

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ДАПРИЛ (DAPRIL)

Склад:

діюча речовина: лізиноприл;

1 таблетка містить лізиноприлу дигідрат 5,45 мг, що еквівалентно лізиноприлу 5 мг або лізиноприлу дигідрат 10,89 мг, що еквівалентно лізиноприлу 10 мг, або лізиноприлу дигідрат 21,78 мг, що еквівалентно лізиноприлу 20 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кальцію гідрофосфат дигідрат, заліза (III) оксид червоний (Е 172), крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований (крохмаль 1500), магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі рожеві (reach) таблетки (допускаються інтенсивні білі вкраплення).

Фармакотерапевтична група.

Препарати, що впливають на ренін-ангіотензивну систему. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Лізиноприл. Код АТХ С09А А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лізиноприл – інгібітор АПФ. АПФ є пептидилдипептидазою, що каталізує конверсію ангіотензину I у судинозвужувальний пептид, ангіотензин II. Останній також стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз. Результатом пригнічення АПФ є зменшення концентрації ангіотензину II, що, зі свого боку, призводить до ослаблення судинозвужувальної активності та зниження виділення альдостерону. Останнє зниження може підвищити концентрацію калію у сироватці крові. Гіпотензивна дія лізиноприлу пов'язана переважно з пригніченням ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) зі зменшенням концентрації у плазмі крові ангіотензину II та альдостерону. АПФ подібний до кінази II, ензиму, що спричиняє деградацію брадикініну. Залишається нез'ясованим, чи відіграє роль у терапевтичному ефекті лізиноприлу підвищення рівня брадикініну (потужного вазодилататора).

Фармакокінетика.

Лізиноприл – це інгібітор АПФ для перорального прийому, що не містить сульфгідрилу.

Всмоктування. При пероральному прийомі лізиноприлу максимальна концентрація (C_{max}) у сироватці крові досягається приблизно через 7 годин. Зважаючи на кількість препарату, що виділяється із сечею, середня швидкість всмоктування лізиноприлу становить приблизно 25 % при прийомі дози 5-80 мг. Варіабельність показників між пацієнтами може становити від 6 до 60 %. Абсолютна біодоступність лізиноприлу зменшується приблизно до 16 % у пацієнтів із серцевою недостатністю. Вживання їжі не впливає на всмоктування лізиноприлу.

Розподіл. Лізиноприл не зв'язується з білками плазми крові, окрім АПФ. Дослідження на тваринах показали, що лізиноприл погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Виведення. Лізиноприл не біотрансформується та екскретується у незміненому вигляді із сечею. При багаторазовому прийомі період напіввиведення лізиноприлу становить 12,6 години. Кліренс у здорових добровольців становить близько 50 мл/хв. Зменшення концентрації препарату у сироватці крові проявляється у подовженні термінального періоду напіврозпаду, що не впливає на накопичення препарату. Цей термінальний період являє собою насичуване зв'язування з АПФ та не є пропорційним до дозування препарату.

Печінкова недостатність. Порушення функції печінки у пацієнтів, хворих на цироз, призводить до зменшення всмоктування лізиноприлу (близько 30 % по показнику виведення з сечею) та збільшення виведення (майже на 50 %) порівняно зі здоровими добровольцями у зв'язку зі зменшенням кліренсу.

Ниркова недостатність. При порушенні функції нирок знижується виведення лізиноприлу, що відбувається переважно нирками, але воно стає клінічно важливим лише у випадку зменшення швидкості клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв. При середньому та легкому ступені ниркової недостатності (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв) середній показник площі під кривою залежності «концентрація-час» збільшився лише на 13 %, тоді як при серйозній нирковій недостатності спостерігалось 4,5-кратне збільшення (кліренс креатиніну 5-30 мл/хв). Лізиноприл видаляється при гемодіалізі. Протягом 4 годин гемодіалізу концентрації лізиноприлу у плазмі крові зменшилися у середньому на 60 %, а кліренс коливався у межах 40-55 мл/хв.

Серцева недостатність. У пацієнтів із серцевою недостатністю збільшувалося виведення лізиноприлу порівняно зі здоровими добровольцями (середнє збільшення AUC становить 125 %), але по показниках виведення із сечею спостерігалось зменшення абсорбції майже на 16 %.

