

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛІНОТОР®
(LINOTOR®)

Склад:

діюча речовина: лізиноприл;

1 таблетка містить лізиноприлу (у формі дигідрату) 5 мг або

1 таблетка містить лізиноприлу (у формі дигідрату) 10 мг, або

1 таблетка містить лізиноприлу (у формі дигідрату) 20 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кальцію гідрофосфат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, заліза оксид червоний (Е 172), магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Лінотор® по 5 мг – таблетки круглої форми діаметром 6,0 мм з двоопуклою поверхнею, світло-рожевого кольору, з рисою з одного боку та відбитком «PhI» з іншого;

Лінотор® по 10 мг – таблетки круглої форми діаметром 6,0 мм з двоопуклою поверхнею, рожево-коричневого кольору, з рисою з одного боку та відбитком «PhI» з іншого;

Лінотор® по 20 мг – таблетки круглої форми діаметром 8,0 мм з двоопуклою поверхнею, світло-рожево-коричневого кольору, з відбитком «PhI» з одного боку.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Лізиноприл є інгібітором пептидилдипептидази. Лізиноприл інгібує АПФ, який є каталізатором перетворення ангіотензину I в ангіотензин II, якому властива судинозвужувальна дія. Також ангіотензин II стимулює секрецію альдостерону у корі надниркових залоз. Пригнічення АПФ призводить до зменшення концентрації ангіотензину II у плазмі крові, що спричиняє зниження вазоконстрикції та зменшення секреції альдостерону, а також може призвести до зростання концентрації калію у сироватці крові.

Фармакодинамічні ефекти

Хоча вважається, що механізм, завдяки якому лізиноприл зменшує показники артеріального тиску – це первинне пригнічення ренін-альдостеронової системи, лізиноприл чинить гіпотензивну дію навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертонією. АПФ є ідентичним до кінази II, ферменту, який розщеплює брадикінін. Досі не з'ясовано, чи відіграють певну роль у терапевтичній дії лізиноприлу збільшені рівні потужного судинорозширювального пептиду – брадикініну.

Артеріальний тиск починає знижуватися через 1 годину після перорального прийому препарату, максимальний гіпотензивний ефект досягається через 6 годин. Тривалість дії лізиноприлу становить близько 24 годин та залежить від дози.

У деяких випадках досягнення оптимального зниження артеріального тиску відбувається через 2–4 тижні після початку терапії. При тривалому лікуванні антигіпертензивний ефект препарату не знижується. При раптовому припиненні лікування швидкого або суттєвого підвищення (до початкового рівня) артеріального тиску не виникає.

Педіатрична популяція.

Під час клінічного дослідження з участю 115 дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років пацієнти з масою тіла менше 50 кг отримували 0,625 мг, 2,5 мг або 20 мг лізиноприлу 1 раз на добу, а пацієнти з масою тіла понад 50 кг отримували 1,25 мг, 5 мг або 40 мг лізиноприлу 1 раз на добу. Наприкінці другого тижня дослідження лізиноприл, який застосовували 1 раз на добу, знижував артеріальний тиск залежно від дози, зі стійкою антигіпертензивною дією у дозах понад 1,25 мг.

Цей ефект підтвердився на етапі скасування препарату, під час якого діастолічний тиск підвищився приблизно на 9 мм рт. ст. більше у пацієнтів, рандомізованих до групи плацебо, ніж у пацієнтів, які були рандомізовані до групи, що продовжила отримувати середні і високі дози лізиноприлу. Дозозалежна антигіпертензивна дія лізиноприлу прослідковувалася у різних демографічних підгрупах: за віком, стадією Таннера, статтю і расою.

Фармакокінетика.

Лізиноприл є інгібітором АПФ для перорального застосування, що не містить сульфгідрильних груп.

Всмоктування.

Після перорального прийому лізиноприлу його пікова концентрація у сироватці крові досягається протягом 7 годин, хоча у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда була відзначена деяка тенденція до незначного збільшення часу, необхідного для досягнення пікової концентрації у сироватці крові. Середнє значення абсорбції лізиноприлу становить близько 25 % і варіює в окремих пацієнтів залежно від величини прийнятої дози (5–80 мг) у діапазоні від 6 до 60 %. Ці дані базуються на кількості препарату, визначеного в сечі. У пацієнтів із серцевою недостатністю абсолютна біодоступність знижується приблизно на 16 %. Прийом їжі не впливає на всмоктування лізиноприлу.

