

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## ЛІНОТОР® (LINOTOR®)

### **Склад:**

*діюча речовина:* лізиноприл;

1 таблетка містить лізиноприлу (у формі дигідрату) 5 мг або,

1 таблетка містить лізиноприлу (у формі дигідрату) 10 мг або,

1 таблетка містить лізиноприлу (у формі дигідрату) 20 мг;

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

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

Лінотор® по 5 мг – таблетки круглої форми діаметром 6,0 мм з двоопуклою поверхнею, світло-рожевого кольору, з рискою з одного боку та відбитком «PhI» з іншого.

Лінотор® по 10 мг – таблетки круглої форми діаметром 6,0 мм з двоопуклою поверхнею, рожево-коричневого кольору, з рискою з одного боку та відбитком «PhI» з іншого.

Лінотор® по 20 мг – таблетки круглої форми діаметром 8,0 мм з двоопуклою поверхнею, світло-рожево-коричневого кольору, з відбитком «PhI» з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

Код АТХ С09А А03.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Лізиноприл є інгібітором пептидилдипептидази. Лізиноприл інгібує АПФ, який є каталізатором перетворення ангіотензину I в ангіотензин II, якому властива судинозвужувальна дія. Також ангіотензин II стимулює секрецію альдостерону у корі надниркових залоз. Пригнічення АПФ призводить до зменшення концентрації ангіотензину II у плазмі крові, що спричиняє зниження вазоконстрикції та зменшення секреції альдостерону, а також може призвести до зростання концентрації калію у сироватці крові.

Механізм, завдяки якому лізиноприл зменшує показники артеріального тиску – це первинне пригнічення ренін-альдостеронової системи, лізиноприл чинить гіпотензивну дію навіть у пацієнтів з низьким реніном. АПФ є ідентичним до кінази II, ферменту, який розщеплює брадикінін. Досі не з'ясовано, чи відіграють певну роль у терапевтичній дії лізиноприлу збільшені рівні потужного судинорозширювального пептиду – брадикініну.

Артеріальний тиск починає знижуватися через годину після перорального прийому препарату, максимальний гіпотензивний ефект досягається через 6 годин. Тривалість дії лізиноприлу становить близько 24 годин та залежить від дози.

У деяких випадках досягнення оптимального зниження артеріального тиску відбувається через 2-4 тижні після початку терапії. При тривалому лікуванні антигіпертензивний ефект препарату не знижується. При раптовому припиненні лікування швидкого або суттєвого підвищення (до початкового рівня) артеріального тиску не виникає.

*Фармакокінетика.*

Лізиноприл є інгібітором АПФ для перорального застосування, що не містить сульфгідрильних груп. Після перорального прийому лізиноприлу максимальна його концентрація у сироватці крові досягається протягом 7 годин, хоча у хворих із гострим інфарктом міокарда була відзначена деяка тенденція до незначного збільшення часу, необхідного для досягнення максимальної концентрації у сироватці крові. Середнє значення абсорбції лізиноприлу становить близько

25 % і варіює в окремих пацієнтів залежно від величини прийнятої дози (5-80 мг) у діапазоні від 6 до 60 %. Ці дані базуються на кількості препарату, визначеного в сечі. У пацієнтів із серцевою недостатністю абсолютна біодоступність знижується приблизно на 16 %. Прийом їжі не впливає на всмоктування лізиноприлу.

Лізиноприл не зв'язується з іншими білками сироватки крові, окрім циркулюючого АПФ.

Лізиноприл не метаболізується і повністю виводиться із сечею у незміненому вигляді. При багаторазовому прийомі ефективний кумулятивний напівперіод лізиноприлу становить 12,6 години. Кліренс лізиноприлу у здорових добровольців становить близько 50 мл/хв. Зменшення концентрації у сироватці крові демонструє пролонговану термінальну фазу та не має відношення до накопичення препарату. Ця завершальна фаза, вірогідно, свідчить про інтенсивне зв'язування з АПФ і не пропорційна до дози.

У хворих на цироз порушення функції печінки призводить до зменшення абсорбції лізиноприлу (близько 30 % після визначення в сечі), а також до збільшення експозиції (близько 50 %) порівняно зі здоровими добровольцями, внаслідок зниження кліренсу.

