

**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 C09A A03.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Лізиноприл – це інгібітор пептидилдипептидази. Він пригнічує АПФ, який є каталізатором перетворення ангіотензину I в судинозвужувальний пептид, ангіотензин II, що 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 кінази II – ферменту, який сприяє розпаду брадикініну.

На тлі дії лікарського засобу відбувається зниження артеріального систолічного та діастолічного тиску. Крім того, лізиноприл знижує загальний периферичний опір, опір ниркових судин та поліпшує кровообіг у нирках. У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект проявлявся через 1–2 години після перорального прийому лізиноприлу, максимальний – приблизно через 6–9 годин. Стабілізація терапевтичного ефекту спостерігалася через 3–4 тижні від початку лікування. Синдром відміни не спостерігався.

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

У пацієнтів, які отримували лізиноприл, спостерігалася більш значне зниження швидкості виведення альбуміну із сечею. 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<sub>1c</sub>).

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

#### *Фармакокінетика.*

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

#### *Абсорбція*

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

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 з організму*

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

#### *Пацієнти з порушеннями функції печінки*

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

#### *Порушення функції нирок*

Порушення функції нирок знижує елімінацію лізиноприлу, що виводиться нирками, але це зниження є клінічно важливим лише тоді, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) нижче 30 мл/хв. При середньому та легкому ступені ураження нирок (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) середнє значення площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) зростає тільки на 13%, тоді як при тяжкому ступені ураження нирок (кліренс креатиніну 5–30 мл/хв) спостерігається збільшення середнього значення AUC в 4,5 рази. Лізиноприл може бути виведений за допомогою діалізу. Протягом гемодіалізу, тривалість якого становить 4 години, концентрація лізиноприлу у плазмі крові знижується в середньому на 60% із кліренсом діалізу між 40 і 55 мл/хв.

#### *Серцева недостатність*

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

#### *Пацієнти літнього віку*

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

#### *Діти*

Фармакокінетичний профіль лізиноприлу вивчали у 29 дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років зі ШКФ вище 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Після застосування лізиноприлу в дозах 0,1–0,2 мг/кг рівноважна концентрація в плазмі крові досягалася протягом 6 годин, а ступінь абсорбції на основі виведення із сечею становив 28%. Ці дані були аналогічними тим, які попередньо спостерігались у дорослих.

Показники AUC та C<sub>max</sub> у дітей були аналогічними тим, що спостерігались у дорослих.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Артеріальна гіпертензія.

Серцева недостатність (симптоматичне лікування).

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

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

#### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до лізиноприлу, інших допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу, або до інших інгібіторів АПФ.
- Ангіоневротичний набряк в анамнезі (у тому числі після застосування інгібіторів АПФ, ідіопатичний та спадковий набряк Квінке).
- Аортальний або мітральний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія з вираженими гемодинамічними порушеннями.
- Білатеральний стеноз ниркової артерії або стеноз артерії єдиної нирки.
- Гострий інфаркт міокарда з нестабільною гемодинамікою.
- Кардіогенний шок.
- Пацієнти з рівнем креатиніну в сироватці крові  $\geq 220$  мкмоль/л.
- Одночасне застосування препарату і високопропускних мембран поліакрилнітрилнатрію-2-метилосульфонату (наприклад, AN69) при терміновому діалізі.
- Одночасне застосування лікарських засобів, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).
- 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-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»).

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

*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»).

*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.

*Калійвмісні харчові добавки, калійзберігаючі діуретики або замінники солі з вмістом калію.* Хоча зазвичай рівень калію у сироватці крові залишається у межах норми, у деяких пацієнтів, які застосовують цей лікарський засіб, може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (такі як спіронолактон, триамтерен або амілорид), харчові добавки, які містять калій, або замінники солі, які містять калій, можуть призводити до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Необхідно також виявляти обережність при одночасному застосуванні лікарського засобу Лізиноприл-Тева 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-Тева з вищезазначеними лікарськими засобами. Якщо показане одночасне застосування таких препаратів, лікування необхідно проводити з обережністю та часто контролювати рівень калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

*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.* Тривале застосування НПЗЗ може зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ. НПЗЗ та інгібітори АПФ мають адитивний вплив на підвищення рівня калію у сироватці крові і можуть призвести до порушення 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.

