ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛІЗИНОПРИЛ-АСТРАФАРМ

(LISINOPRIL-ASTRAPHARM)

Склад:

діюча речовина: lisinopril;

1 таблетка містить лізиноприлу 5 мг або 10 мг, або 20 мг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору плоскоциліндричної форми зі скошеними краями і рискою.

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Код АТХ С09А А03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лизиноприл **–** інгібітор АПФ. АПФ є пептидилдипептидазою, яка каталізує перетворення ангіотензину I у вазоконстрикторний пептид, ангіотензин II, який також стимулює секрецію альдостерону. Інгібування АПФ призводить до зниження концентрації у плазмі крові ангіотензину II, що призводить до зниження активності вазопресорів та секреції альдостерону. Останнє зниження може привести до збільшення концентрації калію в сироватці крові.

Оскільки механізм дії при гіпертензії здійснюється за допомогою пригнічення ренін**-**ангиотензин**-**альдостеронової системи, лізиноприл чинить гіпотензивну дію навіть у гіпертензивних пацієнтів з низьким рівнем реніну. АПФ ідентичний до кінінази**-**ферменту, що руйнує брадикінін. Роль підвищеного рівня брадикініну (що має виражені вазодилатуючі властивості) у ході лікування лізиноприлом повністю не з’ясована і вимагає подальшого вивчення.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Після перорального прийому лізиноприл повільно і не повністю всмоктується у травному тракті. Абсорбція препарату після 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. Рівноважні концентрації у сироватці крові досягаються впродовж 2-3 днів після введення препарату. Окрім АПФ, не зв'язується з білками плазми крові.

Метаболізм і виведення. Не метаболізується, виводиться з сечею у незміненому виді.

Видаляється при гемодіалізі.

Фармакокінетика в особливих груп пацієнтів.

При порушенні функції нирок виведення лізиноприлу знижується пропорційно до ступеня порушення функціональних порушень (це зниження стає клінічно важливим при клубочковій фільтрації нижче 30 мл/хв).

При серцевій недостатності нирковий кліренс лізиноприлу знижується.

Для пацієнтів літнього віку характерні вищі концентрації лізиноприлу у плазмі крові і значення площі під кривою «концентрація-час» (збільшені приблизно на 60 %), ніж у пацієнтів молодшого віку.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія.

Серцева недостатність (симптоматичне лікування).

Гострий інфаркт міокарда (короткотривале лікування (6 тижнів) гемодинамічно стабільних пацієнтів не пізніше ніж через 24 години після гострого інфаркту міокарда).

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до лізиноприлу, до інших компонентів препарату або до інших інгібіторів АПФ.

Ангіоневротичний набряк в анамнезі (у тому числі після застосування інгібіторів АПФ, ідіопатичний і 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; одночасне застосування препарату і високопропускних мембран з поліакрилнітрилнатрію-2-метилалілсульфонату (наприклад, AN 96) при терміновому діалізі; пацієнти з рівнем креатиніну в сироватці крові ≥ 220 мкмоль/л.

Одночасне застосування аліскіренвмісних препаратів пацієнтам з цукровим діабетом або порушеннями функцій нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2).

Первинний гіперальдостеронізм.

Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Одночасне застосування зі сакубітрилом/валсартаном. Лікування препаратом Лізиноприл-Астрафарм можна починати лише через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Діуретики. При супутньому застосуванні діуретиків у пацієнтів, які вже приймають лізиноприл, антигіпертензивний ефект зазвичай посилюється. 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.

Лікарські засоби, які підвищують ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Одночасне застосування інгібіторів АПФ зі сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами мішені рапаміцину у ссавців (mTOR) (наприклад, сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) або вілдагліптином може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Калійзберігаючі діуретики, калійвмісні харчові добавки або солезамінники. Хоча рівень калію в сироватці крові при клінічних дослідженнях інгібіторів АПФ зазвичай залишався у межах норми, у деяких пацієнтів все ж таки розвивалася гіперкаліємія. Ризик гіперкаліємії пов’язують з чинниками, до яких належать ниркова недостатність, цукровий діабет і одночасний прийом калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактон, триамтерен або амілорид), а також калійвмісних харчових добавок або солезамінників.