Порушення функції нирок знижує елімінацію лізиноприлу, що виводиться нирками, але це зниження є клінічно важливим лише тоді, коли показники клубочкової фільтрації нижчі

30 мл/хв. При легкому та помірному ступені ураження нирок (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв) середнє значення AUC зростає тільки на 13 %, тоді як при тяжкому ступені ураження нирок (кліренс креатиніну 5-30 мл/хв) спостерігається збільшення середнього значення AUC у 4,5 раза.

Лізиноприл може бути виведений за допомогою діалізу. Протягом гемодіалізу, тривалість якого становить 4 години, концентрація лізиноприлу у плазмі крові знижується в середньому на 60 % із кліренсом діалізу між 40 і 55 мл/хв.

Пацієнти із серцевою недостатністю мають набагато більшу експозицію лізиноприлу порівняно зі здоровими добровольцями (збільшення значення AUC в середньому становить 125 %), але, ґрунтуючись на кількості лізиноприлу, визначеній у сечі, наявне зменшення абсорбції становить приблизно 16 % порівняно зі здоровими добровольцями.

Пацієнти літнього віку мають вищий рівень препарату в крові та вище значення AUC (збільшення становить близько 60 %) порівняно з молодшими пацієнтами.

## **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.**

- Гіперчутливість 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).
- Стеноз мітрального клапана або гіпертрофічна кардіоміопатія з порушенням гемодинаміки
- Стеноз ниркової артерії, особливо білатеральний стеноз або стеноз артерії єдиної нирки
- Гострий інфаркт міокарда з нестабільною гемодинамікою.
- Гострий інфаркт міокарда при наявності артеріальної гіпотензії (систоличний тиск  $\leq$  100 мм рт.ст.).
- 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.
- Тяжка серцева недостатність, тяжка артеріальна або реноваскулярна гіпертензія, аортальний стеноз.

- Гостра ниркова недостатність з постійним підвищеним артеріальним тиском.
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

***Діуретики.*** Антигіпертензивний ефект зазвичай є більш вираженим, якщо додатково до терапії лізиноприлом пацієнтам призначати діуретики. У пацієнтів, які отримують діуретики, особливо у тих, які почали це лікування нещодавно, після додавання лізиноприлу іноді може спостерігатися значне зниження артеріального тиску. Вірогідність виникнення симптоматичної гіпотензії, спричиненої лізиноприлом, можна зменшити, якщо припинити застосування діуретиків перед початком лікування лізиноприлом.

***Харчові добавки, що містять калій, калійзберігаючі діуретики або солезамінники, що містять калій.*** Хоча протягом проведення досліджень рівень калію у сироватці крові зазвичай залишався на нормальному рівні, у деяких пацієнтів спостерігалася гіперкаліємія. Факторами ризику, що сприяють розвитку гіперкаліємії, є ниркова недостатність, цукровий діабет або одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону, тріамтерену або амilorиду), харчових добавок, які містять калій, або солезамінників, які містять калій.

При одночасному прийомі лізиноприлу та калійзберігаючих діуретиків може розвинутися гіперкаліємія, спричинена діуретиками.

***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. Одночасний прийом літію і лізиноприлу не рекомендований, але якщо їх сумісне застосування необхідне, слід проводити ретельний моніторинг рівня літію у сироватці крові.

***Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи ацетилсаліцилову кислоту у дозі > 3 г/добу.*** Довготривале застосування НПЗП може зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ. НПЗП та інгібітори АПФ спричиняють додатковий ефект зростання рівня калію в сироватці крові і можуть призвести до погіршення функції нирок. Ці явища зазвичай носять оборотний характер. Рідко спостерігається гостра ниркова недостатність, головним чином у пацієнтів з порушеною функцією нирок, таких як пацієнти літнього віку або пацієнти з дегідратацією.

***Інші антигіпертензивні препарати.*** Одночасне застосування цих препаратів може збільшити гіпотензивний ефект лізиноприлу. Одночасне застосування нітрогліцерину та інших нітратів або інших судинорозширювальних засобів може призвести до подальшого зменшення артеріального тиску.

***Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики.*** Одночасне застосування певних анестетиків, трициклічних антидепресантів та антипсихотичних засобів разом з інгібіторами АПФ може призвести до подальшого зменшення артеріального тиску.

***Симпатоміметики.*** Симпатоміметики можуть зменшувати антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

***Протидіабетичні препарати.*** Епідеміологічні дослідження свідчать, що одночасний прийом інгібіторів АПФ та протидіабетичних препаратів (інсулінів, пероральних гіпоглікемічних засобів) може спричинити посилене зменшення рівня глюкози у крові з ризиком виникнення гіпоглікемії. Цей ефект частіше спостерігається протягом перших тижнів комбінованої терапії та у пацієнтів з порушенням функції нирок.

***Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики, бета-блокатори, нітрати.*** Лізиноприл можна застосовувати разом з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітиками, бета-блокаторами та/або нітратами.

***Алкоголь.*** Потенціює гіпотензивну дію лізиноприлу.

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

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

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

*Золото.* Нітритодні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи гіперемію, нудоту, запаморочення та артеріальну гіпотензію, які можуть проявлятися у тяжкій формі) внаслідок ін'єкцій золота (наприклад натрію ауротіомалату) спостерігаються частіше у пацієнтів, які одночасно приймають лізиноприл.

### **Особливості застосування.**

Наявність у препараті в якості допоміжної речовини Е 421, може чинити м'яку послаблювальну дію.

*Симптоматична гіпотензія.* Клінічні прояви артеріальної гіпотензії рідко зустрічаються у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. 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 ренінзалежної 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.

Якщо спостерігається артеріальна гіпотензія, пацієнта слід покласти на спину та у разі необхідності ввести шляхом внутрішньовенної інфузії фізіологічний розчин. Тимчасове зниження артеріального тиску не є протипоказанням для подальшого прийому препарату. Як тільки артеріальний тиск підвищиться після відновлення об'єму рідини, препарат можна застосовувати без застережень.

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.* Лікування лізиноприлом не слід розпочинати пацієнтам із гострим інфарктом міокарда, у яких існує ризик подальших гемодинамічних ускладнень після лікування вазодилаторами. До цієї групи належать пацієнти, у яких систолічний артеріальний тиск становить 100 мм рт. ст. або нижче, або ті, у яких розвинувся кардіогенний шок. Якщо протягом перших 3 діб після інфаркту систолічний артеріальний тиск становить 120 мм рт. ст. або нижче, дозу потрібно зменшити. Якщо систолічний артеріальний тиск становить 100 мм рт. ст. або нижче, потрібно зменшити підтримуючу дозу до 5 мг або тимчасово до 2,5\* мг. Терапію лізиноприлом слід відмінити, якщо артеріальна гіпотензія зберігається (систолічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст. протягом більше 1 години).

*Порушення функції нирок.* У випадку ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу лізиноприлу необхідно призначати відповідно до кліренсу креатиніну пацієнта (див. таблицю 1), а надалі – згідно з реакцією пацієнта на лікування. У таких пацієнтів регулярний моніторинг рівня калію та креатиніну є складовою звичайної медичної практики.

У пацієнтів із серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія, що виникає на початку лікування інгібіторами АПФ, може призвести до подальшого порушення ниркової функції. У таких випадках повідомлялося про гостру ниркову недостатність, яка зазвичай має оборотний характер.

У деяких пацієнтів з двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки, які приймають інгібітори АПФ, спостерігалася збільшення рівня сечовини крові та креатиніну в сироватці крові, що зазвичай мало оборотний характер після припинення терапії. Це особливо властиво пацієнтам з нирковою недостатністю. Якщо також розвивається реноваскулярна гіпертензія, ризик виникнення тяжкої гіпотензії та ниркової недостатності збільшується. Лікування таких пацієнтів слід починати під пильним медичним наглядом із призначенням низьких доз препарату та ретельним титруванням дози. Зважаючи на те, що лікування діуретиками може бути фактором, що сприяє виникненню вищезазначених явищ, перед застосуванням лізиноприлу їх прийом необхідно відмінити і контролювати функцію нирок протягом перших тижнів лікування лізиноприлом.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без явних проявів порушень судин нирок спостерігалось збільшення рівня сечовини крові і креатиніну сироватки крові, зазвичай незначне та оборотного характеру, особливо при комбінованому застосуванні лізіноприлу з діуретиками. Вірогідність появи таких явищ вища у пацієнтів з існуючою нирковою недостатністю. У таких випадках може бути необхідним зменшення дози та/або припинення прийому діуретиків та/або лізіноприлу.