Діти. Фармакокінетичний профіль лізиноприлу був досліджений у пацієнтів віком від 6 до 16 років, які страждають на артеріальну гіпертензію і у яких ШКФ <30 мл/хв/1,73 м². При прийомі дози від 0,1 до 0,2 мг/кг стало значення концентрації лізиноприлу у плазмі крові, досягнуте протягом 6 годин, а також ступінь всмоктування, що ґрунтується на виведенні із сечею, становили приблизно 28 %. Значення відрізнялися від значень, отриманих у дорослих пацієнтів. Значення AUC і C_{max} у дітей у даному дослідженні збігаються зі значеннями, отриманими у дорослих.

Пацієнти літнього віку. У пацієнтів літнього віку рівні у крові та показники AUC вищі (збільшення майже на 60 %) порівняно з пацієнтами молодшого віку.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Артеріальна гіпертензія.
- Серцева недостатність (симптоматичне лікування).
- Гострий інфаркт міокарда (короткотривале лікування (6 тижнів) гемодинамічно стабільних пацієнтів 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.

- Гіперчутливість до лізиноприлу або до інших інгібіторів АПФ, або до однієї зі складових препарату.
- Ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний із попереднім лікуванням іншими інгібіторами АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Період вагітності або період, коли жінки планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Одночасне застосування препарату і високопропускних мембран з поліакрилнітрилнатрію-2-метилосульфону (наприклад, AN 69) при терміновому діалізі.

Одночасне застосування аліскіренвмісних препаратів пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями ниркової функції (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інші антигіпертензивні препарати. Одночасне застосування цих препаратів може підвищити гіпотензивний ефект лізиноприлу. Одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або іншими вазодилататорами може ще більше знизити артеріальний тиск.

Подвійна блокада РААС за допомогою комбінованого застосування *інгібіторів АПФ* (у т.ч. лізиноприлу), *блокаторів рецепторів ангіотензину* 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»).

Тканинні активатори плазміногену, такі імунодепресанти як mTOR-інгібітори (наприклад, темсіролімус, сиролімус, еверолімус). Можливе підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку.

Діуретики. На початку застосування комбінації лізиноприлу з діуретиками пацієнти можуть періодично відчувати надмірне зниження артеріального тиску при прийомі лізиноприлу. Можливість розвитку симптоматичної артеріальної гіпотензії при застосуванні лізиноприлу може бути зменшена у разі припинення лікування діуретиками перед початком терапії лізиноприлом.

Калійвмісні харчові добавки, калійзберігаючі діуретики або калійвмісні 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, тріматерен, амілорид), калійвмісних харчових добавок або солезамінників. Застосування калійвмісних харчових добавок, калійзберігаючих діуретиків або калійвмісних солезамінників може призводити до значного підвищення рівня калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Під час прийому лізиноприлу на тлі калійвивідних діуретиків гіпокаліємія, спричинена їх прийомом, може бути послаблена.

Літій. При одночасному прийомі літію та інгібіторів АПФ повідомлялося про оборотне збільшення концентрації літію у сироватці крові і зростання токсичності. Одночасне застосування тіазидних діуретиків з інгібіторами АПФ збільшує ризик отруєння літієм і посилює вже підвищений ризик токсичності літію. Одночасне застосування літію та лізиноприлу зазвичай не рекомендується, але якщо таке поєднання необхідне, слід проводити ретельний контроль рівня літію у сироватці крові.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) із вмістом ацетилсаліцилової кислоти ≥ 3 г на добу. Постійне застосування НПЗЗ (включаючи ацетилсаліцилову кислоту у дозі ≥ 3 г на добу, селективні інгібітори ЦОГ-2 та неселективні НПЗЗ) може зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ. Супутнє застосування НПЗЗ та інгібіторів АПФ може призвести до порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, особливо у пацієнтів літнього віку, у пацієнтів зі зневодненням (у т.ч. на тлі терапії діуретиками), спричиняє адитивний ефект на підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з уже існуючими порушеннями функції нирок. Ці ефекти зазвичай оборотні. Зрідка може виникнути гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів із групи ризику, таких як особи літнього віку та пацієнти зі зневодненням організму.

