

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ЛІЗИНОПРИЛ-ТЕВА

### (LISINOPRIL-TEVA)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* лізиноприл;

1 таблетка містить лізиноприлу 5 мг або 10 мг, або 20 мг 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 рискою для розлому з одного боку;

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

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

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

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Лізиноприл – це інгібітор пептидилдипептидази. Він інгібує АПФ, який є каталізатором перетворення ангіотензину I в судинозвужувальний пептид ангіотензин II. Ангіотензин II також стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз. Пригнічення АПФ призводить до зниження концентрації ангіотензину II, що спричиняє 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 (РААС). Разом з цим лізиноприл чинить антигіпертензивну дію навіть у пацієнтів з низьким рівнем реніну. АПФ є ідентичним до кінінази II – ферменту, який сприяє розпаду брадикініну. Було продемонстровано, що загальний профіль побічних реакцій у пацієнтів, які застосовували лізиноприл у високих або низьких дозах, був аналогічним за природою та частотою. У пацієнтів, які отримували лізиноприл, спостерігалось більш значне зниження швидкості виведення альбуміну із сечею, у порівнянні з блокатором кальцієвих каналів, який викликав подібне зниження артеріального тиску. Це свідчить про те, що АПФ-інгібіторна дія лізиноприлу призводить до зменшення мікроальбумінурії шляхом прямого впливу на ниркові тканини додатково 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 ( $HbA_{1c}$ ).

#### *Фармакокінетика.*

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

*Абсорбція.* Після перорального прийому лізиноприлу максимальна концентрація у сироватці крові ( $C_{max}$ ) досягається через 7 годин, хоча у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда існує тенденція до невеликої затримки досягнення пікових концентрацій. Як видно з виведення із сечею, середній ступінь всмоктування лізиноприлу становить приблизно 25% із варіабельністю у різних пацієнтів у 6-60% у дослідженному діапазоні доз (5-80 мг). У пацієнтів із серцевою недостатністю абсолютна біодоступність знижується приблизно на 16%. Вживання їжі не впливає на абсорбцію препарату.

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

*Виведення.* Лізиноприл не метаболізується і виводиться у незміненому вигляді із сечею. Період напіввиведення у пацієнтів, які приймали багаторазові дози, складає 12,6 години. Кліренс лізиноприлу у здорових добровольців становить приблизно 50 мл/хв. Зменшення концентрації в сироватці крові демонструє пролонговану термінальну фазу, яка не пов'язана з накопиченням препарату. Ця термінальна фаза, вірогідно, свідчить про насичуване зв'язування з АПФ і не пропорційна до дози.

*Пацієнти з порушеннями функції печінки.* У пацієнтів з цирозом порушення функції печінки призводить до зменшення абсорбції лізиноприлу (приблизно на 30%), але через зниження кліренсу експозиція збільшується (приблизно на 50%) порівняно зі здоровими добровольцями.

*Порушення функції нирок.* Порушення функції нирок зменшує елімінацію лізиноприлу, який виводиться нирками, але це зниження є клінічно важливим лише тоді, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) нижче 30 мл/хв. При легкому та помірному порушенні функції нирок (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв) середнє значення площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) зростає тільки на 13%, тоді як при тяжкому порушенні функції нирок (кліренс креатиніну 5-30 мл/хв) спостерігається збільшення середнього значення AUC в 4,5 рази. Лізиноприл може бути виведений за допомогою діалізу. Протягом 4 годин гемодіалізу концентрація лізиноприлу у плазмі крові знижується в середньому на 60% при діалізному кліренсі 40-55 мл/хв.

*Серцева недостатність.* Пацієнти із серцевою недостатністю мають більшу експозицію лізиноприлу порівняно зі здоровими добровольцями (збільшення AUC у середньому становить 125%), але, як видно з кількості лізиноприлу, визначеному в сечі, абсорбція зменшується приблизно на 16% порівняно зі здоровими добровольцями.