При гострому інфаркті міокарда лікування лізіноприлом пацієнтів, які мають ознаки порушення функції нирок (концентрація креатиніну у сироватці крові вище 177 мкмоль/л та/або протеїнурія вище 500 мг/г), не розпочинати. Якщо ниркова недостатність виникла під час лікування лізіноприлом (концентрація креатиніну у сироватці крові вище 265 мкмоль/л або вдвічі перевищує рівень, який спостерігався до початку лікування), лікар повинен прийняти рішення про припинення терапії лізіноприлом.

*Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.* Інколи повідомлялося про розвиток ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, такі як лізіноприл. Ці явища можуть виникнути у будь-який момент протягом лікування. У таких випадках потрібно негайно відмінити прийом лізіноприлу, призначити відповідне лікування і проводити постійний моніторинг до повного зникнення симптомів у пацієнта.

У випадках, коли набряк локалізовано в ділянці язика без виникнення проблем з диханням, пацієнт може потребувати довготривалого спостереження, якщо лікування антигістамінними засобами та кортикостероїдами виявляється недостатнім.

Дуже рідко повідомлялося про летальні випадки внаслідок ангіоневротичного набряку, пов'язаного з набряком гортані або язика. У пацієнтів з набряком у ділянці язика, голосової щілини або гортані можлива обструкція дихальних шляхів, особливо у таких, які мали оперативні втручання на дихальних шляхах. У таких випадках необхідно негайно вжити заходів невідкладної допомоги. Вони можуть включати введення адреналіну та/або підтримання прохідності дихальних шляхів пацієнта. Пацієнт повинен знаходитися під ретельним медичним наглядом до повного та стійкого зникнення симптомів.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, навіть якщо його розвиток не пов'язаний з інгібіторами АПФ, мають підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку під час терапії інгібіторами АПФ.

*Анафілактичні реакції у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі.* Повідомлялося про виникнення анафілактичних реакцій у пацієнтів, які знаходилися на гемодіалізі з використанням високопроточних мембран (наприклад, AN 69) та одночасно застосовували інгібітори АПФ. У таких випадках необхідно використовувати або інший тип мембран для діалізу, або інший клас антигіпертензивних препаратів.

*Анафілактичні реакції протягом аферезу лінопротеїдів низької щільності (ЛНЩ).* Рідко у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, протягом аферезу ЛНЩ із сульфатом декстрану спостерігалися анафілактичні реакції, що загрожували життю. Виникнення таких реакцій можна уникнути, якщо тимчасово припинити терапію інгібіторами АПФ перед проведенням аферезу.

*Десенсибілізація.* У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час лікування десенсибілізацією (наприклад, отрутою перетинчастокрилик), можуть виникнути анафілактичні реакції. Вони зникають під час тимчасового припинення застосування інгібіторів АПФ, але вони можуть з'явитися при необережному повторному призначенні препарату.

*Печінкова недостатність.* Дуже рідко застосування інгібіторів АПФ пов'язують із синдромом, який починається з холестатичної жовтяниці або гепатиту і прогресує до фульмінантного некрозу печінки та (іноді) летального наслідку. Механізм виникнення цього синдрому невідомий. Якщо у пацієнтів, які приймають лізіноприл, розвинулася жовтяниця або помічено зростання рівня ензимів печінки, то необхідно припинити застосування препарату і надати відповідну медичну допомогу.

*Нейтропенія/агранулоцитоз.* Повідомлялося про випадки розвитку нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок, які не мають інших ускладнень, нейтропенія зустрічається рідко. Нейтропенія та агранулоцитоз зникають після припинення терапії інгібіторами АПФ. Слід дуже обережно застосовувати лізіноприл пацієнтам, які мають колагеноз судин, приймають імуносупресивну терапію, лікуються алопуринолом або прокаїнамідом або мають кілька із цих ускладнюючих факторів, особливо у випадку вже наявних порушень функції нирок. У деяких із цих пацієнтів розвиваються серйозні інфекції, при яких інтенсивна антибіотикотерапія не дає бажаного результату. Якщо лізіноприл призначати таким пацієнтам, то рекомендується проводити періодичний моніторинг кількості лейкоцитів, а також необхідно

проінформувати пацієнтів про необхідність повідомляти лікаря про будь-які ознаки інфекції.

