

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ДАПРИЛ**  
**(DAPRIL)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 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. 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 наднирникових залоз. Результатом пригнічення АПФ зменшення концентрації ангіотензину II, що, у свою чергу, призводить до ослаблення судинозвужувальної активності та зниження виділення альдостерону. Останнє зниження може підвищити концентрацію калію у сироватці крові.

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

**Всмоктування.** Після перорального прийому лізиноприл повільно і не повністю всмоктується у травному тракті. Абсорбція препарату після перорального прийому становить приблизно 25 % з між індивідуальною варіабельністю (6-60 %). Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування.

Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 6-8 годин.

**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 з сечею. При багаторазовому прийомі період напіввиведення лізиноприлу становить 12,6 години. Кліренс у здорових учасників дослідження становить близько 50 мл/хв. Зменшення концентрацій препарату у сироватці крові проявляється у подовженні термінального періоду напіврозпаду, що не впливає на накопичення препарату. Цей термінальний період представляє 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 учасниками дослідження у зв'язку зі зменшенням кліренсу.

**Ниркова недостатність.** При порушенні функції нирок знижується виведення лізиноприлу, що відбувається переважно через нирки, але воно стає клінічно важливим лише у випадку зменшення швидкості клубочкової фільтрації < 30 мл/хв. При середньому та легкому ступені ниркової недостатності (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв) середня АУС збільшилася 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 учасниками дослідження (середнє збільшення AUC становить 125 %), але по показниках виведення з сечею спостерігалось зменшення абсорбції майже на 16 %.

**Пацієнти літнього віку.** У пацієнтів літнього віку вищі рівні у крові та показники площі під кривою залежності «концентрація-час» (збільшення майже на 60 %) порівняно з пацієнтами молодшого віку.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

- Артеріальна гіпертензія;
- хронічна серцева недостатність;
- гострий інфаркт міокарда у хворих зі стабільною гемодинамікою (систоличний артеріальний тиск > 100 мм. рт. ст.);
- діабетична нефропатія при цукровому діабеті II типу.

### **Протипоказання.**

- При гіперчутливості до лізиноприлу або до інших інгібіторів АПФ, або однієї зі складових препарату.
- Ангіоневротичний набряк в анамнезі (у тому числі після застосування інгібіторів АПФ, ідіопатичний та спадковий набряк Квінке).
- Аортальний або мітральний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія з вираженими гемодинамічними порушеннями.
- Білатеральний стеноз ниркової артерії або стеноз артерії єдиної нирки.
- Гострий інфаркт міокарда з нестабільною гемодинамікою.
- Кардіогенний шок.
- Пацієнти з рівнем креатиніну в сироватці крові  $\geq 220$  мкмоль/л.
- Одночасне застосування препарату і високопропускних мембран з поліакрилнітрилнатрію-2-метилосульфону (наприклад, AN 69) при терміновому діалізі.
- Первинний гіперальдостеронізм.

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

**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 замінники солі з вмістом калію.** Застосування калійвмісних харчових добавок, калійзберігаючих діуретиків або калійвмісних солезамінників може призводити до значного підвищення рівня калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок. Під час прийому лізиноприлу на тлі калійвивідних діуретиків гіпокаліємія, спричинена їх прийомом, може бути послаблена.

**Літій.** Одночасне застосування літію та лізиноприлу зазвичай не рекомендується. При одночасному прийомі літію та інгібіторів АПФ повідомлялося про оборотне збільшення концентрації літію у сироватці крові і зростання токсичності. Одночасне призначення тiazидних діуретиків з інгібіторами АПФ збільшує ризик отруєння літієм і посилює вже підвищений ризик токсичності літію.

**Алкоголь.** Потенціє гіпотензивну дію лізиноприлу.

**Алопуринол, цитостатики, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід.** При одночасному застосуванні з лізиноприлом можуть викликати лейкопенію.

**Лікарські засоби, які пригнічують функцію кісткового мозку.** При одночасному застосуванні з лізиноприлом підвищують ризик виникнення нейтропенії і/або агранулоцитозу.

