

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## ЛІЗИНОПРИЛ-РАТІОФАРМ (LISINOPRIL-RATIOPHARM<sup>®</sup>)

### **Склад:**

*діюча речовина:* лізиноприл;

1 таблетка містить 5 мг або 10 мг, або 20 мг лізиноприлу у вигляді лізиноприлу дигідрату;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), кальцію гідрофосфат, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, натрію кроскармелоза, магнію стеарат; для таблеток по 10 мг та

20 мг заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172).

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 5 мг: білого кольору круглі двоопуклі, з ризкою для розлому з одного боку;

таблетки по 10 мг: світло-рожевого кольору неоднорідно забарвлені, крапчасті, круглі двоопуклі, з ризкою для розлому з одного боку;

таблетки по 20 мг: сіро-червоного кольору неоднорідно забарвлені, крапчасті, круглі двоопуклі, з ризкою для розлому з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) прості. Код АТХ С09А А03.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Лізиноприл – це інгібітор пептидил-дипептидази. Він пригнічує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), який є каталізатором перетворення ангіотензину I в судинозвужувальний пептид, ангіотензин II, що стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз. Пригнічення АПФ призводить до зниження концентрацій ангіотензину II, що призводить до зменшення судинозвужувальної активності та секреції альдостерону. Зменшення секреції альдостерону може призвести до підвищення концентрації калію в сироватці крові. Лізиноприл знижує артеріальний тиск перш за все завдяки пригніченню ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Разом з цим, лізиноприл проявляє антигіпертензивну дію навіть у пацієнтів з низьким рівнем реніну. АПФ є ідентичним до кінази II, ферменту, який сприяє розпаду брадикініну.

На тлі дії препарату відбувається зниження артеріального систолічного та діастолічного тиску. Крім того, лізиноприл знижує загальний периферичний опір, опір ниркових судин та поліпшує кровообіг у нирках. У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект проявлявся через 1-2 години після перорального прийому лізиноприлу, максимальний – приблизно через 6-9 годин. Стабілізація терапевтичного ефекту спостерігалася через

3-4 тижні від початку лікування. Синдром відміни не спостерігався.

Було продемонстровано, що загальний профіль побічних реакцій у пацієнтів, які отримували лізиноприл у високих або низьких дозах, був аналогічним за природою та частотою.

Повідомлялося, що у пацієнтів, які отримували лізиноприл, спостерігалася більш значне зниження швидкості виведення альбуміну з сечею, що свідчило про те, що АПФ-інгібіторна дія лізиноприлу призводила до зменшення мікроальбумінурії шляхом прямого впливу на ниркові тканини на додачу до його здатності знижувати артеріальний тиск.

Терапія лізиноприлом не впливала на контроль рівня глюкози в крові, про що свідчить його незначний вплив на рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>).

Встановлено, що лізиноприл відіграє позитивну роль у відновленні функції ушкодженого ендотелію у хворих із гіперглікемією.

*Фармакокінетика.*

Лізиноприл є активним при пероральному застосуванні інгібітором АПФ, що не містить сульфгідрилу.

#### *Абсорбція*

Після перорального прийому лізиноприлу максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 7 годин, хоча у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда існує тенденція до невеликої затримки досягнення пікових концентрацій. На основі виведення із сечею середній ступінь всмоктування лізиноприлу в діапазоні становить приблизно 25 % із варіабельністю у різних пацієнтів у 6-60 % всіх вивчених доз (5-80 мг). У пацієнтів із серцевою недостатністю абсолютна біодоступність знижується приблизно на 16%.

Прийом їжі не впливає на абсорбцію препарату.

#### *Розподіл*

Лізиноприл не зв'язується з білками сироватки крові, крім циркулюючого ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Дослідження на щурах показали, що лізиноприл слабо проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр.

#### *Виведення з організму*

Лізиноприл не метаболізується та екскретується у незмінному вигляді в сечу. Період напіввиведення у пацієнтів, які приймали багатократні дози, складає 12,6 години. Кліренс лізиноприлу у здорових осіб становить 50 мл/хв. У разі порушення ренальної функції виведення лізиноприлу знижується пропорційно до ступеня функціональних порушень. Зменшення концентрації в сироватці крові демонструє пролонговану термінальну фазу та не має відношення до накопичення препарату. Ця заключна фаза, вірогідно, свідчить про інтенсивне зв'язування з АПФ і не пропорційна до дози.