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 тлі

калійвивідних діуретиків гіпокаліємія, спричинена їх прийомом, може бути послаблена.

Необхідно також виявляти обережність при одночасному застосуванні лікарського засобу Лізиноприл-Астрафарм з іншими лікарськими засобами, які підвищують рівень калію в сироватці крові, такими як триметоприм і ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик так само, як амілорид. Тому не рекомендується поєднання препарату Лізиноприл-Астрафарм з вищезазначеними лікарськими засобами. Якщо показане одночасне застосування таких препаратів, лікування необхідно проводити з обережністю та часто контролювати рівень калію в сироватці крові.

Циклоспорин. При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з циклоспорином може виникнути гіперкаліємія. Рекомендується контроль вмісту калію в сироватці крові.

Гепарин. При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з гепарином може виникнути гіперкаліємія. Рекомендується контроль вмісту калію в сироватці крові.

Літій. При одночасному прийомі літію і інгібіторів АПФ оборотно підвищується рівень літію в сироватці крові і розвиваються токсичні ефекти. Застосування тіазидних діуретиків може підвищувати ризик літієвої інтоксикації і посилювати її, якщо вона вже спричинена одночасним прийомом інгібіторів АПФ. Застосовувати лізиноприл одночасно з літієм не рекомендується, але в тих випадках, коли таке поєднання потрібне, слід здійснювати ретельний контроль рівня літію у сироватці крові.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи і ацетилсаліцилову кислоту в дозі ≥ 3 г на добу. Тривалий прийом НПЗЗ може послабити гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ. Ефекти НПЗЗ і інгібіторів АПФ на підвищення рівня калію в сироватці крові підсумовуються, що може призвести до порушення функції нирок. Ці ефекти зазвичай оборотні. В окремих випадках може спостерігатися гостра ниркова недостатність, особливо при порушенні функції нирок, наприклад, в осіб літнього віку або у пацієнтів зі зневодненням організму.

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

Інші антигіпертензивні засоби (β-адреноблокатори, α-адреноблокатори, антагоністи кальцію). При одночасному застосуванні лізиноприлу з іншими антигіпертензивними засобами спостерігається посилення гіпотензивного ефекту. Одночасний прийом нітрогліцерину та інших органічних нітратів або вазодилататорів може посилювати гіпотензивний ефект лізиноприлу.

Трициклічні антидепресанти, анестетики і антипсихотики. Прийом деяких анестетиків, трициклічних антидепресантів і антипсихотичних засобів на тлі інгібіторів АПФ може посилити артеріальну гіпотензію.

Симпатоміметичні лікарські засоби. Симпатоміметичні препарати можуть знижувати антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ. З цієї причини необхідно більш ретельно контролювати артеріальний тиск пацієнта, щоб встановити, чи був досягнутий бажаний терапевтичний ефект.

Гіпоглікемічні засоби. Епідеміологічні дослідження показали, що одночасний прийом інгібіторів АПФ і гіпоглікемічних засобів (інсулінів та гіпоглікемічних засобів для застосування внутрішньо) може посилювати дію останніх, аж до розвитку гіпоглікемії. Вірогідність таких

явищ особливо висока впродовж перших тижнів одночасного лікування пацієнтів, а також при порушенні функції нирок.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики, β-адреноблокатори та нітрати. Лізиноприл можна призначати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у дозах, що застосовуються в кардіології), тромболітичними засобами, β-адреноблокаторами та нітратами.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Продемонстровано, що подвійна блокада 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 із застосуванням монотерапії.

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

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

Естрогени. При одночасному застосуванні естрогенів з лізиноприлом 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.