Золото. Нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи припливи, нудоту, запаморочення, артеріальну гіпотензію, що може бути дуже тяжкою) після ін'єкції золота (наприклад, натрію ауротиомалату) спостерігалися частіше у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ.

Трициклічні антидепресанти/антипсихотики/анестетики. Одночасне застосування деяких анестезуючих лікарських засобів, трициклічних антидепресантів та нейролептичних препаратів з інгібіторами АПФ може у подальшому призвести до зниження артеріального тиску.

Симпатоміметичні препарати. Симпатоміметичні препарати можуть зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

Антидіабетичні препарати. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та антидіабетичних препаратів (інсулін, гіпоглікемічні препарати) можуть посилити ефект зниження глюкози крові з ризиком гіпоглікемії. Виявилось, що це явище з більшою імовірністю можливе протягом перших тижнів комбінованої терапії та серед пацієнтів з нирковою недостатністю.

Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). У пацієнтів, які постійно застосовують інгібітори АПФ і одночасно застосовують Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), існує підвищений ризик розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітичні препарати, β-блокатори, нітрати. Лізіноприл можна застосовувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітичними препаратами, β-блокаторами та/або нітратами.

Особливості застосування.

Симптоматична артеріальна гіпотензія. Симптоматична артеріальна гіпотензія зрідка спостерігається у пацієнтів з неускладненою гіпертонічною хворобою. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які приймають лізіноприл, артеріальна 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 одержують високі дози петльових діуретиків, з гіпонатріємією або порушеннями функції нирок. У пацієнтів з підвищеним ризиком симптоматичної гіпотензії слід ретельно контролювати початок терапії та регулювання дози. Подібні застережні заходи стосуються пацієнтів з ішемічною хворобою серця або з порушенням мозкового кровообігу, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

У разі розвитку артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину, при необхідності провести внутрішньовенне вливання 0,9 % розчину натрію хлориду. Короткотривала гіпотензивна реакція не є протипоказанням для подальших доз, які зазвичай можна без ускладнень вводити після відновлення ефективного об'єму крові та зникнення скороминущої гіпотензивної реакції.

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 лізіноприлу.

Артеріальна гіпотензія при гострому інфаркті міокарда. При гострому інфаркті міокарда не можна розпочинати лікування лізіноприлом, якщо через попереднє застосування вазодилаторами існує ризик виникнення подальших серйозних гемодинамічних порушень. Це стосується пацієнтів із систолічним артеріальним тиском 100 мм рт. ст. або менше або з кардіогенним шоком. Протягом перших 3 днів після інфаркту міокарда дозу препарату необхідно зменшити, якщо систолічний тиск не перевищує 120 мм рт. ст. Якщо показник систолічного артеріального тиску становить менше ніж 100 мм рт. ст., підібрані дози необхідно зменшити до 5 мг або тимчасово – до 2,5 мг. Якщо після прийому лізіноприлу спостерігається пролонгована артеріальна гіпотензія (сistolічний тиск залишається меншим за 90 мм рт. ст. протягом більше 1 години), необхідно відмінити лікування лізіноприлом.

Стеноз аортального та мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія. Як і при прийомі інших інгібіторів АПФ, лізіноприл потрібно приймати обережно пацієнтам зі стенозом мітрального клапана або утрудненням викиду з лівого шлуночка, такими як аортальний стеноз чи гіпертрофічна кардіоміопатія.

Порушення функції нирок. У випадку ниркової недостатності (кліренс креатиніну <80 мл/хв) початкову дозу лізіноприлу потрібно скоригувати відповідно до показника кліренсу креатиніну пацієнта (див. таблицю), а потім – залежно від реакції хворого на лікування. У таких пацієнтів потрібно щоденно контролювати рівень калію у сироватці крові та кліренс креатиніну.

У пацієнтів із серцевою недостатністю гіпотензія після початку лікування інгібіторами АПФ може призвести до подальшого погіршення функції нирок. У таких випадках повідомлялося про розвиток гострої ниркової недостатності, зазвичай оборотної.