#### *Пацієнти з порушенням функції печінки*

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*

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 середньому та легкому ступені ураження нирок (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв) середнє значення АUC зростає тільки на 13 %, тоді як при тяжкому ступені ураження нирок (кліренс креатиніну 5-30 мл/хв) спостерігається збільшення середнього значення АUC в 4,5 раза. Лізиноприл може бути виведений за допомогою діалізу. Протягом гемодіалізу, тривалість якого становить 4 години, концентрація лізиноприлу у плазмі знижується в середньому на 60 % із кліренсом діалізу між 40 і 55 мл/хв.

#### *Серцева недостатність*

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

#### *Пацієнти літнього віку*

Пацієнти літнього віку мають більш високий рівень препарату в крові та більш високе значення кривої концентрації/час (збільшення становить близько 60 %) порівняно з молодшими пацієнтами.

#### *Діти*

Фармакокінетичний профіль лізиноприлу вивчали у 29 дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років, з ШКФ вище 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Після застосування лізиноприлу у дозах 0,1-0,2 мг/кг рівноважна концентрація в плазмі крові досягалась протягом 6 годин, а ступінь абсорбції на основу виведення з сечею становив 28 %. Ці дані були аналогічні тим, які попередньо спостерігались у дорослих. Показники АUC та C<sub>max</sub> у дітей були аналогічними тим, що спостерігались у дорослих.

### **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).

Ускладнення з боку нирок при цукровому діабеті (лікування захворювань нирок у гіпертензивних пацієнтів з цукровим діабетом II типу та початковою нефропатією).

### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до лізиноприлу, інших інгредієнтів препарату або до інших інгібіторів АПФ.
- 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 поліакрилінтрилнатрію-2-метилосульфонату (наприклад, AN 69) при терміновому діалізі.
- Одночасне застосування аліскірен-вмісних препаратів пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням ниркової функції (ШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).
- Первинний гіперальдостеронізм.
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

**Діуретики.** При супутньому застосуванні діуретиків у пацієнтів, які вже приймають лізиноприл антигіпертензивний ефект зазвичай подвоюється. На початку застосування комбінації лізиноприлу з діуретиками пацієнти можуть відчувати надмірне зниження артеріального тиску при застосуванні лізиноприлу. Можливість розвитку симптоматичної артеріальної гіпотензії при застосуванні лізиноприлу може бути зменшена у разі припинення лікування діуретиками перед початком терапії лізиноприлом та збільшенням об'єму рідини або солі, а також лікуванням на початку низькими дозами інгібіторів АПФ.

**Калійвмісні харчові добавки, калійзберігаючі діуретики або калійвмісні замінники.**

У деяких пацієнтів можливий розвиток гіперкаліємії. Фактори, що підвищують ризик розвитку гіперкаліємії, включають ниркову недостатність, цукровий діабет, супутнє застосування калійзберігаючих діуретиків (таких як спіронолактон, триамтерен, амilorид), калійвмісних харчових добавок, замінників солі з вмістом калію. Застосування калійвмісних харчових добавок, калійзберігаючих діуретиків або калійвмісних солезамінників може призводити до значного підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок.

У зв'язку з цим дане поєднання препаратів можна призначати лише при подальшому ретельному спостереженні лікаря і при регулярному контролі рівня калію в сироватці крові та функції нирок. Під час прийому лізиноприлу на тлі калійвивідних діуретиків гіпокаліємія, спричинена їх прийомом, може бути послаблена.

**Препарати літію.** Повідомлялося про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові та токсичні реакції при супутньому застосуванні літію та інгібіторів АПФ. Супутнє застосування тіазидних діуретиків може підвищувати ризик інтоксикації літієм та посилювати вже існуючу інтоксикацію. Одночасне застосування лізиноприлу та літію не рекомендується, проте, якщо в такій комбінації є необхідність, слід ретельно контролювати рівень концентрації літію у сироватці крові.

**Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи ацетилсаліцилову кислоту**

$\geq 3$  г/добу. Тривале застосування НПЗЗ може зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ. НПЗЗ та інгібітори АПФ спричиняють додатковий вплив на підвищення рівня калію у сироватці крові і можуть призвести до погіршення функції нирок. Ці ефекти зазвичай зворотні. Зрідка може виникнути гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів з групи ризику, таких як особи літнього віку та пацієнти зі зневодненням.

*Інші антигіпертензивні препарати (бета-адреноблокатори, альфа-адреноблокатори, антагоністи кальцію).* Одночасне застосування цих препаратів може посилити гіпотензивний ефект лізиноприлу. Одночасне застосування з нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими вазодилаторами може у подальшому зменшити артеріальний тиск.

*Трициклічні антидепресанти/антипсихотики/анестетики.* Одночасне застосування деяких анестезуючих медичних засобів, трициклічних антидепресантів та нейролептичних препаратів з інгібіторами АПФ може призводити до посилення гіпотензивного ефекту останніх.

*Симпатоміметичні препарати.* Симпатоміметичні препарати можуть знижувати антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ3 цієї причини необхідно більш ретельно контролювати артеріальний тиск пацієнта, для того щоб встановити, чи був досягнутий бажаний терапевтичний ефект.

*Антидіабетичні препарати.* Одночасне застосування інгібіторів АПФ та антидіабетичних препаратів (інсулін, пероральні гіпоглікемічні засоби) може підсилити ефект зниження глюкози крові з ризиком гіпоглікемії. Цей ефект зазвичай виникає протягом перших тижнів комбінованої терапії та у пацієнтів з нирковою недостатністю.

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

*Препарати золота.* Нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи припливи, нудоту, запаморочення та артеріальну гіпотензію, яка може бути дуже важкою) після ін'єкцій препаратів золота (наприклад, ауротіомалату натрію) відзначалися частіше у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ.

*Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.* Продемонстровано, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) при супутньому застосуванні інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену характеризується більшою частотою розвитку таких побічних реакцій як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія, порушення функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність) порівняно із застосуванням монотерапії.

*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/або агранулоцитозу.

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

*Інше*

Лізиноприл слід з обережністю призначати хворим із гострим інфарктом міокарда протягом 6-12 годин після введення стрептокінази (ризик розвитку артеріальної гіпотензії).

Наркотики, анестетики, алкогольні напої, снодійні у поєднанні з лізиноприлом спричиняють посилення гіпотензивного ефекту.

### **Особливості застосування.**

*Симптоматична артеріальна гіпотензія* рідко спостерігалася у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів із серцевою недостатністю, з або без ниркової недостатності, спостерігалася симптоматична артеріальна гіпотензія

Імовірність розвитку артеріальної гіпотензії вища у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, які приймають великі дози петльових діуретиків, мають гіпонатріємію або порушення функції нирок функціонального характеру, при проведенні діалізу, діареї або блюванні, а також при тяжких формах ренін-залежної артеріальної гіпертензії. У пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку артеріальної гіпотензії початок терапії і подальше збільшення дози повинні проходити під ретельним медичним наглядом. Ці ж попередження стосуються пацієнтів з ішемічною хворобою серця або порушенням мозкового кровообігу, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту. При появі артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину; при необхідності провести внутрішньовенне вливання фізіологічного розчину.

Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням до подальшого застосування препарату, який зазвичай можна без ускладнень вводити після того, як артеріальний тиск підвищився після збільшення об'єму рідини в організмі.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю, які мають нормальний або низький артеріальний тиск, може відбутися додаткове зниження системного артеріального тиску на тлі лікування лізіноприлом. Цей ефект є передбачуваним і, як правило, не вимагає припинення терапії лізіноприлом. Якщо артеріальна гіпотензія набуває симптоматичного характеру, може виникнути необхідність зменшення дози або припинення прийому лізіноприлу.

