

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## ЛІЗИНОПРИЛ-ТЕВА (LISINOPRIL-TEVA)

### **Склад:**

*діюча речовина:* лізиноприл;

1 таблетка містить лізиноприлу 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг, або 20 мг у вигляді лізиноприлу дигідрату;

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

**Лікарська форма.** Таблетки.

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

Код АТС С09А А03.

### **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-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>).
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

**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 і артеріального тиску.

#### Артеріальна гіпертензія

Лізиноприл можна застосовувати як монотерапію та в 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 ймовірніше для пацієнтів, які приймають діуретики під час лікування лізиноприлом. Тому таким пацієнтам рекомендується приймати препарат з обережністю через ймовірність 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 з нирковою недостатністю.*

Дозування для хворих з нирковою недостатністю має базуватися на кліренсі креатиніну, як показано нижче у таблиці 1.

#### Таблиця 1. Підбір дозування для хворих з 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 β-блокаторами. Разом з цим можна застосовувати нітрогліцерин внутрішньовенно або трансдермально.

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

Лікування лізіноприлом 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 лізіноприлу 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 лізіноприлу 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 лізіноприлу спостерігається пролонгована артеріальна гіпотензія (сistolічний тиск залишається меншим за 90 мм рт. ст. протягом більше 1 години), необхідно відмінити терапію препаратом. Рекоменується терапія протягом 6 тижнів, потім необхідно провести повторну оцінку стану пацієнта. Пацієнтам із симптомами серцевої недостатності необхідно і надалі продовжувати лікування лізіноприлом.

#### *Діабетична нефропатія.*

Для хворих на цукровий діабет II типу, з артеріальною гіпертензією та початковою стадією нефропатії доза лізіноприлу 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 лізіноприлу 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 лізіноприлу необхідно підбирати відповідно до вказівок, наведених у таблиці 1. Після цього дозу потрібно підбирати відповідно до реакції та артеріального тиску.

#### **Побічні реакції.**

Частота випадків побічної дії визначається так:

дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $\geq 1/10000$ ); невідомо (не може бути оцінено внаслідок відсутності даних).

При застосуванні препарату можливі нижченаведені побічні ефекти.

#### *Порушення з боку лімфатичної системи та системи крові*

Рідко: зниження рівня гемоглобіну та гематокриту.

Дуже рідко: пригнічення кістково-мозкового кровотворення, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання.

#### *Порушення метаболізму*

Дуже рідко: гіпоглікемія.

#### *Порушення з боку нервової системи*

Часто: головний біль, запаморочення.

Нечасто: зміни настрою, парестезії, порушення смакових відчуттів, розлади сну, порушення рівноваги, дезорієнтація.

Рідко: сплутаність свідомості, порушення нюху.

Невідомо: депресія, непритомність.

#### *Порушення з боку серцево-судинної системи*

Часто: ортостатичні порушення (включаючи артеріальну гіпотензію).

Нечасто: інфаркт міокарда або інсульт (як наслідок значного зниження артеріального тиску у пацієнтів з високим ризиком), відчуття посиленого серцебиття, тахікардія, феномен Рейно.

#### *Порушення з боку кістково-м'язової системи*

Невідомо: м'язові спазми.

#### *Порушення з боку дихальної системи*

Часто: кашель, бронхіт.

Нечасто: риніт, задишка.

Рідко: диспное, ангіоневротичний набряк.

Дуже рідко: бронхоспазм, синусит, глосит, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

Невідомо: інфекції верхніх дихальних шляхів.

*Порушення з боку травного тракту та печінки*

Часто: діарея, блювання.

Нечасто: нудота, абдомінальний біль, диспепсія.

Рідко: сухість у роті, зменшення апетиту, зміни смаку.

Дуже рідко: панкреатит, інтестинальний ангіоневротичний набряк, запор, гепатит холестатичний чи гепатоцелюлярний, жовтяниця, печінкова недостатність.

*Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини*

Нечасто: висипання, свербіж, реакції гіперчутливості/ангіоневротичний набряк обличчя, губ, язика, кінцівок, голосової щілини та/або глотки, відчуття жару, гіперемія шкіри.

Рідко: кропив'янка алопеція, псоріаз.

Дуже рідко: підсилення потовиділення, пухирчатка, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), синдром Стівенса-Джонсона, ексудативна мультиформна еритема, лімфоцитоза шкіри.

Невідомо: шкірні реакції супроводжувалися пропасницею, міалгією, артралгією, васкулітом, еозинофілією, лейкоцитозом та/або позитивним аналізом на антинуклеарні антитіла (АНА-титром), підвищенням ШОЕ, висипаннями, фоточутливістю.

*Порушення з боку ниркової системи*

Часто: дисфункція нирок.

Рідко: уремія, гостра ниркова недостатність.

Дуже рідко: олігурія/анурія.

*Порушення з боку репродуктивної системи*

Нечасто: імпотенція.

Рідко: гінекомастія.

*Порушення з боку ендокринної системи*

Невідомо: неадекватна секреція антидіуретичного гормону.

*Загальні порушення*

Нечасто: підвищена втомлюваність, астенія.

*Результати біохімічних лабораторних показників*

Нечасто: підвищення концентрації сечовини, креатиніну, ферментів печінки та калію у сироватці крові.

Рідко: підвищення білірубіну в сироватці крові, гіпонатріємія, протеїнурія.