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

### **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.***

- Гіперчутливість до лізиноприлу, допоміжних речовин лікарського засобу або до інших інгібіторів АПФ.

- Ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ.

- Одночасне застосування із сакубітрилом/валсартаном. Лікування препаратом Лізиноприл-Тева 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»).

- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.

- II та III триместри вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

- Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

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

*Антигіпертензивні засоби.* Одночасне застосування з іншими антигіпертензивними лікарськими засобами (наприклад, із нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими

вазодилататорами) може додатково знизити артеріальний тиск.

Дані клінічних досліджень показали, що подвійна блокада РААС при супутньому застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів 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.

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

*Діуретики.* Антигіпертензивний ефект зазвичай посилюється, якщо додатково до терапії лізиноприлом пацієнтам призначити діуретики. У пацієнтів, які вже отримують діуретики, особливо у тих, які почали лікування нещодавно, після додавання лізиноприлу іноді може спостерігатися надмірне зниження артеріального тиску. Ймовірність розвитку симптоматичної артеріальної гіпотензії при застосуванні лізиноприлу може бути зменшена у разі припинення лікування діуретиками перед початком терапії лізиноприлом.

*Калієвмісні харчові добавки, калійзберігаючі діуретики, замінники солі з вмістом калію та інші лікарські засоби, які можуть підвищувати рівень калію в сироватці крові.* Хоча зазвичай рівень калію у сироватці крові залишається у межах норми, у деяких пацієнтів, які застосовують цей лікарський засіб, може виникнути гіперкаліємія. Застосування калійзберігаючих діуретиків (таких як спіронолактон, триамтерен або амілорид), харчових добавок, які містять калій, або замінників солі, які містять калій, може призводити до значного підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок. Необхідно також виявляти обережність при одночасному застосуванні лізиноприлу 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 лізиноприлу з вищезазначеними лікарськими засобами. Якщо показане одночасне застосування таких препаратів, лікування необхідно проводити з обережністю та часто контролювати рівень калію в сироватці крові. Якщо лізиноприл застосовувати одночасно з діуретиками, які спричиняють втрату калію, гіпокаліємія, індукована дією діуретика, може бути послаблена.

*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.

*Препарати літію.* Повідомлялося про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові та токсичні реакції при супутньому застосуванні літію та інгібіторів АПФ. Супутнє застосування тiazидних діуретиків може підвищувати ризик токсичності літію та посилювати

вже існуючу інтоксикацію. Одночасне застосування лізиноприлу та літію не рекомендується, проте, якщо в такій комбінації є необхідність, слід ретельно контролювати рівень літію у сироватці крові.

*Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи ацетилсаліцилову кислоту в дозі  $\geq 3$  г/добу.* При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з НПЗЗ (ацетилсаліциловою кислотою у дозах, які мають протизапальний ефект, інгібіторами циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) та неселективними НПЗЗ) може спостерігатися послаблення антигіпертензивного ефекту. Одночасне застосування НПЗЗ й інгібіторів АПФ може призвести до підвищення ризику порушення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, та підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів із уже наявними порушеннями функції нирок. Ці ефекти зазвичай оборотні. Комбінацію слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнти повинні отримувати достатню кількість рідини, потрібно приділити увагу контролю функції нирок після початку супутньої терапії та періодично надалі.

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

*Трициклічні антидепресанти/антипсихотики/анестетики.* Одночасне застосування деяких анестезуючих лікарських засобів, трициклічних антидепресантів та нейролептичних препаратів з інгібіторами АПФ може призвести до подальшого зниження артеріального тиску.

*Симпатоміметичні лікарські засоби.* Симпатоміметичні препарати можуть знижувати антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

*Протидіабетичні лікарські засоби.* Одночасне застосування інгібіторів АПФ і протидіабетичних препаратів (інсулін, пероральні гіпоглікемічні засоби) може посилити 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,  $\beta$ -блокатори, нітрати.* Лізиноприл можна застосовувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітичними препаратами,  $\beta$ -блокаторами та/або нітратами.