**Естрогени.** При одночасному призначенні можливе зменшення гіпотензивного ефекту лізиноприлу за рахунок затримки рідини в організмі.

**Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) з вмістом ацетилсаліцилової кислоти  $\geq 3$  г/добу.** Постійне застосування НПЗЗ може зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ. НПЗЗ та інгібітори АПФ викликають сукупний ефект на підвищення рівня калію у сироватці крові і можуть призвести до погіршення функції нирок. Ці ефекти зазвичай оборотні. Зрідка може виникнути гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів з групи ризику, таких як особи літнього віку та пацієнти зі зневодненням організму.

*Інші антигіпертензивні препарати.* Одночасне застосування цих препаратів може підвищити гіпотензивний ефект лізиноприлу. Одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або іншими вазодилаторами може у подальшому зменшити артеріальний тиск. *Трициклічні антидепресанти.* Одночасне застосування деяких анестезуючих медичних засобів, трициклічних антидепресантів та нейролептичних препаратів з інгібіторами АПФ може у подальшому призвести до зниження артеріального тиску.

*Симптоміметичні препарати.* Симптоміметичні 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 має місце протягом перших тижнів комбінованої терапії та серед пацієнтів з нирковою недостатністю.

*Ацетилсаліцилова кислота, тромболітичні препарати,  $\beta$ -блокатори, нітрати.* Лізиноприл можна застосовувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітичними препаратами,  $\beta$ -блокаторами та/або нітратами.

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

### **Особливості застосування.**

Виникнення *симптоматичної артеріальної гіпотензії* найімовірніше 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.

Нерідко артеріальна гіпотензія, особливо після першої дози, може розвинути у хворих із тяжкими формами серцевої недостатності, що слід враховувати, призначаючи лізиноприл. При появі 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 пацієнтів з гіпертензією, які приймають лізиноприл, вірогідність виникнення гіпотензії вища, якщо існує дегідратація, наприклад, при терапії діуретиками, діареї, внаслідок блювання, застосування безсольової дієти, діалізу, або у тих, хто має тяжку форму ренін залежної гіпертензії. У пацієнтів із серцевою недостатністю з або без ниркової недостатності може спостерігатися симптоматична гіпотензія.

Вірогідність її виникнення вища у пацієнтів з більш тяжкими формами серцевої недостатності, що виявляється у застосуванні високих доз петльових діуретиків, гіпонатріємії або функціональній нирковій недостатності. Початок терапії і корекція дози у пацієнтів з підвищеним ризиком симптоматичної гіпотензії повинні проводитися під ретельним медичним наглядом. Схожі застережні засоби потрібно застосовувати до пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю, які мають нормальний або низький артеріальний тиск, при застосуванні лізиноприлу, може спостерігатися додаткове зниження системного артеріального тиску. Цей ефект є очікуваним і зазвичай не є причиною припинення лікування.

Якщо прояви артеріальної гіпотензії набувають клінічного характеру, можливо, необхідно зменшити дозу або припинити застосування лізиноприлу.

*Артеріальна гіпотензія при гострому інфаркті міокарда.* При гострому інфаркті міокарда не можна розпочинати лікування лізиноприлом, 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 менш ніж 100 мм рт. ст., підібрані дози необхідно зменшити до 5 мг або тимчасово до 2,5 мг. Якщо після прийому лізиноприлу спостерігається пролонгована артеріальна гіпотензія (систолічний тиск залишається меншим за 90 мм рт. ст. протягом

більше 1 години), необхідно відмінити лікування лізиноприлом.

Застосування пацієнтам з трансплантованою ниркою. Досвід призначення лізиноприлу пацієнтам, яким нещодавно була проведена трансплантація нирки, відсутній. Тому лікування лізиноприлом не рекомендується.

У літньому віці однакові дози препарату можуть супроводжуватися підвищенням його концентрації в крові, з цієї причини слід визначити дозу з особливою обережністю і з урахуванням стану функції нирок пацієнта. Незважаючи на це, між молодими і літніми пацієнтами не було виявлено суттєвих відмінностей у гітензивній ефективності лізиноприлу.