Розподіл.

Лізиноприл не зв'язується з іншими білками сироватки крові, окрім циркулюючого АПФ. Дослідження на тваринах показали, що лізиноприл погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Виведення.

Лізиноприл не метаболізується і повністю виводиться із сечею у незміненому вигляді. При багаторазовому прийомі ефективний кумулятивний напівперіод лізиноприлу становить 12,6 години. Кліренс лізиноприлу у здорових добровольців становить близько 50 мл/хв. Зменшення концентрації у сироватці крові демонструє пролонговану термінальну фазу, яка не має відношення до накопичення препарату. Ця завершальна фаза, вірогідно, свідчить про інтенсивне зв'язування з АПФ і непропорційна до дози.

Печінкова недостатність.

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

Ниркова недостатність.

Порушення функції нирок знижує елімінацію лізиноприлу, що виводиться нирками, але це зниження є клінічно важливим лише тоді, коли показники клубочкової фільтрації нижчі 30 мл/хв. При легкому та помірному ступені ураження нирок (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) середнє значення АUC зростає тільки на 13 %, тоді як при тяжкому ступені ураження нирок (кліренс креатиніну 5–30 мл/хв) спостерігається збільшення середнього значення АUC у 4,5 раза.

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 експозицію лізиноприлу порівняно зі здоровими добровольцями (збільшення значення AUC у середньому становить 125 %), але, ґрунтуючись на кількості лізиноприлу, визначеній у сечі, наявне зменшення абсорбції, що становили приблизно 16 % порівняно зі здоровими добровольцями.

Діти.

Фармакокінетичний профіль лізиноприлу був досліджений у 29 пацієнтів дитячого віку від 6 до 16 років, які страждають на артеріальну гіпертензію, у яких ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м². При прийомі дози від 0,1 до 0,2 мг/кг стало значення концентрації лізиноприлу у плазмі крові, досягнуте протягом 6 годин, а також ступінь всмоктування, що ґрунтується на виведенні із сечею, становив приблизно 28 %. Ці значення схожі на ті, що були отримані раніше у дорослих.

Значення AUC і C_{max} у дітей у даному дослідженні збігаються зі значеннями, отриманими у дорослих.

Пацієнти літнього віку.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

- Артеріальна гіпертензія.
- Симптоматична серцева недостатність.
- Гострий інфаркт міокарда (короткотривале (6 тижнів) лікування гострого інфаркту міокарда у перші 24 години у пацієнтів зі стабільною гемодинамікою).
- Ускладнення з боку нирок у хворих на цукровий діабет (лікування захворювання нирок у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, хворих на цукровий діабет II типу та початкову нефропатію).

Противоказання.

- Гіперчутливість до лізиноприлу, до будь-якої допоміжної речовини препарату або до інших інгібіторів АПФ.
- Ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний із попереднім лікуванням інгібіторами АПФ.
- Одночасне застосування лізиноприлу та сакубітрилу/валсартану. Застосування лізиноприлу не слід починати раніше, ніж через 36 годин після останнього прийому сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- II та III триместри вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Одночасне застосування лізиноприлу та аліскіренвмісних препаратів у пацієнтів із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антигіпертензивні препарати

Одночасне застосування з іншими антигіпертензивними препаратами (наприклад нітрогліцерином та іншими нітратами або іншими вазодилататорами) може підвищити гіпотензивний ефект.

Дані клінічних випробувань показали, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецептора ангіотензину II або аліскірену пов'язана з підвищеною частотою виникнення побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія та порушення функції нирок (в тому числі гостра ниркова недостатність) порівняно із застосуванням одного препарату, що діє на РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Препарати, що підвищують ризик ангіоневротичного набряку

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрілом/валсартаном протипоказано, оскільки це збільшує ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне лікування інгібіторами АПФ та інгібіторами мішені рапаміцину у клітинах ссавців (mTOR) (наприклад темсіролімус, сиролімус, еверолімус), або інгібіторами нейтральної ендопептидази (НЕП) (наприклад рацекадотрил), віддагліптіном, або тканинним активатором плазміногену може збільшити ризик ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Діуретики

У разі якщо до терапії пацієнта, який отримує лізиноприл, додається діуретичний засіб, антигіпертензивний ефект, як правило, є адитивним.