### **Особливості застосування.**

*Симптоматична артеріальна гіпотензія.* Симптоматична артеріальна гіпотензія рідко спостерігалася у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які застосовують лізиноприл, симптоматична артеріальна гіпотензія більш імовірно виникає при порушенні водно-електролітного балансу, наприклад унаслідок терапії діуретиками, проведення діалізу, обмеження вживання солі, унаслідок діареї чи блювання або при тяжкій ренін-залежній гіпертензії. У пацієнтів із серцевою недостатністю (з нирковою недостатністю чи без) спостерігалася симптоматична артеріальна гіпотензія. Ймовірність розвитку артеріальної гіпотензії вища у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, які приймають великі дози петльових діуретиків, мають гіпонатріємію або порушення функції нирок функціонального характеру. У пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку симптоматичної артеріальної гіпотензії початок терапії і подальше збільшення дози повинні проходити під ретельним медичним наглядом. Ці ж попередження стосуються

пацієнтів з ішемічною хворобою серця або з 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, його зазвичай можна без ускладнень приймати 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 зазвичай 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 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 нижче та пацієнтів, у яких розвинувся кардіогенний шок. Протягом перших 3 днів після інфаркту міокарда дозу препарату необхідно зменшити, якщо систолічний артеріальний тиск 120 мм рт. ст. або нижче. Якщо систолічний артеріальний тиск становить 100 мм рт. ст. або нижче, підтримувальні дози необхідно зменшити до 5 мг або тимчасово до 2,5 мг. Якщо після прийому лізіноприлу спостерігається пролонгована артеріальна гіпотензія (сistolічний тиск залишається нижче за 90 мм рт. ст. протягом більше 1 години), необхідно відмінити лікування лізіноприлом.

*Стеноз аортального та мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія.* Як і при прийомі інших інгібіторів АПФ, слід бути обережними при застосуванні лізіноприлу пацієнтам із мітральним стенозом або утрудненням відтоку крові з лівого шлуночка (при аортальному стенозі або гіпертрофічній кардіоміопатії).

*Порушення функції нирок.* Для пацієнтів із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну <80 мл/хв) початкову дозу лізіноприлу слід коригувати, виходячи з рівня кліренсу креатиніну (див. таблицю у розділі «Спосіб застосування та дози»), а потім – залежно від відповіді пацієнта на лікування. 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 порушення функції нирок. У таких випадках повідомлялося про розвиток гострої ниркової недостатності, зазвичай оборотної.

У деяких пацієнтів із *двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом ниркової артерії єдиної нирки* інгібітори АПФ підвищують рівень сечовини крові і креатиніну сироватки крові, зазвичай ці ефекти зникають після припинення прийому препаратів. Ймовірність таких явищ особливо висока у пацієнтів з нирковою недостатністю. Наявність реноваскулярної гіпертензії підвищує ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії і ниркової недостатності. Лікування таких пацієнтів слід розпочинати під наглядом лікаря, починаючи з низьких доз, ретельно їх підбираючи. Оскільки діуретики можуть стимулювати розвиток описаної вище клінічної динаміки, впродовж перших тижнів лікування лізіноприлом їх прийом необхідно припинити, а за функцією нирок уважно спостерігати.

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

*При гострому інфаркті міокарда* не слід починати лікування лізиноприлом пацієнтам, які мають порушення функції нирок (рівень креатиніну в сироватці крові >177 мкмоль/л та/або протеїнурія >500 мг/добу). Якщо порушення функції нирок 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.* 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 повного зникнення симптомів. Навіть у випадках, коли набряк локалізований тільки в ділянці язика і не призводить до порушення дихання, пацієнт може потребувати тривалого спостереження, оскільки терапія антигістамінними засобами та кортикостероїдами може виявитися недостатньою.

Дуже рідко повідомлялося про летальні випадки внаслідок ангіоневротичного набряку гортані або язика. Якщо набряк поширюється на язик, голосову щілину або гортань, може розвинути 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.