Спостерігається рідко у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які приймають лізиноприл, вірогідність розвитку артеріальної гіпотензії зростає при зменшенні об’єму циркулюючої крові (наприклад, у результаті лікування діуретиками, обмеження споживання солі з їжею, проведення діалізу, при діареї або блюванні), а також при тяжких формах ренінзалежної 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 змушені приймати великі дози петльових діуретиків, і в яких спостерігається гіпонатріємія або функціональна ниркова недостатність. Пацієнти з підвищеним ризиком артеріальної гіпотензії потребують ретельного спостереження у початковий період лікування і при підборі дози.

Це також стосується пацієнтів з ішемічною хворобою серця або захворюванням судин мозку, у яких значне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або порушення мозкового кровообігу.

У разі розвитку артеріальної гіпотензії пацієнта необхідно покласти на спину і за необхідності зробити внутрішньовенне введення розчину натрію хлориду. Скороминуща гіпотензивна реакція не є протипоказанням для наступного прийому препарату. Після відновлення ефективного об'єму крові та зникнення скороминущої гіпотензивної реакції можна продовжити лікування лізиноприлом.

У деяких пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, які мають нормальний або низький артеріальний тиск, може статися додаткове зниження системного артеріального тиску при призначенні лізиноприлу. Цей ефект очікуваний і зазвичай не є причиною для припинення терапії. При виникненні симптоматичної артеріальної гіпотензії може виникнути необхідність зниження дози або припинення прийому лізиноприлу.

Артеріальна гіпотензія при гострому інфаркті міокарда. При гострому інфаркті міокарда у пацієнтів зі стабільною гемодинамікою слід проводити лікування лізиноприлом 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 лізиноприлом, якщо існує ризик виникнення подальших серйозних гемодинамічних порушень після лікування вазодилататором. Це стосується пацієнтів із систолічним артеріальним тиском 100 мм рт. ст. та нижче 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 нижче 100 мм рт. ст., підібрані дози необхідно зменшити до 5 мг або тимчасово до 2,5 мг. Якщо після прийому лізиноприлу спостерігається пролонгована артеріальна гіпотензія (систолічний тиск залишається нижче за 90 мм рт. ст. протягом більше 1 години), необхідно відмінити лікування лізиноприлом.

У *пацієнтів з гіповолемією, дефіцитом натрію* у 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 лізиноприлом 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 лізиноприлу вимагають відповідного медичного нагляду та лабораторного контролю.

Аортальний і мітральний стенози/гіпертрофічна кардіоміопатія.

Як і інші інгібітори АПФ, лізиноприл слід призначати з обережністю пацієнтам з мітральним стенозом або утрудненням викиду з лівого шлуночка (наприклад, при аортальному стенозі або гіпертрофічній кардіоміопатії).

Порушення функції нирок.

При нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 80 мл/хв), початкова доза лізиноприлу має бути визначена залежно від кліренсу креатиніну пацієнта (див. таблицю 1), а потім – залежно від реакції пацієнта на лікування. Рутинний контроль калію і креатиніну є частиною нормальної медичної практики у цих пацієнтів.

У пацієнтів із серцевою недостатністю на початку лікування інгібіторами АПФ може спостерігатися погіршення функції нирок. У таких ситуаціях описані випадки гострої ниркової недостатності, зазвичай оборотної. У деяких пацієнтів зі звуженням обох ниркових артерій або

зі стенозом артерії єдиної нирки інгібітори АПФ підвищують рівень сечовини в крові і креатиніну в сироватці крові; зазвичай ці зміни проходять після припинення прийому препаратів. Вірогідність цього особливо висока при нирковій недостатності.

При наявності реноваскулярної гіпертензії високий ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії і ниркової недостатності. У таких пацієнтів лікування слід розпочинати під ретельним медичним спостереженням з малих доз, які мають бути точно підібрані. Оскільки діуретики можуть внести вклад в описану вище клінічну динаміку, впродовж перших тижнів лікування лізиноприлом їх прийом має бути припинений, а функція нирок потребує ретельного спостереження.

У деяких хворих на артеріальну гіпертензію без явного захворювання судин нирок прийом лізиноприлу, особливо на тлі 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 з порушенням функції нирок. У таких випадках може виникнути необхідність у зниженні дози і припиненні прийому діуретика і лізиноприлу.