*Інші антигіпертензивні препарати ( $\beta$ -адреноблокатори,  $\alpha$ -адреноблокатори, антагоністи кальцію).* Одночасне застосування цих препаратів може посилити гіпотензивний ефект лізиноприлу. Одночасне застосування з нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими вазодилататорами може у подальшому зменшити артеріальний тиск.

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

*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.

*Антидіабетичні лікарські засоби.* Одночасне застосування інгібіторів АПФ та антидіабетичних препаратів (інсулін, пероральні гіпоглікемічні засоби) може підсилити 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.* Лізіноприл можна застосовувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітичними препаратами,  $\beta$ -блокаторами та/або нітратами під наглядом лікаря.

*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.

*Подвійна блокада РААС.* Продемонстровано, 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.

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

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

*Естрогени.* При одночасному застосуванні можливе зменшення гіпотензивного ефекту лізіноприлу за рахунок затримки рідини в організмі.

*Інше*

Лізіноприл 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 лізіноприлом спричиняють посилення гіпотензивного ефекту.

### **Особливості застосування.**

*Симптоматична артеріальна гіпотензія* рідко спостерігалася у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які застосовують лізіноприл, симптоматична артеріальна гіпертензія більш ймовірно виникає при порушенні водно-електролітного балансу, наприклад унаслідок терапії діуретиками, обмеження вживання солі, діареї або блювання, або у пацієнтів з тяжкою ренін-залежною гіпертензією. У пацієнтів із серцевою недостатністю (з або без ниркової недостатності) спостерігалася симптоматична артеріальна гіпотензія.

Імовірність розвитку артеріальної гіпотензії вища у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, які приймають великі дози петльових діуретиків, мають гіпонатріємію або порушення функції нирок функціонального характеру, при проведенні діалізу, діареї або блюванні, а також при тяжких формах ренін-залежної артеріальної гіпертензії. У пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку артеріальної гіпотензії початок терапії і подальше збільшення дози повинні проходити під ретельним медичним наглядом. Ці ж попередження стосуються пацієнтів з ішемічною хворобою серця або 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 вводити після того, як артеріальний тиск підвищився після збільшення об'єму рідини в організмі.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю, які мають нормальний або низький артеріальний тиск, може відбутися додаткове зниження системного артеріального тиску на тлі лікування лізіноприлом. Цей ефект є передбачуваним і зазвичай не вимагає

припинення терапії лізиноприлом. Якщо артеріальна гіпотензія набуває симптоматичного характеру, може виникнути необхідність зменшення 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.

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

*Порушення функції нирок.* У пацієнтів із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну <80 мл/хв) початкову дозу лізиноприлу слід коригувати, виходячи з рівня кліренсу креатиніну, а потім – залежно від відповіді пацієнта на лікування (див. табл.). 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. Вірогідність таких явищ особливо висока у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Наявність реноваскулярної гіпертензії підвищує ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії і ниркової недостатності. Лікування подібних хворих слід розпочинати під наглядом лікаря, починаючи з низьких доз, ретельно їх підбираючи. Оскільки діуретики можуть стимулювати розвиток описаної вище клінічної динаміки, впродовж перших тижнів лікування лізиноприлом їх прийом необхідно припинити, а за функцією нирок здійснювати ретельне спостереження.

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. Вірогідність 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 заборонено застосовувати лізиноприл 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.* Дуже рідко повідомлялося про ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані у пацієнтів, які проходили лікування інгібіторами АПФ, в тому числі лізиноприлом. Ангіоневротичний набряк може виникнути в будь-який час у період лікування. У таких випадках прийом препарату необхідно терміново припинити, розпочати відповідну терапію і встановити спостереження за пацієнтом до забезпечення повного зникнення симптомів. 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 європеїдної 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-Тева. Застосування лікарського засобу Лізиноприл-Тева 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) або відагліптином 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 відагліптину 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.