*Артеріальна гіпотензія при гострому інфаркті міокарда.* При гострому інфаркті міокарда у пацієнтів зі стабільною гемодинамікою слід проводити лікування лізіноприлом у перші 24 години для профілактики дисфункції лівої камери серця і серцевої недостатності, а також з метою зниження летальних випадків. При гострому інфаркті міокарда не можна розпочинати лікування лізіноприлом, якщо існує ризик виникнення подальших серйозних гемодинамічних порушень після лікування вазодилататором. Це стосується пацієнтів із систолічним артеріальним тиском 100 мм рт. ст. або менше, або пацієнтів, у яких розвинувся кардіогенний шок. 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 дорівнює або становить менш 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.

У пацієнтів з гіповолемією, дефіцитом натрію зв'язку із застосуванням діуретиків, безсольової дієти, через блювання, діарею, після діалізу можливий розвиток раптової тяжкої артеріальної гіпотензії, гострої ниркової недостатності. У таких випадках доцільно компенсувати втрати рідини і солей до початку лікування лізіноприлом та забезпечити адекватний медичний нагляд. З особливою обережністю (враховуючи співвідношення користь/ризик) слід призначати препарат хворим після операції трансплантації нирки, а також пацієнтам із порушеннями функції нирок, печінки, порушеннями кровотворення, аутоімунними захворюваннями. Усі перераховані патологічні стани при застосуванні лізіноприлу вимагають відповідного медичного нагляду та лабораторного контролю.

*Стеноз аортального та мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія.* Як і інші інгібітори АПФ, лізіноприл не рекомендується призначати пацієнтам з мітральним стенозом або утрудненням відтоку крові з лівого шлуночка (при аортальному стенозі або гіпертрофічній кардіоміопатії).

*Порушення функції нирок.* У пацієнтів з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу лізіноприлу слід коригувати, виходячи з рівня кліренсу креатиніну та відповіді пацієнта на лікування (табл. 1). У таких пацієнтів слід регулярно перевіряти рівень креатиніну та калію. У пацієнтів із серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія, що виникає на початку лікування інгібіторами АПФ, може призводити до погіршення функції нирок. У таких випадках повідомлялося про розвиток гострої ниркової недостатності, зазвичай оборотної.

У деяких пацієнтів здвостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом ниркової артерії єдиної нирки інгібітори АПФ підвищують рівень сечовини крові і креатиніну сироватки крові; як правило, ці ефекти зникають після припинення прийому препаратів. Вірогідність таких явищ особливо висока у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Наявність реноваскулярної гіпертензії підвищує ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії і ниркової недостатності. Лікування подібних хворих слід розпочинати під наглядом лікаря, низькими дозами та їх ретельним підбором. Оскільки діуретики можуть стимулювати розвиток описаної вище клінічної динаміки, впродовж перших тижнів лікування лізіноприлом їх прийом має бути припинений, а за функцією нирок має здійснюватися ретельне спостереження.

У деяких хворих на артеріальну гіпертензію без явного захворювання ниркових судин застосування лізіноприлу, особливо на тлі прийому діуретиків, зумовлює підвищення рівня сечовини в крові і креатиніну в сироватці крові; ці зміни, як правило, бувають незначними і скороминущими. Вірогідність їх виникнення вища у хворих із порушеннями функцій нирок. У таких випадках може виникнути необхідність зменшення дози та/або припинення прийому діуретиків та/або лізіноприлу.

При гострому інфаркті міокарда заборонено застосовувати лізиноприл пацієнтам, які мають порушення ниркової функції (рівень креатиніну у сироватці крові > 177 мкмоль/л та протеїнурія > 500 мг/24 год). Якщо порушення ниркової функції розвивається протягом лікування лізиноприлом (рівень креатиніну у сироватці крові > 265 мкмоль/л або подвоюється порівняно з початковим рівнем), слід розглянути припинення його застосування.

*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, в тому числі лізиноприлом. Ангіоневротичний набряк може виникнути в будь-який час у період лікування. У таких випадках прийом препарату необхідно терміново припинити, розпочати відповідну терапію і встановити спостереження за пацієнтом до забезпечення повного зникнення симптомів. У випадках, коли набряк локалізовано в ділянці язика, що не призводить до порушення дихання, пацієнт може потребувати тривалого спостереження, оскільки терапія антигістамінними засобами та кортикостероїдами може виявитися недостатньою.