Інгібітори АПФ спричиняють ангіоневротичний набряк у чорношкірих пацієнтів частіше, ніж у інших пацієнтів.

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.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Лікування сакубітрилом/валсартаном можна починати лише через 36 годин після прийому останньої дози лізиноприлу. Лікування лізиноприлом можна починати лише через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) і вілдагліптином може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад,

набряку дихальних шляхів або язика з порушенням дихання або без) (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 віддагліптину пацієнтам, які вже приймають інгібітор АПФ.

*Анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які проходять гемодіаліз.* Повідомлялося про анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які проходили гемодіаліз із використанням високопроточних мембран (наприклад, AN69) та одночасно лікувались інгібітором АПФ. Цим пацієнтам необхідно запропонувати змінити діалізні мембрани на мембрани іншого типу або застосовувати антигіпертензивний лікарський засіб іншого класу.

*Анафілактоїдні реакції, що виникають під час аферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).* Рідко у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, при аферезі ЛПНЩ із декстрансульфатом спостерігалися анафілактоїдні реакції, що загрожували життю. Цих реакцій вдавалося уникнути шляхом тимчасового припинення терапії інгібіторами АПФ перед кожним аферезом.

*Десенсибілізація.* У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, під час десенсибілізуючої терапії (наприклад, до отрути перетинчастокрилик) розвиваються стійкі анафілактоїдні реакції. Цих реакцій вдавалося уникнути у таких пацієнтів шляхом тимчасового припинення прийому інгібіторів АПФ, але після необережного повторного застосування лікарського засобу реакції з'являлися знову.

*Печінкова недостатність.* Дуже рідко інгібітори АПФ асоціювалися із синдромом, який розпочинається з холестатичної жовтяниці і прогресує до фульмінантного некрозу та (іноді) летального наслідку. Механізм цього синдрому невідомий. Якщо у пацієнтів, які приймають лізиноприл, розвивається жовтяниця або спостерігається помітне підвищення рівня печінкових ферментів, то необхідно припинити застосування лізиноприлу і 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. Нейтропенія та агранулоцитоз оборотні при відміні інгібітору АПФ. Необхідно з надзвичайною обережністю призначати лізиноприл пацієнтам із колагенозом, а також при отриманні пацієнтами імуносупресивної терапії, при лікуванні алопуринолом чи 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.

*Подвійна блокада РААС.* Повідомлялося, що супутнє застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії, порушення функції нирок (зокрема гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС шляхом супутнього застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендована.

У разі абсолютної необхідності у застосуванні терапії подвійної блокади її слід здійснювати під наглядом спеціаліста і регулярно перевіряти функцію нирок, рівні електролітів та артеріального тиску. Пацієнтам із діабетичною нефропатією не рекомендується одночасно

застосовувати інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II.

*Расова приналежність.* Інгібітори АПФ спричиняють ангіоневротичний набряк у чорношкірих пацієнтів частіше, ніж у інших пацієнтів. Як і інші інгібітори АПФ, лізиноприл може менш ефективно знижувати артеріальний тиск у чорношкірих пацієнтів порівняно з іншими пацієнтами, можливо через більшу поширеність серед чорношкірих пацієнтів артеріальної гіпертензії з низьким рівнем реніну.

*Кашель.* Повідомлялося про виникнення кашлю при застосуванні інгібіторів АПФ. Кашель характеризується як непродуктивний, персистуючий і зникає після припинення терапії. При диференціальній діагностиці кашлю необхідно враховувати, що виникнення кашлю може бути спричинено лікуванням інгібіторами АПФ.

*Хірургічні втручання/анестезія.* У пацієнтів, яким проводиться велике хірургічне втручання або яким проводиться анестезія засобами, що спричиняють артеріальну гіпотензію, лізиноприл може блокувати утворення ангіотензину II, вторинне щодо компенсаторного вивільнення реніну. При виникненні артеріальної гіпотензії, що зумовлена таким механізмом, її можна відкоригувати збільшенням об'єму циркулюючої крові.