У пацієнтів, які отримують діуретики, особливо у тих, які почали це лікування нещодавно, після додавання лізиноприлу іноді може спостерігатися значне зниження артеріального тиску. Вірогідність виникнення симптоматичної гіпотензії під час застосування лізиноприлу можна зменшити, якщо припинити застосування діуретиків перед початком лікування лізиноприлом (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Харчові добавки, що містять калій, калійзберігаючі діуретики або солезамінники, що містять калій, та інші препарати, які можуть підвищувати рівень калію в сироватці крові

Хоча зазвичай рівень калію у сироватці крові залишався у межах норми, у деяких пацієнтів, які застосовували лізиноприл, спостерігалася гіперкаліємія. Застосування калійвмісних харчових добавок, калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактон, тріамтерен або амілорид) або калійвмісних солезамінників може призводити до значного підвищення рівня калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Слід також бути обережними при застосуванні препарату Лінотор[®] разом з іншими засобами, що підвищують рівень калію у сироватці крові, такими як триметоприм та ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки, як відомо, триметоприм діє як калійзберігаючий сечогінний засіб подібно до амілориду. Тому комбінувати лікарський засіб Лінотор[®] з вищезазначеними препаратами не рекомендується. Якщо призначено одночасне застосування, їх слід застосовувати з обережністю та при постійному моніторингу рівня калію в сироватці крові. Під час прийому лізиноприлу разом з калійвивідними діуретиками, гіпокаліємія, спричинена їх прийомом, може бути зменшена.

Циклоспорини

Гіперкаліємія може виникнути при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ із циклоспорином. Рекомендується моніторинг рівня калію в сироватці крові.

Гепарин

Гіперкаліємія може виникнути при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з гепарином. Рекомендується моніторинг рівня калію в сироватці крові.

Літій

При одночасному прийомі літію та інгібіторів АПФ повідомляли про оборотне збільшення концентрації літію у сироватці крові і зростання його токсичності. Одночасне призначення тiazидних діуретиків з інгібіторами АПФ збільшує ризик отруєння літієм і посилює вже підвищену токсичність літію. Одночасний прийом літію і лізиноприлу не рекомендований, але якщо їх сумісне застосування необхідне, слід проводити ретельний моніторинг рівня літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи ацетилсаліцилову кислоту у дозі ≥ 3 г/добу

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з НПЗП (наприклад ацетилсаліцилова кислота в дозі, яка чинить протизапальну дію, інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і неселективні НПЗП) може призвести до зниження антигіпертензивної дії. Крім того одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗП може призводити до збільшення ризику погіршення функції нирок, включаючи розвиток гострої ниркової недостатності, і збільшення вмісту калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Ці ефекти зазвичай є оборотними. Слід дотримуватися обережності при застосуванні комбінованої терапії, особливо у пацієнтів літнього віку. Пацієнти повинні отримувати необхідну кількість рідини, також рекомендується ретельно контролювати функцію нирок на початку комбінованої терапії та у процесі лікування.

Золото

Нітритодні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи гіперемію, нудоту, запаморочення та артеріальну гіпотензію, які можуть проявлятися у тяжкій формі) внаслідок ін'єкцій золота (наприклад натрію ауротіомалату) спостерігаються частіше у пацієнтів, які одночасно отримують терапію інгібіторами АПФ.

Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики

Одночасне застосування певних анестетиків, трициклічних антидепресантів та антипсихотичних засобів разом з інгібіторами АПФ може призвести до подальшого зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Симпатоміметики

Симпатоміметики можуть зменшувати антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

Протидіабетичні препарати

Епідеміологічні дослідження свідчать, що одночасний прийом інгібіторів АПФ та протидіабетичних препаратів (інсулінів, пероральних гіпоглікемічних засобів) може спричинити посилене зменшення рівня глюкози у крові з ризиком виникнення гіпоглікемії. Цей ефект частіше спостерігається протягом перших тижнів комбінованої терапії та у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики, бета-блокатори, нітрати

Лізиноприл можна застосовувати разом з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітиками, бета-блокаторами та/або нітратами.