*Раса.* Інгібітори АПФ з більш високою частотою спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку у представників негроїдної раси порівняно з представниками інших рас. Як і інші інгібітори АПФ, лізиноприл може бути менш ефективним при необхідності зменшити артеріальний тиск у представників негроїдної раси порівняно з представниками інших рас, можливо, завдяки більш поширеному серед пацієнтів негроїдної раси з артеріальною гіпертензією стану, що характеризується низьким реніновим статусом.

*Кашель.* Повідомлялося про випадки виникнення кашлю, що був спричинений застосуванням інгібіторів АПФ. У типових випадках це був непродуктивний та стійкий кашель, але такий, що швидко зникає після припинення лікування. Під час диференційної діагностики кашлю необхідно враховувати, що виникнення кашлю може бути спричинено лікуванням інгібіторами АПФ.

*Хірургічні втручання/анестезія.* У пацієнтів, які перенесли значне хірургічне втручання або анестезію засобами, що спричиняють артеріальну гіпотензію, лізиноприл може блокувати утворення ангіотензину II після компенсаторної секреції реніну. Якщо у результаті дії цього механізму виникла артеріальна гіпотензія, необхідно відновити рівень рідини.

*Гіперкаліємія.* Збільшення рівня калію у сироватці крові спостерігається у деяких пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, включаючи лізиноприл. Підвищений ризик виникнення гіперкаліємії існує у пацієнтів з нирковою недостатністю, цукровим діабетом або тих, які одночасно застосовують калійзберігаючі діуретики або солезамінники, що містять калій; або пацієнтів, які приймають інші ліки, застосування яких пов'язане зі зростанням рівня калію в сироватці крові (наприклад, гепарин). Якщо одночасне застосування вищезгаданих речовин є необхідним, рекомендується проводити регулярний моніторинг рівня калію в сироватці крові.

*Хворі на цукровий діабет.* Протягом першого місяця застосування інгібіторів АПФ хворим на цукровий діабет, які застосовують протидіабетичні препарати перорально або інсулін, необхідно ретельно проводити глікемічний контроль.

*Вагітність.* Лікарський засіб не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування лізиноприлом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншими лікарськими засобами, дозволеними до застосування у вагітних.

*Застосування пацієнтам з трансплантованою ниркою.* Досвід призначення лізиноприлу пацієнтам, у яких нещодавно було проведено трансплантацію 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 пацієнтами молодого та літнього віку не було виявлено суттєвих відмінностей у гіпотензивній ефективності лізиноприлу.

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

Препарат протипоказаний у період вагітності. Пацієнтки, які планують вагітність, повинні бути переведені на антигіпертензивну терапію лікарськими засобами, у яких профіль безпеки для вагітних жінок є добре вивченим. При виникненні вагітності прийом інгібіторів АПФ слід припинити негайно та у разі необхідності призначити іншу антигіпертензивну терапію. Не рекомендовано застосовувати препарат під час годування груддю.

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

Враховуючи можливість виникнення запаморочення та розвитку втомлюваності, лізиноприл може вплинути на здатність керування автотранспортом та роботу з іншими механізмами, особливо на початку лікування, тому слід утриматися від керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами до встановлення індивідуальної реакції на препарат.

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

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

#### 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 відчувати 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 мовірніше 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 бета-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 лізиноприлу необхідно підвищувати:

- збільшуючи дозу не більш ніж на 10 мг, при цьому 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 бета-блокаторами. Разом з цим можна застосовувати нітрогліцерин внутрішньовенно або трансдермально.

#### *Початкова доза (перші 3 дні після перенесеного інфаркту міокарда).*

Лікування лізиноприлом можна розпочати у перші 24 години після появи перших симптомів. Лікування не слід розпочинати, якщо показник систолічного артеріального тиску становить нижче 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 20 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 1).