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

*Печінкова недостатність.* Дуже рідко інгібітори АПФ асоціювалися із синдромом, який розпочинається з холестатичної жовтяниці і швидко прогресує до некрозу та (іноді) летального наслідку. Механізм цього синдрому не виявлений. Пацієнтам, у яких під час прийому лізиноприлу розвинулася жовтяниця або спостерігалися значні підвищення рівнів печінкових ферментів, слід припинити прийом препарату та надати відповідну медичну допомогу.

*Нейтропенія/агранулоцитоз.* Повідомлялося про випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок і при відсутності інших ускладнюючих факторів нейтропенія спостерігається рідко. Після припинення прийому 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.

*Пацієнти, хворі на цукровий діабет.* У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які приймали перорально антидіабетичні препарати або інсулін, необхідно здійснювати ретельний глікемічний контроль під час першого місяця терапії інгібіторами АПФ.

*Анафілактоїдні реакції, що виникають під час аферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).* При аферезі з декстрану сульфатом застосування інгібіторів АПФ може призвести до анафілактоїдних реакцій, які можуть загрожувати життю. Цих симптомів можна уникнути шляхом тимчасового припинення терапії інгібіторами АПФ перед кожним аферезом або заміною інгібіторів АПФ на інші препарати.

*Расова приналежність.* Інгібітори АПФ можуть спричинити більшу частоту ангіоневротичного набряку у пацієнтів з темним кольором шкіри (негроїдної раси), ніж у пацієнтів європеїдної раси. Також у даної групи хворих гіпотензивний ефект лізиноприлу менш виражений внаслідок більшої поширеності гіпертензії з низьким рівнем реніну у пацієнтів негроїдної раси.

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

*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). Таким чином 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 та регулярно перевіряти функцію нирок, рівні електролітів та артеріального тиску. Пацієнтам із 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.

*Натрій.* Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в одній таблетці, тобто може загалом вважатися «безнатрієвим».

*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.***

Лізиноприл необхідно приймати перорально 1 раз на добу. Як і інші лікарські засоби, які слід приймати 1 раз на добу, лізиноприл необхідно приймати кожного дня приблизно в однаковий 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 як монотерапію, так і в комбінації з іншими класами антигіпертензивних лікарських засобів.

#### ***Початкова доза.***

Звичайна початкова доза для пацієнтів з гіпертензією 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 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. табл.).

#### ***Підтримуюча доза.***

Звичайна рекомендована терапевтична доза становить 20 мг одноразово на добу. Якщо прийом цієї дози не дає достатнього терапевтичного ефекту протягом 2–4 тижнів прийому препарату у зазначеному дозуванні, її можна збільшити. Максимальна доза, яку застосовували у довготривалих контрольованих клінічних випробуваннях, становила 80 мг на добу.

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

Симптоматична артеріальна гіпотензія може виникнути після початку лікування лізиноприлом. Це імовірніше для пацієнтів, які приймають діуретики під час лікування лізиноприлом. Тому таким пацієнтам рекомендується приймати препарат з обережністю через імовірність підвищеного виведення солі (натрію хлориду) з організму та/або зниження об'єму міжклітинної рідини. Якщо є така можливість, необхідно припинити лікування діуретиками за 2–3 дні до початку терапії лізиноприлом. Для хворих на артеріальну гіпертензію, які не можуть припинити лікування діуретиками, терапію лізиноприлом слід починати з початкової дози 5 мг, при цьому рекомендується забезпечити нагляд лікаря за хворим після прийому першої дози, оскільки можливий розвиток симптоматичної гіпотензії (максимальна дія проявляється через 6 годин після прийому препарату). Необхідно перевіряти функцію нирок та рівень калію у сироватці крові. Наступні дози лізиноприлу необхідно підбирати відповідно до реакції артеріального тиску. У разі потреби терапію діуретиками можна поновити.

#### ***Підбір дозування для хворих на ниркову недостатність.***

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

#### Підбір дозування для хворих на ниркову недостатність

| Кліренс креатиніну (мл/хв)                          | Початкова доза (мг/добу) |
|-----------------------------------------------------|--------------------------|
| Менше ніж 10 мл/хв (включаючи пацієнтів на діалізі) | 2,5 мг*                  |
| 10–30 мл/хв                                         | 2,5–5 мг                 |
| 31–80 мл/хв                                         | 5–10 мг                  |

\* Дозування та/або частоту прийому необхідно розраховувати, виходячи з показників артеріального тиску.