Особливості застосування.

У препараті в якості допоміжної речовини міститься маніт (Е 421), що може чинити м'яку послаблювальну дію.

Симптоматична гіпотензія.

Клінічні прояви артеріальної гіпотензії рідко з'являються у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з гіпертензією, які приймають лізиноприл, вірогідність виникнення гіпотензії вища, якщо присутня дегідратація, наприклад, при терапії діуретиками, діареї або блюванні, застосуванні безсольової дієти, діалізу, або у тих, хто має тяжку форму ренінзалежної гіпертензії. У пацієнтів із серцевою недостатністю з або без ниркової недостатності спостерігалася симптоматична гіпотензія. Вірогідність її виникнення вища у пацієнтів з більш тяжкими формами серцевої недостатності, що проявляється у застосуванні високих доз петльових діуретиків, гіпонатріємії або функціональній нирковій недостатності. Початок терапії і корекція дози у пацієнтів з підвищеним ризиком симптоматичної гіпотензії повинні проводитися під ретельним медичним наглядом. Схожі застережні засоби потрібно застосовувати до пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Якщо спостерігається артеріальна гіпотензія, пацієнта слід покласти на спину та у разі необхідності ввести шляхом внутрішньовенної інфузії фізіологічний розчин. Тимчасове зниження артеріального тиску не є протипоказанням для подальшого прийому препарату. Як

тільки артеріальний тиск підвищиться після відновлення об'єму рідини, препарат можна застосовувати як зазвичай.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю, які мають нормальний або низький артеріальний тиск, при застосуванні лізиноприлу може спостерігатися додаткове зниження системного артеріального тиску. Цей ефект є очікуваним і зазвичай не є причиною для припинення лікування. Якщо прояви артеріальної гіпотензії стають симптоматичними, може бути необхідним зменшення дози або припинення застосування лізиноприлу.

Артеріальна гіпотензія при гострому інфаркті міокарда.

Лікування лізиноприлом не слід розпочинати пацієнтам із гострим інфарктом міокарда, у яких існує ризик подальших гемодинамічних ускладнень після лікування вазодилататорами. До цієї групи належать пацієнти, у яких систолічний артеріальний тиск становить 100 мм рт. ст. або нижче, або ті, у яких розвинувся кардіогенний шок. Якщо протягом перших 3 діб після інфаркту систолічний артеріальний тиск становить 120 мм рт. ст. або нижче, дозу потрібно зменшити. Якщо систолічний артеріальний тиск становить 100 мм рт. ст. або нижче, потрібно зменшити підтримуючу дозу до 5 мг або тимчасово до 2,5 мг. Терапію лізиноприлом слід відмінити, якщо артеріальна гіпотензія зберігається (сistolічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст. протягом більше 1 години).

Стеноз аортального та мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія.

Як і інші інгібітори АПФ, лізинорил потрібно приймати обережно пацієнтам зі стенозом мітрального клапана та обструкцією відтоку з лівого шлуночка, такою як аортальний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія.

Порушення функції нирок.

У випадку ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу лізиноприлу необхідно призначити відповідно до кліренсу креатиніну пацієнта (див. таблицю 1), а надалі – згідно з реакцією пацієнта на лікування. У таких пацієнтів регулярний моніторинг рівня калію та креатиніну є складовою звичайної медичної практики.

У пацієнтів із серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія, що виникає на початку лікування інгібіторами АПФ, може призвести до подальшого порушення ниркової функції. У таких випадках повідомляли про гостру ниркову недостатність, яка зазвичай має оборотний характер.