Лікування гострого інфаркту міокарда лізиноприлом не показане пацієнтам з ознаками дисфункції нирок, при якій відзначається підвищений рівень креатиніну у сироватці крові 177 мкмоль/л та/або протеїнурія 500 мг/добу. При розвитку дисфункції нирок упродовж терапії лізиноприлом (концентрація креатиніну сироватки перевищує 265 мкмоль/л або удвічі підвищений рівень креатиніну у сироватці крові порівняно з його рівнем, визначеним до початку лікування) прийом препарату слід припинити.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк. Дуже рідко повідомлялося про ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані у пацієнтів, які проходили лікування інгібіторами АПФ, у 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. Навіть у випадках, коли набряк локалізовано тільки в ділянці язика і 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 розвинутися обструктивне 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 інгібітора АПФ, може бути підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку у відповідь на застосування препаратів даної групи.

Інгібітори АПФ можуть спричинити більше випадків ангіоневротичного набряку у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів європеоїдної раси.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ зі сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Лікування сакубітрилом/валсартаном можна починати лише через 36 годин після прийому останньої дози лікарського засобу

Лізиноприл-Астрафарм. Застосування лікарського засобу Лізиноприл-Астрафарм можна починати лише через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) або вілдагліптином може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад, набряку дихальних шляхів або язика з або без порушення дихання) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Необхідно виявляти обережність на початку застосування рацекадотрилу, інгібіторів mTOR (наприклад, сиролімусу, еверолімусу, темсиролімусу) і вілдагліптину пацієнтам, які вже приймають інгібітор АПФ.

Гемодіаліз.

При призначенні препарату в умовах діалізу з поліакрилвініловою мембраною можливий розвиток анафілактичних реакцій. Рекомендується використання мембран іншого типу для проведення діалізу або застосування лікарських засобів інших груп для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Анафілактоїдні реакції при ЛПНП-аферезі.

Оскільки при аферезі ЛПНП з сульфатом декстрану застосування інгібіторів АПФ може призвести до розвитку анафілактичних реакцій, які можуть представляти загрозу для життя, слід тимчасово відмінити інгібітори АПФ перед кожним аферезом.

Десенсибілізація.

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час десенсибілізуючої терапії (наприклад, до отрути перетинчастокрилих), розвиваються тривалі анафілактоїдні реакції. Якщо такі пацієнти утримувалися від прийому інгібіторів АПФ на час десенсибілізації, реакцій не спостерігалося, проте випадкове введення АПФ провокувало анафілактоїдну реакцію.

Печінкова недостатність.

З прийомом інгібіторів АПФ пов’язують розвиток рідкісного синдрому, який починається з холестатичної жовтяниці або гепатиту і переходить у блискавичний некроз печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм розвитку цього синдрому незрозумілий. Якщо у пацієнтів, які приймають лізиноприл, розвивається жовтяниця або значно підвищується активність печінкових ферментів, препарат необхідно відмінити, залишаючи пацієнта під спостереженням лікаря до зникнення симптомів.

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 інгібітора АПФ нейтропенія та агранулоцитоз мають оборотний характер. Необхідно з надзвичайною обережністю призначати лізиноприл пацієнтам із 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-які ознаки інфекції.

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

Хірургічні втручання/анестезія. У пацієнтів, які 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 через цей механізм, необхідно відновити об'єм циркулюючої крові.