Зареєстровані поодинокі летальні випадки внаслідок ангіоневротичного набряку гортані або язика. Якщо набряк поширюється на язик, голосову щілину або гортань, може розвинути порушення дихання, особливо у пацієнтів, які раніше перенесли хірургічне втручання на дихальних шляхах. У таких випадках слід негайно вжити заходи невідкладної терапії, що, зокрема, можуть включати введення адреналіну та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів. Пацієнт має перебувати під ретельним медичним наглядом до повного і стійкого зникнення симптомів.

У пацієнтів, які мають в анамнезі ангіоневротичний набряк, не пов'язаний із застосуванням інгібітору АПФ, може бути підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку у відповідь на застосування препаратів даної групи.

Інгібітори АПФ можуть спричинити більш виражений ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у хворих європеїдної раси.

*Анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які проходять гемодіаліз.* Повідомлялося про анафілактоїдні 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 терапії десенсибілізації (наприклад, до отрути перетинчастокрилих), розвиваються стійкі анафілактоїдні реакції. Цих реакцій вдалося уникнути у тих самих 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) 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, а також при отриманні пацієнтами імуносупресивної терапії, при лікуванні алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо на тлі порушення функції нирок. У деяких таких пацієнтів розвиваються тяжкі інфекції, які не завжди піддаються інтенсивній терапії антибіотиками. При застосуванні препарату у таких пацієнтів рекомендується проводити періодичний контроль кількості лейкоцитів у крові і проінструктувати пацієнтів, щоб вони повідомляли про будь-яку ознаку 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 піддаються хірургічному втручанню або анестезії 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 відновити об'єм циркулюючої крові.

*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 ті, які одночасно застосовують калійвмісні харчові добавки, калійзберігаючі діуретики або замітники солі з вмістом калію, або пацієнти, які приймають інші препарати, що підвищують рівень калію у сироватці крові (наприклад, гепарин). Якщо одночасне застосування вищезгаданих препаратів з лізиноприлом 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)* При аферезі з декстрину сульфатом застосування інгібіторів АПФ може призвести до анафілактоїдних реакцій, які можуть загрожувати життю. Цих симптомів можна уникнути шляхом тимчасового припинення терапії інгібіторами АПФ перед кожним аферезом або заміною інгібіторів АПФ на інші препарати.

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

*Літій.* Загалом одночасне застосування літію та лізиноприлу не рекомендується.

*Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).* Повідомлялося, що супутнє застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II чи аліскірену підвищує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії, порушення функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Таким чином подвійна блокада РААС шляхом супутнього застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II чи аліскірену не рекомендована.

У разі особливої необхідності застосування терапії подвійної блокади її слід здійснювати під наглядом спеціаліста та регулярно перевіряти функцію нирок, рівні електролітів та артеріального тиску. Пацієнтам з діабетичною нефропатією не рекомендується одночасно застосовувати інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II

*Протеїнурія.* Повідомлялося про поодинокі випадки розвитку протеїнурії у пацієнтів, особливо зі зниженою нирковою функцією або після прийому високих доз лізиноприлу. У разі клінічно значущої протеїнурії (понад 1 г/добу) лізиноприл слід застосовувати тільки після оцінки терапевтичної користі та потенційного ризику і при постійному контролі клінічних та біохімічних показників.

### ***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 до 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, олігурії та гіперкаліємії.

*Годування груддю.* Оскільки інформація щодо можливості застосування лізиноприлу під час годування груддю відсутня, прийом лізиноприлу під час годування груддю 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.***

Враховуючи можливість виникнення запаморочення та розвитку втомлюваності, лізиноприл може вплинути на здатність керування автотранспортом та роботи 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 необхідно приймати перорально 1 раз на добу. Як і інші препарати, які слід приймати 1 раз на добу, лізиноприл необхідно приймати кожного дня приблизно в однаковий час. Прийом їжі не впливає на абсорбцію таблеток лізиноприлу. Дозу потрібно визначати індивідуально відповідно до клінічних даних пацієнта та показників артеріального тиску.

#### ***Артеріальна гіпертензія.***

Лізиноприл можна застосовувати як у якості монотерапії, так і в комбінації з іншими класами антигіпертензивних препаратів.