\* Прийом лізиноприлу на час проведення діалізу можна припинити.

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

#### *Серцева недостатність.*

Пацієнтам із серцевою недостатністю слід приймати лізиноприл як допоміжну терапію до діуретиків, препаратів наперстянки або  $\beta$ -блокаторів. При цьому попередньо, якщо це можливо, дозу діуретика слід зменшити. Терапію лізиноприлом можна розпочинати з дозування 2,5 мг 1 раз на добу, прийом препарату необхідно здійснювати під наглядом лікаря, щоб виявити початковий ефект препарату на артеріальний тиск.

Дозу лікарського засобу 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 із підвищеним рівнем виведення солі (натрію хлориду) 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, ацетилсаліциловою кислотою та  $\beta$ -блокаторами. Разом з цим можна застосовувати нітрогліцерин внутрішньовенно або трансдермально.

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

Лікування лізиноприлом можна розпочати у перші 24 години після появи перших симптомів. Лікування не слід розпочинати, якщо показник систолічного артеріального тиску становить менше ніж 100 мм рт. ст. Початкова доза лізиноприлу становить 5 мг перорально, через 24 години повторно призначати 5 мг, 10 мг через 48 годин, надалі – по 10 мг 1 раз на добу. Пацієнтам із систолічним тиском, що не перевищує 120 мм рт. ст., перед початком або під час терапії у перші 3 дні після інфаркту лікування слід розпочинати з нижчої дози – 2,5 мг перорально.

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

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

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

Рекомендована терапевтична доза становить 10 мг 1 раз на добу. У разі виникнення артеріальної гіпотензії (систолічний тиск нижче ніж 100 мм рт. ст.) терапевтична добова доза не має перевищувати 5 мг на добу, у разі необхідності зазначену дозу можна зменшити до 2,5 мг. Якщо після прийому лізиноприлу спостерігається пролонгована артеріальна гіпотензія (систолічний тиск залишається нижче 90 мм рт. ст. протягом більше 1 години), необхідно відмінити терапію препаратом лізиноприл. Рекомендується терапія

протягом 6 тижнів, потім необхідно провести повторну оцінку стану пацієнта. Пацієнтам із симптомами серцевої недостатності необхідно і надалі продовжувати лікування препаратом лізиноприл.

*Ускладнення з боку нирок при цукровому діабеті.*

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

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

*Пацієнти літнього віку.*

Не було виявлено змін 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 вказівок, наведених у таблиці. 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 препаратом лізиноприл таким пацієнтам не рекомендується.

*Діти.*

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

### ***Передозування.***

Кількість даних про передозування препарату людям обмежена.

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

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

У випадку ангіоневротичного набряку призначати антигістамінні препарати. Якщо клінічна ситуація супроводжується набряком язика, голосової щілини, гортані, необхідно в ургентному порядку розпочати лікування шляхом трансдермального введення 0,3–0,5 мл розчину адреналіну (1:1000), для забезпечення прохідності дихальних шляхів показані інтубація або ларинготомія.

### ***Побічні реакції.***

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

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

*З боку обміну речовин:* гіпоглікемія.

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

*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 прискороного серцебиття, тахікардія, синдром Рейно, синкопе. При застосуванні лізиноприлу у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда можливі, особливо у перші 24 години, атріовентрикулярна блокада II–III ступенів, тяжка артеріальна гіпотензія та/або порушення функції нирок, у поодиноких випадках – кардіогенний шок.

*З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:* сухий кашель, риніт, бронхіт, бронхоспазм, синусит, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія, глосит.

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

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

Повідомлялося про симптомокомплекс, який може включати одну або кілька з наступних ознак: підвищення температури тіла, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивний аналіз на антиядерні антитіла (АНА), підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), можуть також виникнути еозинофілія та лейкоцитоз, висипання, фоточутливість та інші дерматологічні явища.

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

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

*Загальні порушення та ускладнення у місці введення:* підвищена втомлюваність, астенія.

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

*Результати досліджень:* підвищення рівня сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, підвищення рівня печінкових ферментів, гіперкаліємія, підвищення рівня білірубіну в 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.** 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.