*Гіперкаліємія.* 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, цукровим діабетом та/або у пацієнтів, які приймають харчові добавки, що містять калій (у тому числі замінники солі), калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, триамтерен, амilorид), 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»).

*Пацієнти, хворі на цукровий діабет.* У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які приймають пероральні протидіабетичні препарати або інсулін, необхідно здійснювати ретельний глікемічний контроль протягом першого місяця терапії інгібіторами АПФ.

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

*Вагітність.* Не слід розпочинати терапію інгібіторами АПФ у період вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### Допоміжні речовини

*Натрій.* Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в одній таблетці, тобто практично вільний від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Не рекомендується застосовувати інгібітори АПФ протягом I триместру вагітності (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування інгібіторів АПФ протипоказано

протягом II і III триместру вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Епідеміологічні висновки відносно ризику тератогенності після впливу інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не є однозначними; однак не можна виключати невеликого підвищення ризику. Якщо продовження лікування інгібіторами АПФ не вважається обов'язковим, пацієток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні гіпотензивні засоби з відомим профілем безпеки застосування у період вагітності. При підтвердженні вагітності слід негайно припинити лікування інгібіторами АПФ і, якщо потрібно, розпочати альтернативне лікування. Відомо, що вплив інгібіторів АПФ під час II і 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 інгібітори АПФ, слід ретельно перевіряти на наявність артеріальної гіпотензії.

*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.*

Під час керування транспортними засобами або іншими механізмами слід враховувати, що іноді можуть виникати запаморочення або втомлюваність.

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

Лізиноприл слід приймати перорально 1 раз на добу. Як і інші лікарські засоби, які приймають 1 раз на добу, лізиноприл треба приймати щодня приблизно в той самий час. Вживання 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 і як монотерапію, і в комбінації з іншими класами антигіпертензивних лікарських засобів.

#### ***Початкова доза***

Рекомендована початкова доза для пацієнтів з гіпертензією зазвичай становить 10 мг. Пацієнти з дуже активною РААС (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 відчути надмірне зниження артеріального тиску після прийому

початкової дози. Для таких пацієнтів рекомендована початкова доза становить 2,5-5 мг, початок лікування має проходити під безпосереднім наглядом лікаря. Зменшення початкової дози рекомендується також у разі наявності ниркової недостатності (див. таблицю нижче).

#### *Підтримуюча доза*

Звичайна ефективна підтримуюча доза становить 20 мг 1 раз на добу. Якщо прийом цієї дози не дає достатнього терапевтичного ефекту протягом 2-4 тижнів, 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. 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 пацієнтів із порушенням функції нирок*

Дозування для пацієнтів із порушенням функції нирок має базуватися на кліренсі креатиніну, як показано нижче у таблиці.

#### *Підбір дозування для пацієнтів із порушенням функції нирок*

<i>Кліренс креатиніну (мл/хв)</i>	<i>Початкова доза (мг/добу)</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.

Дозу можна поступово збільшувати до досягнення контролю за артеріальним тиском або до максимальної дози – 40 мг на добу.

#### *Застосування дітям з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років*

Рекомендована початкова доза становить 2,5 мг/добу для пацієнтів із масою тіла від 20 до <50 кг та 5 мг/добу для пацієнтів із масою тіла  $\geq$ 50 кг. Дозу слід індивідуально коригувати до максимальної 20 мг/добу для пацієнтів із масою тіла від 20 до <50 кг та до 40 мг/добу для пацієнтів із масою тіла  $\geq$ 50 кг. Дози, що перевищують 0,61 мг/кг (або перевищують 40 мг), не вивчались у дітей.

Дітям зі зниженою функцією нирок слід призначати меншу початкову дозу або збільшити інтервал дозування.