Рівень калію у сироватці крові. 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, є пацієнти з нирковою недостатністю, цукровим діабетом, гіпоальдостеронізмом. Інгібітори АПФ можуть спричинити гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Цей ефект зазвичай незначний у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Проте у пацієнтів із порушеннями функції нирок та/або у пацієнтів, які приймають харчові добавки, що містять калій (у тому числі замінники солі), калійзберігаючі діуретики, інші препарати, що підвищують рівень калію у сироватці крові (наприклад, гепарин, триметоприм або ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол) і особливо антагоністи альдостерону або блокатори рецепторів ангіотензину, може виникнути гіперкаліємія. Необхідно виявляти обережність при застосуванні калійзберігаючих діуретиків і блокаторів рецепторів ангіотензину пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ. У таких пацієнтів слід контролювати рівень калію в сироватці крові та функцію нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо одночасне застосування вищезгаданих препаратів з лізиноприлом вважається за доцільне, рекомендується регулярний контроль рівня калію у сироватці крові.

Гіперкаліємія.

У деяких пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, у т.ч. лізиноприл, спостерігається підвищення рівня калію в сироватці крові. До групи ризику розвитку гіперкаліємії відносяться пацієнти з нирковою недостатністю або цукровим діабетом, які приймають калійзберігаючі діуретики, або калійвмісні замінники солі, а також ті пацієнти, які приймають інші лікарські засоби, що підвищують рівень калію в сироватці крові (наприклад, гепарин).

Якщо прийом зазначених вище препаратів на тлі лікування інгібітором АПФ визнається необхідним, рекомендується регулярний контроль рівня калію в сироватці крові.

Пацієнти, хворі на цукровий діабет.

Пацієнтам, хворим на цукровий діабет, які приймають гіпоглікемічні засоби або інсулін, необхідно ретельно контролювати рівень глюкози в крові упродовж першого місяця лікування інгібітором АПФ.

Літій.

Зазвичай не рекомендується поєднувати прийом літію і лізиноприлу.

Расова приналежність.

Інгібітори АПФ частіше спричиняють розвиток ангіоневротичного набряку у пацієнтів негроїдної раси порівняно з пацієнтами іншої расової приналежності. Як і інші інгібітори АПФ, лізиноприл може бути менш ефективним у зниженні артеріального тиску у чорношкірих пацієнтів порівняно з особами інших рас, можливо, внаслідок вищої частоти осіб з низьким рівнем реніну в популяції чорношкірих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Первинний гіперальдостеронізм.

У пацієнтів, які страждають на первинний альдостеронізм, інгібітори АПФ неефективні, тому застосування лізиноприлу не рекомендується.

Подвійна блокада 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 абсолютної необхідності у застосуванні терапії подвійної блокади її слід здійснювати під наглядом фахівця 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 функцією нирок 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.

Препарат містить маніт, який може спричинити м’яку проносну дію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Лікарський засіб протипоказаний для застосування вагітним та жінкам, які планують вагітність. Якщо під час застосування даного лікарського засобу 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 керувати автотранспортом та працювати 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.

Таблетки приймають внутрішньо 1 раз на добу, бажано в один і той же самий час, незалежно від прийому їжі. Добову дозу підбирають індивідуально залежно від реакції пацієнта та показників артеріального тиску.

Артеріальна гіпертензія.

Препарат застосовують як монотерапію або у комбінації з іншими класами антигіпертензивних засобів.

Початкова доза.

При артеріальній гіпертензії рекомендована початкова доза становить 10 мг на добу. У пацієнтів з підвищеною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (зокрема при реноваскулярній гіпертензії, надмірному виведенні натрію хлориду з організму та/або дегідратації, серцевої декомпенсації, або сильно вираженої артеріальної гіпертензії), може статися надмірне зниження артеріального тиску після початкової дози. У цих пацієнтів рекомендована початкова доза становить 2,5-5 мг і початок лікування має відбуватися під наглядом лікаря.

Для отримання дози 2,5 мг застосувати препарат з відповідним вмістом діючої речовини.

Для пацієнтів з нирковою недостатністю дозу необхідно зменшити (див. таблицю 1).

Підтримуюча доза.

Звичайна ефективна підтримуюча доза становить 20 мг 1 раз на добу. Якщо препарат у вказаній дозі не забезпечує належного терапевтичного ефекту протягом 2-4 тижнів, дозу можна і надалі збільшити. Максимальна добова доза становить 80 мг на добу.

Пацієнти, які приймають діуретики.