У деяких хворих із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом ниркової артерії єдиної нирки, які приймали інгібітори АПФ, підвищувалися рівні сечовини крові та креатиніну сироватки, що зазвичай поверталися до норми після припинення терапії. Найчастіше рівні зростали у пацієнтів із нирковою недостатністю. У випадку наявності реноваскулярної гіпертензії збільшується ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності. Лікування подібних хворих слід розпочинати під наглядом лікаря, низькими дозами з ретельним підбором. Оскільки терапія діуретиками може спричиняти все вищезазначене, їх прийом слід припинити та контролювати функцію нирок протягом перших тижнів лікування лізіноприлом.

У деяких хворих з артеріальною гіпертензією без явних захворювань судин нирок прийом лізиноприлу, особливо на тлі діуретиків, зумовлює підвищення рівня сечовини у крові і креатиніну в сироватці крові. Ці зміни, зазвичай, бувають незначними і скороминущими. Найчастіше вони виникали у пацієнтів із нирковою недостатністю в анамнезі. У такому випадку, можливо, буде потрібне зменшення дози препарату та/або припинення прийому діуретика та/або лізиноприлу.

Лікування гострого інфаркту міокарда лізиноприлом не показане пацієнтам з ознаками дисфункції нирок, при якій відзначається підвищений рівень креатиніну в сироватці крові > 177 мкмоль/л та/або протеїнурія >500 мг на добу. Якщо ниркова недостатність розвивається під час лікування лізиноприлом (концентрація креатиніну в сироватці крові > 265 мкмоль/л або збільшення у 2 рази показника до лікування), тоді лікар може розглянути можливість припинення прийому лізиноприлу.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк. Дуже рідко повідомляли про ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані у пацієнтів, які проходили лікування інгібіторами АПФ. У період лікування ангіоневротичний набряк може виникнути у будь-який час. У таких випадках прийом препарату необхідно терміново припинити, розпочати відповідну терапію і встановити спостереження для забезпечення повного зникнення симптомів. У випадках, коли набряк локалізовано у ділянці язика, що не призводить до порушення дихання, пацієнт може потребувати тривалого спостереження, оскільки терапія антигістамінними засобами та кортикостероїдами може виявитися недостатньою.

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 повинен 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.

Анафілактичні реакції у пацієнтів при гемодіалізі. Повідомлялося про анафілактичні реакції у пацієнтів, які проходили гемодіаліз із використанням високопроточних мембран (наприклад, AN 69) та одночасно лікувались інгібітором АПФ. Цим пацієнтам необхідно запропонувати змінити діалізні мембрани на мембрани іншого типу або застосовувати антигіпертензивний препарат іншого класу.

Анафілактоїдні реакції при аферезі ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Рідко у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, при аферезі ЛПНЩ з декстрансульфатом застосування інгібіторів АПФ може призвести до анафілактоїдних реакцій, які можуть загрожувати життю, тому слід тимчасово відмінити інгібітори АПФ перед кожним застосуванням.

Десенсибілізація. У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час десенсибілізуючої терапії (наприклад, до отрути перетинчастокрилик), розвиваються стійкі анафілактоїдні реакції. Цих реакцій вдалося уникнути у таких пацієнтів шляхом тимчасового припинення прийому інгібіторів АПФ, але після необережного повторного застосування препарату реакції відновлювалися.

Печінкова недостатність. Дуже рідко інгібітори АПФ асоціювалися із синдромом, який розпочинається з холестатичної жовтяниці і швидко прогресує до некрозу та (іноді) до летального наслідку. Механізм цього синдрому не виявлений. Пацієнтам, у яких під час прийому лізиноприлу розвинулася жовтяниця або спостерігалось значне підвищення печінкових ферментів, слід припинити прийом препарату та надати відповідну медичну допомогу.

Нейтропенія/агранулоцитоз. Зафіксовано випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які отримували інгібітора АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок і при відсутності інших ускладнюючих факторів нейтропенія спостерігається рідко. Після припинення прийому інгібітору АПФ нейтропенія та агранулоцитоз мають оборотний характер. Необхідно з надзвичайною обережністю призначати лізиноприл пацієнтам із колагенозом судин, а також при отриманні пацієнтами імунодепресивної терапії при лікуванні алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо на тлі порушення функції нирок. У деяких із цих пацієнтів розвивалися тяжкі інфекції, які іноді не реагували на

інтенсивну терапію антибіотиками. При застосуванні препарату таким пацієнтам рекомендується проводити періодичний контроль кількості лейкоцитів у крові і попередити пацієнтів про необхідність повідомляти про будь-які ознаки інфекції.