У деяких пацієнтів із двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки, які приймають інгібітори АПФ, спостерігалось збільшення рівня сечовини крові та креатиніну в сироватці крові, що зазвичай мало оборотний характер після припинення терапії. Це особливо властиво пацієнтам з нирковою недостатністю. Якщо також присутня реноваскулярна гіпертензія, ризик виникнення тяжкої гіпотензії та ниркової недостатності збільшується. Лікування таких пацієнтів слід починати під пильним медичним наглядом із призначенням низьких доз препарату та ретельним титруванням дози. Зважаючи на те, що лікування діуретиками може бути фактором, що сприяє виникненню вищезазначених явищ, перед застосуванням лізиноприлу їх прийом необхідно відмінити і контролювати функцію нирок протягом перших тижнів лікування лізиноприлом.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без явних проявів порушень судин нирок спостерігалось збільшення рівня сечовини крові і креатиніну сироватки крові, зазвичай незначне та оборотного характеру, особливо при комбінованому застосуванні лізиноприлу з діуретиками. Вірогідність появи таких явищ вища у пацієнтів з існуючою нирковою недостатністю. У таких випадках може бути необхідним зменшення дози та/або припинення прийому діуретиків та/або лізиноприлу.

При гострому інфаркті міокарда лікування лізиноприлом пацієнтів, які мають ознаки порушення функції нирок (концентрація креатиніну у сироватці крові вище 177 мкмоль/л та/або протеїнурія вище 500 мг на добу), не слід розпочинати. Якщо ниркові розлади виникли під час лікування лізиноприлом (концентрація креатиніну у сироватці крові вище 265 мкмоль/л або вдвічі перевищує рівень, який спостерігався до початку лікування), лікар повинен розглянути можливість припинення терапії лізиноприлом.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.

Інколи повідомляли про розвиток ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, включаючи лізиноприл. Ці явища можуть виникнути у будь-який момент протягом лікування. У таких випадках потрібно негайно відмінити прийом лізиноприлу, призначити відповідне лікування і проводити постійний моніторинг до повного зникнення симптомів у пацієнта.

Навіть у випадках, коли набряк локалізовано в ділянці язика без виникнення проблем з диханням, пацієнт може потребувати довготривалого спостереження, оскільки лікування антигістамінними засобами та кортикостероїдами може бути недостатнім.

Дуже рідко повідомляли про летальні наслідки через ангіоневротичний набряк, пов'язаний з набряком гортані або язика. У пацієнтів з набряком у ділянці язика, голосової щілини або гортані можлива обструкція дихальних шляхів, особливо у тих, хто мав оперативні втручання на дихальних шляхах. У таких випадках необхідно негайно вжити заходів невідкладної допомоги. Вони можуть включати введення адреналіну та/або підтримання прохідності дихальних шляхів пацієнта. Пацієнт повинен знаходитися під ретельним медичним наглядом до повного та стійкого зникнення симптомів.

Інгібітори АПФ з більш високою частотою спричиняють ангіоневротичний набряк у представників негроїдної раси порівняно з представниками інших рас.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, не пов'язаним з інгібіторами АПФ, мають підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку під час терапії інгібіторами АПФ.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрілом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик ангіоневротичного набряку. Лікування сакубітрілом/валсартаном не слід починати раніше, ніж через 36 годин після останньої дози препарату Лінотор®. Лікування препаратом Лінотор® не слід розпочинати раніше, ніж через 36 годин після останньої дози сакубітрілу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти, які одночасно з інгібіторами АПФ застосовують рацекадотрил, інгібітори mTOR (наприклад темсиролімус, сиролімус, еверолімус) та вілдагліптин, мають підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад набряк дихальних шляхів або язика з порушенням дихання або без нього) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Починаючи застосування рацекадотрилу, інгібіторів mTOR (наприклад темсиролімус, сиролімус, еверолімус) та вілдагліптину пацієнтам, які застосовують інгібітори АПФ, слід дотримуватись обережності.

Анафілактичні реакції у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі.

Повідомляли про виникнення анафілактичних реакцій у пацієнтів, які знаходилися на гемодіалізі з використанням високопроточних мембран (наприклад AN 69) та одночасно застосовували інгібітори АПФ. У таких випадках необхідно використовувати або інший тип мембран для діалізу, або інший клас антигіпертензивних препаратів.

Анафілактичні реакції протягом аферезу ліпопротеїнів низької щільності (ЛНЩ).