## **Серцева недостатність**

Пацієнтам із серцевою недостатністю слід приймати лізиноприл як допоміжну терапію до діуретиків, препаратів наперстянки або  $\beta$ -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.

Дозу лізиноприлу 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 із підвищеним рівнем виведення солі (натрію хлориду) з організму з гіпонатріємією або без, пацієнтам з гіповолемією або пацієнтам, які проходили інтенсивну терапію діуретиками, необхідно скоригувати ці стани, якщо це можливо, до початку терапії лізиноприлом. Слід перевіряти функцію нирок та рівень калію у сироватці крові.

### **Гострий інфаркт міокарда**

Пацієнти повинні отримувати, у міру необхідності, стандартну рекомендовану терапію, таку як лікування тромболітиками, ацетилсаліциловою кислотою та  $\beta$ -блокаторами. Разом з лізиноприлом можна застосовувати нітрогліцерин внутрішньовенно або трансдермально.

### ***Початкова доза (перші 3 дні після інфаркту)***

Лікування лізиноприлом можна розпочати у перші 24 години після появи симптомів. Лікування не слід розпочинати, якщо показник систолічного артеріального тиску становить менше ніж 100 мм рт. ст. Початкова доза лізиноприлу становить 5 мг перорально, через 24 години повторно призначити 5 мг, через 48 годин – 10 мг, потім – по 10 мг 1 раз на добу. Пацієнтам із низьким систолічним тиском ( $\leq 120$  мм рт. ст.) на початку лікування або у перші 3 доби після інфаркту слід призначати меншу дозу – 2,5 мг перорально.

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

### ***Підтримуюча доза***

Підтримуюча доза становить 10 мг 1 раз на добу. У разі виникнення артеріальної гіпотензії (сistolічний тиск  $\leq 100$  мм рт. ст.) підтримуюча доза може становити 5 мг на добу з тимчасовим зменшенням до 2,5 мг, якщо необхідно. У разі виникнення тривалої артеріальної гіпотензії (сistolічний тиск  $< 90$  мм рт. ст. протягом більше 1 години) лізиноприл слід відмінити.

Лікування повинно тривати 6 тижнів, після цього слід повторно оцінити стан пацієнта. Пацієнтам, у яких виникають симптоми серцевої недостатності, необхідно продовжити лікування лізиноприлом.

## Ускладнення з боку нирок при цукровому діабеті

Для хворих на цукровий діабет II типу з початковою стадією нефропатії та артеріальною гіпертензією доза лізиноприлу становить 10 мг 1 раз на добу. У разі необхідності дозу можна збільшити до 20 мг 1 раз на добу, щоб досягти рівня діастолічного тиску нижче 90 мм рт. ст. у сидячому положенні.

При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну <80 мл/хв) початкову дозу лізиноприлу необхідно підбирати відповідно до показників кліренсу креатиніну пацієнта (див. таблицю вище).

## Пацієнти літнього віку

У клінічних дослідженнях не було встановлено відмінностей щодо ефективності та безпеки застосування препарату, пов'язаних з віком. Однак при досягненні віку, який асоціюється зі зниженням функції нирок, початкову дозу лізиноприлу необхідно підбирати відповідно до таблиці вище. Після цього дозу потрібно підбирати відповідно до реакції артеріального тиску.

## Застосування пацієнтам із пересадженою ниркою

Немає досвіду застосування лізиноприлу для лікування пацієнтів із нещодавно пересадженою ниркою. Отже, лікування лізиноприлом таким пацієнтам не рекомендується.

## *Діти.*

Існує обмежений досвід щодо ефективності та безпеки застосування лізиноприлу дітям віком від 6 років з артеріальною гіпертензією, але щодо інших показань досвіду немає. Лізиноприл не рекомендується застосовувати дітям за іншими показаннями, окрім артеріальної гіпертензії.