У пацієнтів, які заздалегідь одержують діуретичну терапію, після прийому першої дози лізиноприлу можливе виникнення симптоматичної артеріальної гіпотензії. Лікування діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку лікування препаратом. Якщо неможливо

припинити лікування діуретиками, лізиноприл слід призначати у початковій дозі 5 мг на добу. Слід контролювати функцію нирок і рівень калію у сироватці крові. Подальшу дозу необхідно підбирати залежно від артеріального тиску. У разі необхідності, лікування діуретиками можна відновити.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Для пацієнтів з нирковою недостатністю дози визначають залежно від значення кліренсу креатиніну, як це показано у таблиці 1.

Таблиця 1

Кліренс креатиніну (мг/хв)	Початкова доза (мг/добу)
< 10 (включаючи хворих, які перебувають на гемодіалізі)	2,5*
10–30	2,5–5
31–80	5–10

* Дозу та/або режим дозування встановлюють залежно від значень артеріального тиску. Дозу можна підвищувати не більше ніж до 40 мг на добу з контролем артеріального тиску.

Підтримуюча доза залежить від клінічної реакції і підбирається при регулярному контролі показників функції нирок, концентрації калію і натрію в крові.

Хронічна серцева недостатність.

Пацієнтам із симптоматичною серцевою недостатністю лізиноприл можна застосовувати як доповнення до терапії діуретиками, препаратами наперстянки або β-блокаторами. Лізиноприл призначають у початковій дозі 2,5 мг на добу під наглядом лікаря, з метою визначення первинного впливу на артеріальний тиск. Дозу препарату слід підвищувати не більше ніж на 10 мг, з тимчасовим інтервалом не менше 2 тижнів і до максимальної дози 35 мг на добу.

Визначення дози має бути засноване на клінічному нагляді за кожним пацієнтом.

У пацієнтів з високим ризиком розвитку симптоматичної артеріальної гіпотензії (при надмірному виведенні натрію хлориду з організму) з гіпонатріємією або без неї, при гіповолемії, а також у пацієнтів, які отримували високі дози діуретиків, вищеназвані стани перед початком лікування необхідно компенсувати.

Гострий інфаркт міокарда.

Пацієнтам одночасно слід приймати звичайну стандартну терапію з тромболітичними лікарськими засобами, ацетилсаліциловою кислотою і β-блокаторами. Лізиноприл сумісний з нітрогліцерином, введеним внутрішньовенно або трансдермально.

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

Терапію лізиноприлом слід розпочинати у перші 24 години з моменту появи симптомів захворювання.

Терапію не слід розпочинати, якщо систолічний артеріальний тиск нижче 100 мм рт. ст. Перша

доза лізиноприлу становить 5 мг, через 24 години знову призначають дозу 5 мг, потім призначають дозу 10 мг 1 раз на добу, і далі підтримуюча доза становить 10 мг 1 раз на добу.

Пацієнтам із систолічним артеріальним тиском (120 мм рт. ст. або нижче) у перші 3 дні після інфаркту міокарда призначають понижену дозу лізиноприлу – 2,5 мг.

При нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 80 мл/хв), початкова доза лізиноприлу має бути відкоригована залежно від кліренсу креатиніну пацієнта (див. таблицю 1).

Підтримуюча доза.

Підтримуюча доза становить 10 мг 1 раз на добу. При виникненні артеріальної гіпотензії (систолічний артеріальний тиск нижче або становить 100 мм рт. ст.) підтримуючу дозу 5 мг тимчасово знижують до 2,5 мг. При виникненні пролонгованої артеріальної гіпотензії (систолічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст. більше 1 години) лікування потрібно припинити.

Лікування має тривати впродовж 6 тижнів, потім необхідно повторно оцінити стан пацієнта. У пацієнтів, у яких виникають симптоми серцевої недостатності, слід продовжувати лікування лізиноприлом.

Діабетична нефропатія.

При лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет типу II і початковою нефропатією доза лізиноприлу становить 10 мг 1 раз на добу. У разі необхідності дозу можна збільшити до 20 мг на добу з метою досягнення значень діастолічного артеріального тиску нижче 90 мм рт. ст. у положенні сидячи.

При нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 80 мл/хв), початкову дозу препарату необхідно відкоригувати залежно від кліренсу креатиніну пацієнта (див. таблицю 1).

Пацієнти літнього віку.

У клінічних дослідженнях не були виявлені відмінності ефективності або безпеки препарату у зв’язку з віком. Початкова доза лізиноприлу, що призначається особам літнього віку зі зниженням функції нирок, має бути відкоригована згідно з таблицею 1. Згодом дозування визначається залежно від реакції та артеріального тиску.

Пацієнти з трансплантацією нирок.

Немає досвіду щодо застосування препарату пацієнтам із нещодавньою трансплантацією нирок, тому не рекомендується лікування лізиноприлом таким пацієнтам.

Діти.

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

Передозування.

Симптоми: артеріальна гіпотензія, циркуляторний шок, електролітні порушення, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, відчуття серцебиття, брадикардія, запаморочення, занепокоєння і кашель.

Лікування: внутрішньовенне введення сольових розчинів. При артеріальній гіпотензії слід покласти пацієнта на спину з ледь піднятими догори ногами. Якщо можливо, призначають інфузію ангіотензину II і/або внутрішньовенно вводять катехоламіни. Якщо препарат прийнятий нещодавно, показано промивання шлунка, застосування абсорбентів і натрію сульфату. Для лікування стійкої брадикардії показано застосування кардіостимулятора.

Рекомендується постійний контроль лабораторних показників (визначення рівня електролітів і креатиніну в сироватці крові) та життєвих функцій.

Лізиноприл може бути видалений з організму за допомогою гемодіалізу, при цьому слід уникати використання поліакрилонітрильних металосульфонатних високоплинних мембран (наприклад AN69).

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.

Побічні реакції.

З боку системи крові: зниження рівня гемоглобіну і гематокриту, пригнічення діяльності кісткового мозку, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лімфаденопатія, аутоімунне захворювання.

З боку обміну речовин: гіпоглікемія.

З боку центральної нервової системи та психічні розлади: запаморочення, головний біль, зміна настрою, парестезії, вертиго, порушення смаку, порушення сну, порушення рівноваги, дезорієнтація, сплутаність свідомості, порушення нюху, симптоми депресії, непритомність, суб'єктивне відчуття шуму у вухах та зниження гостроти зору.

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 вторинні явища при надмірній гіпотензії серед пацієнтів групи ризику); відчуття прискореного 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 кістково-м'язової системи: були зареєстровані м'язові спазми.

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

З боку травного тракту: діарея, блювання, нудота, біль у животі, диспепсія, сухість у роті, зменшення апетиту, зміна смаку, панкреатит, інтестинальний ангіоневротичний набряк кишечнику, запор, гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), жовтяниця і печінкова недостатність.

З боку шкіри: висипи, свербіж; гіперчутливість, включаючи ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або глотки; відчуття жару, гіперемія шкіри, кропив'янка, алопеція, псоріаз, підвищене потовиділення, пемфігус, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, лімфоцитома шкіри.

Повідомлялося про синдром, що включає один або кілька симптомів: гарячка, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, поява позитивних антинуклеарних антитіл, прискорення швидкості осідання еритроцитів, еозинофілія і лейкоцитоз, висипання, фотосенсибілізація або інші шкірні прояви, підвищення температури тіла.

З боку сечовидільної системи: ниркова дисфункція, уремія, гостра ниркова недостатність, олігурія/анурія.

З боку ендокринної системи: неадекватна секреція антидіуретичного гормону.

З боку репродуктивної системи: імпотенція, гінекомастія.

Загальні порушення: підвищена втомлюваність, слабкість.

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє проводити безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик щодо лікарського засобу. Працівники системи охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітування.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 6 блістерів у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «АСТРАФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 08132, Київська обл., Бучанський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.