*Стеноз аортального та мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія*

Як і при прийомі інших інгібіторів АПФ, лізиноприл 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 лізиноприлу потрібно скоригувати відповідно до показника кліренсу креатиніну пацієнта (див. таблицю 1), 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 двостороннім 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 та їх ретельним підбором. Оскільки терапія діуретиками може сприяти всьому вище зазначеному, їх прийом слід припинити та контролювати функцію нирок протягом перших тижнів лікування лізиноприлом.

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, як правило, 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/чи протеїнурія > 500 мг/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 розглядати можливість припинення прийому лізиноприлу.

*Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.* Надзвичайно рідко повідомлялося 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.

*Анафілактичні реакції у пацієнтів, які проходять гемодіаліз.* Повідомлялося про анафілактичні реакції у пацієнтів, які проходили гемодіаліз з 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.

*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 медичного препарату реакції відновлювалися.

**Печінкова недостатність.** Дуже рідко інгібітори АПФ асоціювалися з 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 розвинулась жовтяниця або спостерігалися значні підвищення печінкових ферментів, слід припинити прийом препарату та надати відповідну медичну допомогу.

**Нейтропенія/агранулоцитоз.** Повідомлялося про випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які отримували інгібітори 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 з колагенозом судин, а також при отриманні пацієнтами імундепресивної терапії при лікуванні алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо на тлі порушення функції нирок. При застосуванні препарату таким пацієнтам рекомендується проводити періодичний контроль кількості лейкоцитів у крові і попередити пацієнтів про необхідність повідомляти про будь-які ознаки інфекції.

**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 ОЦК.

**Гіперкаліємія.** Повідомлялося про 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 які одночасно застосовують калійні добавки, калійзберігаючі діуретики або замінники солі з вмістом калію, або пацієнти, які приймають інші препарати, що підвищують рівень калію у сироватці крові (наприклад, гепарин). Якщо одночасне застосування вищезгаданих препаратів вважається за доцільне, 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.

**Анафілактоїдні реакції, що виникають під час аферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).**

Оскільки при аферезі ЛПНЩ з сульфатом декстрану застосування інгібіторів АПФ може призвести до анафілактоїдних реакцій, які можуть загрожувати життю, слід тимчасово відмінити інгібітори АПФ перед кожним застосуванням.

**Расова приналежність.** Інгібітори АПФ можуть спричинити більш виражений ангіоневротичний набряк у пацієнтів з темним кольором шкіри, ніж у хворих європеїдної раси. Також у даної групи хворих гіпотензивний ефект лізиноприлу є менш вираженим унаслідок переважаючих низьких фракцій реніну.

**Літій.** Загалом комбінація літію та лізиноприлу не рекомендується.

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

Препарат не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю.

### ***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 однієї той самий час. Прийом 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 ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (зокрема з реноваскулярною гіпертензією, підвищеним виведенням солі з організму та/або зниженим об'ємом міжклітинної рідини, серцевою недостатністю або тяжкою формою артеріальної гіпертензії) можуть відчути надмірне зниження артеріального тиску після прийому початкової дози. Для таких пацієнтів рекомендована початкова доза становить 2,5-5 мг, початок лікування має проходити під безпосереднім наглядом лікаря. Зменшення початкової дози рекомендується також у разі наявності ниркової недостатності (див. нижче таблицю 1).

#### *Підтримуюча доза.*

Звичайна рекомендована підтримуюча доза становить 20 мг одноразово на добу. Якщо призначення 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 має базуватися на кліренсі креатиніну, як показано нижче у таблиці 1.

#### Таблиця 1. Підбір дозування для хворих із нирковою недостатністю.

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

\* – 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 у 40 мг на добу.

#### *Хронічна серцева недостатність.*

Пацієнтам із симптоматичною серцевою недостатністю слід приймати лізиноприл у якості допоміжної терапії 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 більш ніж на 10 мг;
- інтервали між підвищенням дози мають становити не менше 2 тижнів;
- до найвищої дози, яку переносить пацієнт, максимум до 35 мг 1 раз на добу.