Лізиноприл не рекомендується застосовувати дітям, які не досягли 6-річного віку, або дітям з тяжким порушенням функції нирок (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

## ***Передозування.***

Дані щодо передозування у людей обмежені. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати артеріальну гіпотензію, циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, пальпітацію, брадикардію, запаморочення, тривогу і кашель.

Рекомендоване лікування передозування полягає у внутрішньовенній інфузії фізіологічного розчину. У випадках виникнення артеріальної гіпотензії пацієнта необхідно покласти у горизонтальне положення на спину та підняти йому ноги. Якщо є можливість, можна провести інфузію ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів. Якщо препарат застосовували нещодавно, слід вжити заходи для виведення лізиноприлу з організму (наприклад, викликати блювання, промити шлунок, застосувати абсорбенти та сульфат натрію). Лізиноприл може бути виведений із системного кровообігу за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). Використання кардіостимулятора показано при стійкій до терапії брадикардії. Необхідно часто перевіряти життєві показники, концентрацію електролітів та креатиніну у сироватці крові.

## **Побічні реакції.**

Побічні реакції, про які повідомлялося під час лікування лізиноприлом та іншими інгібіторами АПФ, наведені нижче за частотою виникнення: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (неможливо оцінити з наявних даних).

*З боку крові та лімфатичної системи:* рідко – зниження рівня гемоглобіну, зниження гематокриту; дуже рідко – пригнічення кісткового мозку, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лімфаденопатія, аутоімунне захворювання.

*З боку імунної системи:* частота невідома – анафілактична/анафілактоїдна реакція.

*З боку обміну речовин і харчування:* дуже рідко – гіпоглікемія.

*З боку нервової системи та психіки:* часто – запаморочення, головний біль; нечасто – зміни настрою, парестезія, вертиго, порушення смаку, порушення сну, галюцинації; рідко – сплутаність свідомості, порушення нюху; частота невідома – симптоми депресії, синкопе.

*З боку серцево-судинної системи:* часто – ортостатичні ефекти (включаючи артеріальну гіпотензію); нечасто – інфаркт міокарда або інсульт (можливо, як ускладнення при надмірній артеріальній гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику), пальпітація, тахікардія, синдром Рейно.

*З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:* часто – кашель; нечасто – риніт; дуже рідко – бронхоспазм, синусит, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – діарея, блювання; нечасто – нудота, абдомінальний біль, диспепсія; рідко – сухість у роті; дуже рідко – панкреатит, ангіоневротичний набряк кишечника, гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), жовтяниця, печінкова недостатність.

*З боку шкіри та підшкірної тканини:* нечасто – висипання, свербіж; рідко – кропив'янка, алопеція, псоріаз, гіперчутливість/ангіоневротичний набряк (ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані); дуже рідко – надмірне потовиділення, пемфігус, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, поліморфна еритема, псевдолімфома шкіри.

Повідомлялося про симптомокомплекс, який може включати одну або кілька з таких ознак: гарячка, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивний аналіз на антинуклеарні антитіла (АНА), підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія та лейкоцитоз, висипання, фоточутливість або інші дерматологічні прояви.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* часто – порушення функції нирок; рідко – уремія, гостра ниркова недостатність, дуже рідко – олігурія/анурія.

*З боку ендокринної системи:* рідко – синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* нечасто – імпотенція; рідко – гінекомастія.

*Загальні розлади:* нечасто – підвищена втомлюваність, астенія.

*Лабораторні дослідження:* нечасто – підвищення рівня сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, підвищення рівня печінкових ферментів, гіперкаліємія; рідко – підвищення рівня білірубину в сироватці крові, гіпонатріємія.

Дані щодо безпеки, отримані в результаті клінічних досліджень, свідчать про те, що лізиноприл зазвичай добре переноситься педіатричними пацієнтами з артеріальною гіпертензією і що профіль безпеки у цій віковій групі порівнянний з таким, що спостерігається у дорослих.

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції.* Про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності препарату слід повідомляти за посиланням:

<https://aisf.dec.gov.ua/>.

**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 адреса місця провадження його діяльності.**

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