#### ***Початкова доза.***

Звичайна початкова доза для пацієнтів з гіпертензією становить 10 мг. Пацієнти з дуже активною ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (зокрема з реноваскулярною гіпертензією підвищеним виведенням солі (натрію хлориду) 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 табл. 1).

#### ***Підтримуюча доза.***

Звичайна рекомендована терапевтична доза становить 20 мг одноразово на добу. Якщо призначення цієї дози не дає достатнього терапевтичного ефекту протягом 2-4 тижнів прийому препарату у зазначеному дозуванні, її можна збільшити. Максимальна доза, яку застосовували у довготривалих контрольованих клінічних випробуваннях, становила

80 мг на добу.

#### ***Пацієнти, які приймають діуретичні засоби.***

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 (натрію хлориду) 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 на артеріальну гіпертензію, які не можуть припинити лікування діуретиками, терапію лізиноприлом слід починати з початкової дози 5 мг, при цьому рекомендується забезпечити нагляд лікаря за хворим після прийому першої дози, оскільки можливий розвиток симптоматичної гіпотензії (максимальна дія проявляється через 6 годин після прийому препарату). 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 на ниркову недостатність.***

Дозування для хворих на ниркову недостатність має базуватися на кліренсі креатиніну, підтримуюча доза залежить від клінічної реакції і підбирається при регулярному вимірюванні показників функції нирок, концентрації калію і натрію в крові, як показано нижче у табл. 1.

Таблиця 1. Підбір дозування для хворих на ниркову недостатність.

<i>Кліренс креатиніну (мл/хв)</i>	<i>Початкова доза (мг/день)</i>
Менше ніж 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 артеріального тиску.

\* Прийом лізиноприлу на час проведення діалізу можна припинити.



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

#### *Серцева недостатність.*

Пацієнтам із серцевою недостатністю слід приймати лізиноприл у якості допоміжної терапії до діуретиків, препаратів наперстянки або  $\beta$ -блокаторів. При цьому попередньо, якщо це можливо, дозу діуретика слід зменшити. 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 (натрію хлориду) з організму з або без гіпонатріємії, пацієнтам з гіповодемією 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 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 90 мм рт. ст.

Початкова доза лізиноприлу становить 5 мг перорально, через 24 години повторно призначати 5 мг, 10 мг через 48 годин, надалі по

10 мг 1 раз на добу. 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 перорально.

Показанням для припинення лікування лізиноприлом є артеріальна гіпотензія, що продовжується, коли через 1 годину після застосування препарату систолічний тиск залишається нижче 90 мм рт. ст.

У разі ниркової недостатності (кліренс креатиніну нижче 80 мл/хв) початкову дозу лізиноприлу необхідно підбирати відповідно до показників кліренсу креатиніну пацієнта (див. таб. 1).

#### *Терапевтична (підтримуюча) доза.*

Рекомендована терапевтична доза становить 10 мг 1 раз на добу. У разі виникнення артеріальної гіпотензії (систолічний тиск менший ніж 100 мм рт. ст.) терапевтична 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 (систолічний тиск залишається меншим за 90 мм рт. ст. протягом більше 1 години), необхідно відмінити терапію препаратом лізиноприл. Рекомендується терапія протягом 6 тижнів, потім необхідно провести повторну оцінку стану пацієнта. Пацієнтам із симптомами серцевої недостатності необхідно і надалі продовжувати лікування препаратом лізиноприл.

#### *Ускладнення з боку нирок при цукровому діабеті.*

Для хворих на артеріальну гіпертензію, з цукровим діабетом II типу та початковою стадією нефропатії доза лізиноприлу становить 10 мг 1 раз на добу, яку у разі необхідності дозу можна збільшити до 20 мг 1 раз на добу для досягнення оптимального рівня діастолічного тиску нижче 90 мм рт. ст.

У разі ниркової недостатності (кліренс креатиніну менше 80 мл/хв) початкову дозу лізиноприлу необхідно підбирати відповідно до показників кліренсу креатиніну пацієнта (див. табл. 1).