Подвійна блокада РААС. Одночасне застосування інгібіторів АПФ, 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 необхідно проводити тільки під ретельним наглядом фахівців та при частому ретельному моніторингу функції нирок, рівня електролітів крові, артеріального тиску.

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

Расова приналежність. Інгібітори АПФ можуть спричинити більш виражений ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у хворих європеїдної раси. Як і у випадку інших інгібіторів АПФ, антигіпертензивна дія лізиноприлу менше виражена у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас, можливо, внаслідок більшої поширеності осіб з низьким рівнем реніну у крові серед пацієнтів негроїдної раси з артеріальною гіпертензією.

Кашель. Після застосування інгібіторів АПФ можлива поява кашлю. Зазвичай кашель носить непродуктивний характер і припиняється після відміни терапії. Кашель, спричинений інгібіторами АПФ, слід розглядати при диференціальній діагностиці кашлю як один із можливих варіантів.

Хірургічні втручання/анестезія. У пацієнтів, які перенесли загальне хірургічне втручання або анестезію засобами, що спричиняють артеріальну гіпотензію, лізиноприл може блокувати утворення ангіотензину II після компенсаторної секреції реніну. Якщо спостерігається артеріальна гіпотензія, що виникла завдяки цьому механізму, необхідно відкоригувати рівень об'єму циркулюючої крові.

Гіперкаліємія. Зафіксовано кілька випадків підвищення рівня калію у сироватці крові пацієнтів, які проходили терапію інгібіторами АПФ, включаючи лізиноприл. Серед пацієнтів, які мають високий ризик розвитку гіперкаліємії, знаходяться пацієнти з нирковою недостатністю, цукровим діабетом або ті, які одночасно застосовують калійвмісні харчові добавки, калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, тріамтерен або амілорид) або замінники солі з калієм, або пацієнти, які приймають інші препарати, що підвищують рівень калію у сироватці крові (наприклад, гепарин, комбінація триметоприм/сульфаметоксазол, також відома як ко-тримоксазол). Якщо одночасне застосування вищезгаданих препаратів вважається доцільним, рекомендується регулярний контроль рівня калію у сироватці крові.

Пацієнти, хворі на цукровий діабет. У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які приймали перорально антидіабетичні препарати або інсулін, необхідно здійснювати ретельний глікемічний контроль під час першого місяця терапії інгібіторами АПФ.

Літій. Загалом комбінація літію та лізиноприлу не рекомендується.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Лікарський засіб протипоказаний для застосування вагітним або жінкам, які планують вагітність. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Відомо, що тривалий вплив інгібіторів АПФ під час II та III триместрів вагітності стимулює появу фетотоксичності (зниження ниркової функції, маловоддя, затримку окостеніння черепа) та неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). У разі впливу інгібіторів АПФ під час II триместру вагітності рекомендується контролювати функцію нирок і кістки черепа за допомогою УЗД.

Немовлят, матері яких приймали лізиноприл, слід ретельно перевіряти на наявність артеріальної гіпотензії.

Період годування груддю. Оскільки інформація щодо можливості застосування лізиноприлу під час годування груддю відсутня, прийом лізиноприлу не рекомендується. У цей період бажано застосовувати альтернативне лікування, профіль безпеки якого краще вивчений, особливо якщо вигодовують новонароджену або недоношену дитину.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Слід брати до уваги, що під час прийому лізиноприлу здатність керувати автотранспортом або іншими потенційно небезпечними механізмами може бути порушена внаслідок можливого запаморочення та підвищеної втомлюваності.

Спосіб застосування та дози.

Лізиноприл рекомендується застосовувати перорально 1 раз на добу, приблизно в один і той самий час. Вживання їжі не впливає на абсорбцію таблеток лізиноприлу. Дозу потрібно визначати індивідуально відповідно до реакції пацієнта та артеріального тиску.

Артеріальна гіпертензія

Лізиноприл можна застосовувати як монотерапію та у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами.

Початкова доза.

