пропорційною до дози.



### *Порушення функції печінки*

Порушення функції печінки у пацієнтів із цирозом призвело до зменшення абсорбції лізиноприлу (приблизно на 30 %, як було визначено за сечовим відновленням), але через знижений кліренс призвело також до збільшення експозиції (приблизно на 50 %) порівняно зі здоровими добровольцями.

### *Порушення функції нирок*

Порушення функції нирок зменшує виведення лізиноприлу, що виводиться нирками, але таке зменшення стає клінічно важливим, тільки коли швидкість клубочкової фільтрації нижча 30 мл/хв. При легкому та помірному порушенні функції нирок (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв) середня AUC збільшилася тільки на 13 %, тоді як збільшення середньої AUC в 4,5 раза спостерігалось при важкому порушенні нирок (кліренс креатиніну 5-30 мл/хв).

Лізиноприл можна вивести за допомогою діалізу. Протягом 4 годин гемодіалізу концентрації лізиноприлу в плазмі знижувалися в середньому на 60 % із діалізічним кліренсом 40-55 мл/хв.

### *Серцева недостатність*

Пацієнти з серцевою недостатністю мають більшу експозицію лізиноприлу порівняно зі здоровими суб'єктами (збільшення AUC в середньому на 125 %), але завдяки виведенню лізиноприлу з сечею мають зниження абсорбції приблизно на 16 % порівняно зі здоровими суб'єктами.

### *Пацієнти літнього віку*

Пацієнти літнього віку мають вищі рівні лізиноприлу в крові та вищі значення площі під кривою «концентрація в плазмі – час» (збільшення приблизно на 60 %), ніж молоді пацієнти.

## **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки по 5 мг – круглі, плоскі таблетки білого кольору рискою з обох боків; таблетку можна поділити на дві рівні частини

таблетки по 10 мг – круглі, двоопуклі таблетки світло-рожевого кольору насічкою;

таблетки по 20 мг – круглі, двоопуклі таблетки рожевого кольору насічкою.

**Термін придатності.** 3 роки.

## **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °C. Зберігати в недоступному для дітей місці.

## **Упаковка.**

По 14 таблеток у блістері, по 1, 2 або 4 блістери у картонній коробці;

по 10 таблеток у блістері, по 2, 3 або 6 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

## **Виробник.**

*Виробник відповідальний за випуск серії:*

КРКА, д.д., Ново место, Словенія.

*Виробник відповідальний за виробництво «in bulk», первинну та вторинну упаковку, контроль та випуск серії:*

КРКА Фарма, д.о.о., ДПЦ Ястребарско, Цветковичи бб, Хорватія.

**Місцезнаходження.**

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.

Цветковичи бб, 10450 Ястребарско, Хорватія.