Рідко у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, протягом аферезу ЛНЩ із сульфатом декстрану спостерігалися анафілактичні реакції, що загрожували життю. Виникнення таких реакцій можна уникнути, якщо тимчасово припинити терапію інгібіторами АПФ перед проведенням кожного аферезу.

Десенсібілізація.

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час десенсібілізуючої терапії (наприклад отрута перетинчастокрилих), спостерігаються анафілактичні реакції. У таких пацієнтів цих реакцій вдалося уникнути шляхом тимчасового припинення застосування інгібіторів АПФ, але вони з'явилися знову при необережному повторному призначенні лікарського засобу.

Печінкова недостатність.

Дуже рідко застосування інгібіторів АПФ пов'язують із синдромом, який починається з холестатичної жовтяниці і прогресує до фульмінантного некрозу печінки та (іноді) летального наслідку. Механізм виникнення цього синдрому невідомий. Якщо у пацієнтів, які приймають

лізиноприл, розвинулася жовтяниця або помічено зростання рівня ензимів печінки, необхідно припинити застосування препарату і надати відповідну медичну допомогу.

Нейтропенія/агранулоцитоз.

Повідомляли про випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок, які не мають інших ускладнень, нейтропенія виникає рідко. Нейтропенія та агранулоцитоз зникають після припинення терапії інгібіторами АПФ. Слід дуже обережно застосовувати лізиноприл пацієнтам, які мають колагеноз судин, приймають імуносупресивну терапію, лікуються алопуринолом або прокаїнамідом або мають кілька із цих ускладнюючих факторів, особливо у випадку вже наявних порушень функції нирок. У деяких із цих пацієнтів розвиваються серйозні інфекції, при яких інтенсивна антибіотикотерапія в деяких випадках не дає бажаного результату. Якщо лізиноприл призначають таким пацієнтам, то рекомендується проводити періодичний моніторинг кількості лейкоцитів, а також необхідно проінформувати пацієнтів про необхідність повідомляти лікаря про будь-які ознаки інфекції.

Подвійна блокада РААС.

Є свідчення того, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА) або аліскірену збільшує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (у т.ч. гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ з БРА або аліскіреном не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо подвійна блокада РААС вважається абсолютно необхідною, лікування необхідно проводити тільки під ретельним наглядом фахівців та при постійному ретельному моніторингу функції нирок, рівня електролітів у крові та артеріального тиску.

Інгібітори АПФ та БРА не слід застосовувати одночасно пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Раса.

Інгібітори АПФ з більш високою частотою спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку у представників негроїдної раси порівняно з представниками інших рас.

Як і інші інгібітори АПФ, лізиноприл може менш ефективно знижувати артеріальний тиск у представників негроїдної раси порівняно з представниками інших рас, можливо, через більш поширений серед пацієнтів негроїдної раси з артеріальною гіпертензією стан, що характеризується низьким реніновим статусом.

Кашель.

Повідомляли про випадки виникнення кашлю під час застосування інгібіторів АПФ. У типових випадках це був непродуктивний та стійкий кашель, що зникав після припинення лікування. Під час диференційної діагностики кашлю необхідно враховувати, що виникнення кашлю може бути спричинене лікуванням інгібіторами АПФ.

Хірургічні втручання/анестезія.

У пацієнтів під час значних хірургічних втручань або анестезії засобами, що спричиняють артеріальну гіпотензію, лізиноприл може блокувати утворення ангіотензину II після компенсаторної секреції реніну. Якщо у результаті дії цього механізму виникла артеріальна гіпотензія, необхідно відновити рівень рідини.

Гіперкаліємія.

Інгібітори АПФ можуть спричинити гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Ефект зазвичай незначний у пацієнтів із нормальною функцією нирок. Однак у пацієнтів з порушенням функції нирок, цукровим діабетом та/або у пацієнтів, які приймають харчові добавки, що містять калій (включаючи солезамінники), калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, тріамтерен або амілорид), інші препарати, пов'язані зі збільшенням калію в сироватці крові (наприклад гепарин, триметоприм або ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол) і особливо антагоністи альдостерону або блокатори ангіотензинових рецепторів, може виникнути гіперкаліємія. Пацієнтам, які отримують лікування інгібіторами АПФ, слід з обережністю застосовувати калійзберігаючі діуретики і

блокатори ангіотензинових рецепторів, а також контролювати рівень калію у сироватці крові та показники функції нирок (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти, хворі на цукровий діабет.