Для хворих з артеріальною гіпертензією рекомендована початкова доза становить 10 мг. Пацієнти з дуже активною РААС (зокрема з реноваскулярною гіпертензією, підвищеним виведенням солі з організму та/або зниженим об'ємом міжклітинної рідини, серцевою недостатністю або тяжкою формою артеріальної гіпертензії) можуть відчувати надмірне зниження артеріального тиску після прийому початкової дози. Для таких пацієнтів рекомендована початкова доза становить 2,5-5 мг, початок лікування повинен проходити під безпосереднім наглядом лікаря. Зменшення початкової дози рекомендується також у разі наявності ниркової недостатності (див. таблицю).

Підтримуюча доза.

Звичайна рекомендована підтримуюча доза становить 20 мг 1 раз на добу. Якщо застосування цієї дози не дає достатнього терапевтичного ефекту протягом 2-4 тижнів, її можна збільшити. Максимальна добова доза становить 80 мг на добу.

Пацієнти, які приймають діуретичні препарати.

Симптоматична артеріальна гіпотензія може виникнути після початку лікування лізиноприлом. Це імовірніше для пацієнтів, які приймають діуретики під час лікування лізиноприлом. Тому таким пацієнтам рекомендується приймати препарат з обережністю через імовірність підвищеного виведення солі з організму та/або зниження об'єму міжклітинної рідини. Якщо є така можливість, необхідно припинити лікування діуретиками за 2-3 дні до початку терапії лізиноприлом. Для хворих з артеріальною гіпертензією, які не можуть припинити лікування діуретиками, терапію лізиноприлом слід розпочинати з дози 5 мг. Необхідно перевіряти функцію нирок та рівень калію у сироватці крові. Наступні дози лізиноприлу необхідно підбирати відповідно до реакції артеріального тиску. У разі потреби терапію діуретиками можна поновити.

Підбір дозування для хворих із нирковою недостатністю.

Дозування для хворих із нирковою недостатністю повинно базуватися на кліренсі креатиніну, як показано нижче у таблиці.

Підбір дозування для хворих із нирковою недостатністю.

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

*дозування та/або частоту прийому необхідно розраховувати, виходячи з показників реакції артеріального тиску.

Дозу можна поступово збільшувати, поки артеріальний тиск не нормалізується, або до досягнення максимальної дози – 40 мг на добу.

Застосування дітям з артеріальною гіпертензією у віці 6-16 років.

Рекомендована початкова доза - 2,5 мг 1 раз на добу у пацієнтів з масою тіла від 20 до 50 кг та 5 мг 1 раз на добу у пацієнтів з масою тіла ≥ 50 кг. Дозування коригувати слід індивідуально максимально до 20 мг на добу у пацієнтів масою тіла від 20 до <50 кг та 40 мг – у пацієнтів ≥ 50 кг. Дози вище 0,61 мг/кг (або понад 40 мг) не досліджувалися у педіатричних пацієнтів (див. розділ

«Фармакологічні властивості»). Дітям зі зниженою функцією нирок слід застосовувати меншу початкову дозу або збільшити інтервал дозування.

При необхідності застосування лізиноприлу у дозі 2,5 мг призначати лікарський засіб у відповідному дозуванні або лікарській формі.

Хронічна серцева недостатність.

Пацієнтам із симптоматичною серцевою недостатністю слід приймати лізиноприл як допоміжну терапію до діуретиків, препаратів наперстянки або β-блокаторів. Терапію лізиноприлом можна розпочинати з дозування 2,5 мг 1 раз на добу, прийом препарату необхідно здійснювати під наглядом лікаря, щоб виявити початковий ефект препарату на артеріальний тиск.

Дозування препарату лізиноприл необхідно підвищувати:

- збільшуючи дозу не більше ніж на 10 мг;
- інтервал між підвищенням дози повинен становити не менше 2 тижнів;
- до найвищої дози, яку переносить пацієнт, максимум до 35 мг 1 раз на добу.

Підбір дозування повинен базуватися на клінічній реакції кожного окремого пацієнта. Пацієнтам, які мають високий ризик симптоматичної гіпотензії, наприклад пацієнтам із підвищеним рівнем виведення солі з організму з або без гіпонатріємії, пацієнтам з гіповолемією або пацієнтам, які проходили інтенсивну терапію діуретиками, слід покращити свій стан, якщо це можливо, до початку терапії лізиноприлом. Необхідно перевіряти функцію нирок та рівень калію у сироватці крові.