### ***Передозування.***

Кількість даних про передозування препарату у людей обмежена. *Симптоми*, пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати артеріальну гіпотензію, судинну недостатність, порушення електролітного балансу, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, підвищене серцебиття, брадикардію, запаморочення, занепокоєння 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-метилосульфону (наприклад, AN 69).

У випадку ангіоневротичного набряку призначають 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.

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

**Вагітність.** Препарат не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних. Якщо в процесі лікування інгібіторами АПФ у жінки підтверджено вагітність, застосування препарату слід негайно припинити. Жінок дітородного віку, яким призначено лікування інгібіторами АПФ, необхідно поінформувати про негативний вплив цих препаратів на плід та необхідність термінової консультації лікаря одразу після підтвердження вагітності.

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

**Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені, тому не слід призначати Лізиноприл-Тева цій віковій категорії.

### **Особливості застосування.**

**Симптоматична артеріальна гіпотензія** рідко спостерігалася у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. Вірогідність розвитку артеріальної гіпотензії зростає у дегідратованих пацієнтів (наприклад у результаті лікування діуретиками, обмеження споживання солі з їжею, проведення діалізу, при діареї або блюванні), а також при тяжких формах ренін-залежної артеріальної гіпертензії.

Симптоматична артеріальна гіпотензія спостерігалася у пацієнтів із серцевою недостатністю, незалежно від того, чи поєднується вона з нирковою недостатністю. Це найчастіше спостерігається у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, 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 деяких пацієнтів із серцевою недостатністю, які мають нормальний або низький артеріальний тиск, може відбутися додаткове зниження системного артеріального тиску на фоні лікування лізиноприлом. Цей ефект є передбачуваним і, як правило, не вимагає припинення терапії лізиноприлом. Якщо гіпотензія набуває симптоматичного характеру, може виникнути необхідність зниження дози або припинення прийому лізиноприлу.

**Артеріальна гіпотензія при гострому інфаркті міокарда.** При гострому інфаркті міокарда не можна розпочинати лікування лізиноприлом, якщо через попереднє застосування вазодилататорами 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 20 мм рт. ст. Якщо показник систолічного артеріального тиску дорівнює або становить менш ніж 90 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.

### **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 цих 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 вищезазначеному, 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 фоні 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/чи припинення прийому діуретика та/чи 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 чи збільшення у 2 рази показника до лікування), тоді лікар може розглядати можливість припинення прийому лізиноприлу.

*Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.* У надзвичайно рідких випадках повідомлялося про ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані у пацієнтів, які проходили лікування інгібіторами АПФ, в тому числі лізиноприлом. 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.

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.

*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 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 і 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 імуносупресивної терапії, при лікуванні алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо на фоні 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, викликаний 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 європеоїдної раси. Також у даної групи хворих гіпотензивний ефект лізиноприлу є менш вираженим унаслідок переважання низьких фракцій реніну.

**Літій.** Загалом комбінація 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, гіперглікемії, порушення функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Таким чином подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом супутнього застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II чи аліскірену не рекомендована. У разі нагальної потреби у застосуванні 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.

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

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

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

***Діуретики.*** При супутньому застосуванні діуретика пацієнтам, які вже застосовують лізиноприл антигіпертензивний ефект зазвичай подвоюється. 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.*** У деяких пацієнтів спостерігалась гіперкаліємія. Фактори, що підвищують ризик розвитку гіперкаліємії, включають ниркову недостатність, цукровий діабет, супутнє застосування калійзберігаючих діуретиків (таких як спіронолактон, триамтерен, амілорид), 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.

Під час прийому лізиноприлу на фоні калійвивідних діуретиків гіпокаліємія, спричинена їх прийомом, може бути послаблена.

***Літій.*** 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. Застосування лізиноприлу разом з літієм не рекомендується, але якщо така комбінація дійсно необхідна, слід ретельно перевіряти рівні літію у сироватці крові.

***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 знизити артеріальний тиск.

***Трициклічні антидепресанти/Антипсихотики/Анестетики.*** Одночасне застосування деяких анестезуючих медичних засобів, трициклічних антидепресантів та нейролептичних препаратів з інгібіторами АПФ може у подальшому призвести до зниження артеріального тиску.

***Симпатоміметичні препарати.*** Симпатоміметичні препарати можуть знизити 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 ймовірністю 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.

***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, гіперглікемія, порушення функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність) порівняно зі застосуванням монотерапії.

## **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 є 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 міжіндивідуальною 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 в 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 дозуванню препарату.

**Печінкова недостатність.**Порушення функції печінки у пацієнтів з цирозом 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 АUC 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 АUC становить 125 %), але по показниках виведення з сечею спостерігалось зменшення абсорбції майже на 16 %.

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

## **Фармацевтичні характеристики.**

### **Основні фізико-хімічні властивості:**

*таблетки по 2,5 мг:* білі, овальної форми, злегка випуклі таблетки, з гравіюванням "LSN 2.5" на одній стороні та рівні на іншій.

*таблетки по 5 мг або по 10 мг, або по 20 мг:* білі, овальної форми, злегка випуклі таблетки, з гравіюванням "LSN 5" або "LSN 10", або "LSN 20" на одній стороні та лінією поділу на іншій.

**Термін придатності.** Таблетки 2,5 мг: 18 місяців. Таблетки 5 мг, 10 мг та 20 мг: 24 місяці.

### **Умови зберігання.**

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

### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 3 або 5 блістерів у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ Фармацевтичний завод ТЕВА.

**Місцезнаходження.** Н-4042 Дебрецен, вул. Паллагі 13, Угорщина.