Підбір дозування має базуватися на клінічній реакції кожного окремого пацієнта. Пацієнтам, які мають високий ризик симптоматичної гіпотензії, наприклад, пацієнтам з 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 має пройти стандартну рекомендовану терапію, таку як лікування тромболітиками, аспірином та  $\beta$ -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 менш ніж 100 мм рт. ст.

Початкова доза лізиноприлу становить 5 мг перорально, потім 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. таб. 1).

*Підтримуюча доза.*

Рекомендована підтримуюча доза становить 10 мг 1 раз на добу. У разі виникнення артеріальної гіпотензії (сistolічний тиск менш ніж 100 мм рт. ст.) підтримуюча добова доза не має 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 меншим за 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.

*Діабетична нефропатія.*

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. таб. 1).

*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 лізиноприлу необхідно підбирати відповідно до вказівок, наведених у таблиці 1. Після цього дозу потрібно підбирати відповідно до реакції та артеріального тиску.

*Діти.*

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені, тому не слід призначати Даприл цій віковій категорії пацієнтів.

**Передозування.**

*Симптоми:* артеріальна гіпотензія, циркуляторний шок, брадикардія, водно-електролітні порушення, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, посилене серцебиття, запаморочення, неспокій та 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 лізиноприлу з організму (наприклад, викликати блювання, промивання шлунка, застосування абсорбентів та сульфату натрію). Використання кардіостимулятора показано при стійкій до терапії брадикардії. Необхідно часто перевіряти показники життєво важливих органів, концентрацію електролітів та креатиніну у сироватці крові.

Лізиноприл може бути видалений з організму за допомогою гемодіалізу, при цьому слід уникати використання високопропускних мембран з поліакрилнітрилнатрію-2-метилосульфату (наприклад, AN 69).

У випадку ангіоневротичного набряку призначати антигістамінні препарати. Якщо клінічна ситуація супроводжується набряком язика, голосової щілини, гортані, необхідно в ургентному порядку розпочати лікування шляхом трансдермального введення 0,3-0,5 мл розчину адреналіну (1:1000), для забезпечення прохідності дихальних шляхів показані інтубація або ларинготомія.

### ***Побічні реакції.***

При застосуванні препарату можливі нижченаведені побічні ефекти.

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

*З боку метаболізму:* гіпоглікемія.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, зміни настрою, парестезії, порушення смакових відчуттів, розлади сну, порушення рівноваги, дезорієнтація, сплутаність свідомості, порушення нюху, депресія, непритомність, вертиго.

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

*З боку кістково-м'язової системи:* м'язові спазми.

*З боку дихальної системи:* кашель, бронхіт, риніт, задишка, диспное, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, синусит, глосит, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія, інфекції верхніх дихальних шляхів.

*З боку травного тракту та печінки:* діарея, блювання, нудота, абдомінальний біль, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, зміни смаку, панкреатит, інтестинальний ангіоневротичний набряк, запор, гепатит холестатичний або гепатоцелюлярний, жовтяниця, печінкова недостатність.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* висипання, свербіж, реакції гіперчутливості/ангіоневротичний набряк обличчя, губ, язика, кінцівок, голосової щілини та/або глотки, відчуття жару, піперемія шкіри, кропив'янка алопеція, псоріаз, підсилення потовиділення, пухирчатка, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, лімфоцитоз шкіри, шкірні реакції супроводжувалися пропасницею, міалгією, артралгією, васкулітом, еозинофілією, лейкоцитозом та/або позитивним аналізом на антинуклеарні антитіла (АНА-титром), підвищенням ШОЕ, висипаннями, фоточутливістю.

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

*З боку репродуктивної системи:* імпотенція, гінекомастія.

*З боку ендокринної системи:* неадекватна секреція антидіуретичного гормону.

*Загальні порушення:* підвищена втомлюваність, астенія.

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

### ***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/Medochemie LTD.

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

1-10, вул. Константинуполес, Лімассол, 3011, Кіпр, (Центральний завод)/

1-10 Constantinoupoleos Street, Limassol, 3011, Cyprus (Central Factory).