Гострий інфаркт міокарда.

Залежно від обставин, пацієнт повинен пройти стандартну рекомендовану терапію, таку як лікування тромболітиками, ацетилсаліциловою кислотою та β-блокаторами. Разом з цим можна застосовувати нітрогліцерин внутрішньовенно або трансдермально.

Початкова доза (перші 3 дні після перенесеного інфаркту).

Лікування лізиноприлом можна розпочати у перші 24 години після появи перших симптомів. Лікування не слід розпочинати, якщо показник систолічного артеріального тиску становить менше ніж 100 мм рт. ст. Початкова доза лізиноприлу становить 5 мг перорально, потім слід приймати 5 мг через 24 години, 10 мг – через 48 годин та 10 мг щоденно. Пацієнтам із систолічним тиском, що не перевищує 120 мм рт. ст., перед початком або під час терапії у перші 3 дні після інфаркту лікування слід розпочинати з нижчої дози – 2,5 мг.

У разі ниркової недостатності (кліренс креатиніну <80 мл/хв) початкову дозу лізиноприлу необхідно підбирати відповідно до показників кліренсу креатиніну пацієнта (див. таблицю).

Підтримуюча доза.

Рекомендована підтримуюча доза становить 10 мг 1 раз на добу. У разі виникнення артеріальної гіпотензії (сistolічний тиск – менше ніж 100 мм рт. ст.) підтримуюча добова доза не повинна перевищувати 5 мг на добу, у разі необхідності зазначену дозу можна зменшити до 2,5 мг. Якщо після прийому лізиноприлу спостерігається пролонгована артеріальна гіпотензія (сistolічний тиск залишається менше 90 мм рт. ст. протягом більше 1 години), необхідно відмінити терапію препаратом. Рекомендується терапія протягом 6 тижнів, потім необхідно провести повторну оцінку стану пацієнта. Пацієнтам із симптомами серцевої недостатності необхідно і надалі продовжувати лікування лізиноприлом.

Ускладнення з боку нирок при цукровому діабеті.

Для хворих на цукровий діабет II типу, з артеріальною гіпертензією та початковою стадією нефропатії доза лізиноприлу становить 10 мг 1 раз на добу, яку у разі необхідності можна збільшити до 20 мг 1 раз на добу для досягнення стійкого артеріального тиску нижче 90 мм рт. ст. У разі ниркової недостатності (кліренс креатиніну <80 мл/хв) початкову дозу лізиноприлу необхідно підбирати відповідно до показників кліренсу креатиніну пацієнта (див. таблицю).

Педіатрична популяція

Існує обмежений досвід безпеки та ефективності застосування препарату дітям з артеріальною гіпертензією віком менше 6 років, але немає досвіду застосування для інших показань. Лізиноприл не рекомендується застосовувати дітям за іншими показаннями, окрім артеріальної гіпертензії, та дітям у віці до 6 років або дітям з тяжкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв /1,73 м²) (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

При необхідності застосування лізіноприлу у дозі 2,5 мг призначати лікарський засіб у відповідному дозуванні або лікарській формі.

Пацієнти літнього віку

У клінічних випробуваннях не було виявлено змін у ефективності або безпеці препарату, пов'язаних з віком. Однак при досягненні віку, що асоціюється зі зниженням ниркової функції, початкову дозу лізіноприлу необхідно підбирати відповідно до вказівок, наведених у таблиці. Після цього дозу потрібно підбирати відповідно до реакції та артеріального тиску.

Застосування у пацієнтів із пересадженою ниркою.

Немає досвіду застосування лізіноприлу для лікування пацієнтів із нещодавно пересадженою ниркою. Отже, лікування лізіноприлом таким пацієнтам не рекомендується.

Діти.

Існує обмежений досвід безпеки та ефективності застосування препарату дітям з артеріальною гіпертензією віком менше 6 років, але немає досвіду застосування для інших показань. Лізіноприл не рекомендується застосовувати дітям за іншими показаннями, окрім артеріальної гіпертензії, та дітям у віці до 6 років або дітям з тяжкими порушеннями функції нирок (ШКФ <30 мл/хв /1,73 м²) (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Передозування.