#### *Підтримуюча доза.*

Рекомендована підтримуюча доза становить 10 мг 1 раз на добу. У разі виникнення артеріальної гіпотензії (сistolічний тиск нижче 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. таблицю 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.**

Ефективність і безпечність застосування дітям не встановлені, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці.

#### **Передозування.**

*Симптоми:* артеріальна гіпотензія, гостра судинна недостатність, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, гіпервентиляція легенів, тахікардія, брадикардія, запаморочення, тривожний стан та кашель.

*Лікування:* лікування симптоматичне, в/в введення фізіологічного розчину, можливе введення інфузії ангіотензину II та/або в/в введення катехоламінів. Якщо прийом препарату був здійснений нещодавно, то для виведення препарату рекомендується промивання шлунка та прийом ентеросорбентів або сульфату натрію. Лізиноприл може бути виведений з організму за допомогою гемодіалізу, при цьому слід уникати застосування поліакрилонітрильних металосульфатних мембран високої проникності.

Крім загальних заходів, спрямованих на виведення лізиноприлу з організму, необхідний контроль за життєвими показниками та їх коригування у відділенні інтенсивної терапії. Необхідний безперервний контроль рівня електролітів і концентрації креатиніну в сироватці крові.



**Побічні реакції.**

*З боку кровотворної та лімфатичної систем:* зниження рівня гемоглобіну і гематокриту, пригнічення діяльності кісткового мозку, порушення мозкового кровообігу, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання.

*З боку обміну речовин і харчування:* гіпоглікемія.

*З боку нервової системи:* запаморочення, головний біль, раптові зміни настрою, парестезія, вертиго, порушення смакових відчуттів, порушення сну, сплутаність свідомості, порушення рівноваги, дезорієнтація, суб'єктивне відчуття шуму у вухах та зниження гостроти зору, синкопе, симптоми депресії, непритомність, порушення нюху, м'язові спазми.

*З боку серцево-судинної системи:* ортостатичні ефекти (включаючи артеріальну гіпотензію), інфаркт міокарда та інсульт, імовірно як ускладнення гіпотензії, відчуття серцебиття, тахікардія, синдром Рейно. При застосуванні лізиноприлу у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда можливі, особливо у перші 24 години, атріовентрикулярна блокада II-III ступенів, тяжка артеріальна гіпотензія та/або порушення функції нирок, у поодиноких випадках – кардіогенний шок.

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

*З боку травного тракту:* діарея, блювання, нудота, абдомінальний біль та порушення травлення, сухість та першіння у роті, панкреатит, кишковий ангіоневротичний набряк, гепатоцелюлярний або холестатичний гепатит, жовтяниця або печінкова недостатність, диспепсія, зменшення апетиту, запор.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* висипання, свербіж, реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк (ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та /або гортані), кропив'янка, алопеція, псоріаз, надмірне потовиділення, пухирчатка, пемфігус, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, псевдолімфома шкіри, гіперемія шкіри.

Повідомлялося про комплекс симптомів, який може включати: гарячку, васкуліт, міалгію, артралгію /артрит, позитивні антинуклеарні антитіла (АНА), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілію і лейкоцитоз, висипання, світлочутливість або виникнення інших дерматологічних проявів.

*З боку сечовидільної системи:* порушення функції нирок, уремія, гостра ниркова недостатність, олігурія /анурія, неадекватна секреція антидіуретичного гормону, протеїнурія.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* імпотенція, гінекомастія.

*Загальні розлади:* втомлюваність, астенія, гіпоглікемія.

*Результати лабораторних досліджень:* збільшення вмісту сечовини в крові, збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові, збільшення рівня ферментів печінки, гіперкаліємія. Рідко – збільшення вмісту білірубину в сироватці крові, гіпонатріємія.

**Термін придатності.** 4 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30°C.

**Упаковка.**

По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Фарма Інтернешенал.

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

Аль Кастал, Ерпорт роуд, А.С. 334, Аль Джубайха 11941, Амман, Йорданія.

**Заявник.**

Фарма Інтернешенал.

**Місцезнаходження заявника.**

А.С. 334 Аль-Джубайха 11941 Амман, Йорданія.