#### *Пацієнти літнього віку.*

Не було виявлено змін у ефективності або безпечності препарату, пов'язаних з віком. Однак при досягненні віку, який асоціюється зі зниженням ниркової функції, початкову дозу лізиноприлу необхідно підбирати відповідно до вказівок, наведених у табл. 1. Після цього дозу потрібно підбирати відповідно до реакції артеріального тиску.

#### *Застосування пацієнтам із пересадженою ниркою.*

Немає досвіду застосування препарату лізиноприл для лікування пацієнтів із нещодавно пересадженою ниркою. Отже, лікування препаратом лізиноприл таким пацієнтам не рекомендується.

### **Діти.**

Ефективність і безпека застосування препарату дітям не встановлені, тому його не слід застосовувати у педіатричній практиці.

### **Передозування.**

Кількість даних про передозування препарату людям обмежена.

*Симптоми:* артеріальна гіпотензія, судинна недостатність, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, посилене серцебиття, брадикардія, запаморочення, занепокоєння та кашель.

*Лікування:* внутрішньовенне введення фізіологічного розчину. У випадках виникнення артеріальної гіпотензії пацієнта необхідно покласти у горизонтальне положення на спину та підняти йому ноги. Якщо є можливість, можна застосувати введення ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів. Якщо препарат застосовували нещодавно, слід вжити заходи по виведенню лізиноприлу з організму (наприклад, слід викликати блювання, промити шлунок, застосувати абсорбенти та сульфату натрію). Використання кардіостимулятора показане 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 поліакрилонітрильних металосульфонатних високопінних мембран (наприклад AN69). 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.**

Побічні ефекти, як правило, слабо виражені і короткочасні, припинення лікування необхідне в крайніх випадках. Можуть спостерігатися нижчезазначені побічні ефекти, згруповані відповідно до класів систем та органів.

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

*Порушення обміну речовин:* гіпоглікемія.

*З боку нервової системи:* запаморочення, головний біль, зміни настрою, парестезії, вертиго, порушення смакових якостей, порушення сну, сплутаність свідомості, порушення нюху, депресія, синкопе, порушення рівноваги, дезорієнтація, суб'єктивне відчуття шуму у вухах та зниження гостроти зорудепритомність.

*З боку серцево-судинної системи:* артеріальна гіпотензія (особливо після прийому першої дози препарату пацієнтами з дефіцитом натрію, дегідратацією, серцевою недостатністю); ортостатичні ефекти (включаючи артеріальну гіпотензію); інфаркт міокарда та інсульт (як можливі другорядні явища при надмірній гіпотензії серед пацієнтів групи ризику); відчуття прискороного серцебиття, тахікардія, синдром Рейно, синкопе. 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:* сухий кашель, риніт, бронхіт, бронхоспазми, синусит, алергічний альвеоліт /еозинофільна пневмонія, глосит.

*З боку травного тракту:* діарея, блювання, нудота, абдомінальний біль, диспепсія, сухість у роті, панкреатит, ангіоневротичний набряк кишечника, гепатит, гепатоцелюлярна або холестатична жовтяниця, печінкова недостатність.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* висип, свербіж, гіперчутливість, включаючи ангіоневротичний набряк (ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані), кропив'янка, алопеція, псоріаз, надмірне потовиділення, пемфігус, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, псевдолімфома шкіри, еритема.

Повідомлялося про симптоматичний комплекс, який може включати одне або кілька з наступного: підвищення температури тіла, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивний аналіз на антиядерні антитіла (ANA), підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), можуть також виникнути еозинофілія та лейкоцитоз, висипи, фоточутливість та інші дерматологічні явища.

*З боку сечовидільної системи:* порушення функції нирок, уремія, гостра ниркова недостатність, олігурія /анурія.

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

*Загальні порушення:* підвищена втомлюваність, астенія.

*З боку ендокринної системи:* порушення секреції антидіуретичного гормону.

*Лабораторні показники:* підвищення рівня сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну у сироватці крові, підвищення рівня печінкових ферментів, гіперкаліємія, підвищення рівня білірубіну у сироватці крові, гіпонатріємія протеїнурія

**Термін придатності.** 4 роки.

**Умови зберігання.**

Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 3 або 6 блістерів у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Меркле ГмбХ.

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

Людвіг-Меркле-Штрассе 3, 89143, Блаубойрен, Німеччина.