Дані щодо передозування людей обмежені. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати артеріальну гіпотензію, циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, прискорене серцебиття, брадикардію, запаморочення, неспокій і кашель.

Лікування: внутрішньовенне введення сольових розчинів. У випадках виникнення артеріальної гіпотензії пацієнта необхідно покласти у горизонтальне положення. Якщо є можливість, можна застосувати введення ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів. Якщо препарат застосовували нещодавно, прийняти міри з виведення лізіноприлу з організму (наприклад, викликати блювання, промити шлунок, застосувати абсорбенти та сульфат натрію). Використання кардіостимулятора показане при стійкій до терапії брадикардії. Необхідно часто перевіряти показники життєво важливих органів, концентрацію електролітів та креатиніну у сироватці крові.

Побічні реакції.

При застосуванні препарату та інших інгібітор АПФ можливі нижченаведені побічні ефекти з наступною частотою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не може бути оцінена внаслідок відсутності даних).

З боку лімфатичної системи та системи крові: рідко – зниження рівня гемоглобіну та гематокриту; дуже рідко – пригнічення кістково-мозкового кровотворення, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання.

З боку імунної системи: частота невідома – анафілактичні/анафілактоїдні реакції.

Метаболічні та аліментарні розлади: дуже рідко – гіпоглікемія.

З боку психіки та нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; нечасто – зміни настрою, парестезії, вертиго, порушення смакових відчуттів, розлади сну, галюцинації; рідко – сплутаність свідомості, порушення нюху; частота невідома – депресія, непритомність.

З боку серцево-судинної системи: часто – ортостатичні порушення (включаючи артеріальну гіпотензію); нечасто – інфаркт міокарда або інсульт (як наслідок значного зниження артеріального тиску у пацієнтів з високим ризиком), відчуття посиленого серцебиття, тахікардія, феномен Рейно.

З боку дихальної системи: часто – кашель; нечасто – риніт; дуже рідко – бронхоспазм, синусит, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

З боку травного тракту: часто – діарея, блювання; нечасто – нудота, абдомінальний біль, диспепсія; рідко – сухість у роті; дуже рідко – панкреатит, інтестинальний ангіоневротичний набряк, гепатит холестатичний або гепатоцелюлярний, жовтяниця, печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – висипання, свербіж; рідко – кропив'янка алопеція, псоріаз, реакції гіперчутливості/ангіоневротичний набряк обличчя, губ, язика, кінцівок, голосової щілини та/або глотки; дуже рідко – підвищене потовиділення, пухирчатка, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, лімфоцитоз шкіри.

Шкірні реакції супроводжувалися пропасницею, міалгією, артралгією/артритом, васкулітом, еозинофілією, лейкоцитозом та/або позитивним аналізом на антинуклеарні антитіла (АНА-титром), підвищенням ШОЕ, висипаннями, фоточутливістю або іншими дерматологічними проявами.

З боку нирок: часто – дисфункція нирок; рідко – уремія, гостра ниркова недостатність; дуже рідко – олігурія/анурія.

З боку репродуктивної системи: нечасто – імпотенція; рідко – гінекомастія.

З боку ендокринної системи: частота невідома – неадекватна секреція антидіуретичного гормону.

Загальні порушення: нечасто – підвищена втомлюваність, астенія.

Результати біохімічних лабораторних показників: нечасто – підвищення концентрації сечовини, креатиніну, ферментів печінки та калію у сироватці крові, підвищення білірубіну в сироватці крові, гіпонатріємія.

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Звітування про підозрювані побічні реакції лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення користі і ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу.

У разі виникнення побічних реакцій та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися через форму зворотнього зв'язку веб-сайту: www.ukraine.medochemie.com

Термін придатності. 4 роки.

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

Упаковка. Таблетки по 5 мг або 10 мг, або 20 мг. По 10 таблеток у блістері. Таблетки по 5 мг та 10 мг: по 3 блістери у картонній коробці. Таблетки по 20 мг: по 2 або 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Медокемі ЛТД (Центральний Завод)/Medochemie LTD (Central Factory).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1-10 вул. Константинуполес, Лімасол, 3011, Кіпр/1-10 Constantinoupoleos Street, Limassol, 3011, Сургус.