Протягом першого місяця застосування інгібіторів АПФ хворим на цукровий діабет, які застосовують пероральні протидіабетичні препарати або інсулін, необхідно проводити ретельний глікемічний контроль.

Літій.

Не рекомендується комбінація препаратів літію і лізіноприлу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність.

Не слід розпочинати терапію інгібіторами АПФ у період вагітності. 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. Якщо діагностовано вагітність, слід негайно припинити лікування інгібіторами АПФ та, у разі необхідності, розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Застосування інгібіторів АПФ не рекомендується у I триместрі вагітності (див. розділ «Особливості застосування»). Протипоказано застосування інгібіторів АПФ під час II та III триместру вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Епідеміологічні дані про ризик тератогенності, пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ під час I триместру вагітності, не є переконливими, однак деяке збільшення ризику не виключено. 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, у разі необхідності, почати альтернативне лікування.

Відомо, що інгібітори АПФ при застосуванні у II і III триместрах вагітності проявляють фетотоксичну дію (зниження функції нирок, олігогідромніоз, уповільнення окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо інгібітори АПФ застосовували з II триместру вагітності, рекомендується ультразвукове дослідження функції нирок і черепа.

Новонароджених, матері яких приймали інгібітори АПФ, рекомендується ретельно перевіряти на наявність артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Період годування груддю. Оскільки інформація щодо застосування лізіноприлу у період годування груддю відсутня, прийом лізіноприлу не рекомендується. Рекомендується застосування альтернативних методів лікування з краще вивченими профілями безпеки під час годування груддю, особливо у період годування новонародженого або недоношеного немовляти.

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

Під час керування автотранспортом або іншими механізмами слід враховувати можливість виникнення запаморочення або втоми.

Спосіб застосування та дози.

Лізіноприл рекомендується застосовувати перорально 1 раз на добу, приблизно в один і той самий час. Прийом їжі не впливає на абсорбцію лізіноприлу. Дозу потрібно визначати індивідуально відповідно до реакції пацієнта та артеріального тиску.

Артеріальна гіпертензія

Лізиноприл можна застосовувати як монотерапію та у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами.

Початкова доза

Для пацієнтів з артеріальною гіпертензією рекомендована початкова доза становить 10 мг. Пацієнти з дуже активною РААС (зокрема з реноваскулярною гіпертензією, підвищеним виведенням солі з організму та/або зниженим об'ємом міжклітинної рідини, серцевою недостатністю або тяжкою формою артеріальної гіпертензії) можуть відчувати надмірне зниження артеріального тиску після прийому початкової дози. Для таких пацієнтів рекомендована початкова доза становить 2,5–5 мг, початок лікування має проходити під безпосереднім наглядом лікаря. Зменшення початкової дози рекомендується також у разі ниркової недостатності (див. нижче таблицю 1).

Підтримуюча доза

Звичайна рекомендована підтримуюча доза становить 20 мг одноразово на добу. Якщо призначення цієї дози не дає достатнього терапевтичного ефекту протягом 2–4 тижнів, її можна збільшити. Максимальна добова доза, яку застосовували у клінічних випробуваннях, становила 80 мг на добу.

Пацієнти, які приймають діуретичні препарати

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 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 пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які не можуть припинити лікування діуретиками, терапію лізиноприлом слід розпочинати з дози 5 мг. Необхідно перевіряти функцію нирок та рівень калію у сироватці крові. Наступні дози лізиноприлу необхідно підбирати відповідно до реакції артеріального тиску. У разі потреби терапію діуретиками можна поновити.

Підбір дозування для пацієнтів із нирковою недостатністю

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

Таблиця 1. Підбір дозування для пацієнтів із нирковою недостатністю.

<i>Кліренс креатиніну (мл/хв)</i>	<i>Початкова доза (мг/добу)</i>
<10 мл/хв (включаючи пацієнтів на діалізі)	2,5 мг*
10–30 мл/хв	2,5–5 мг
31–80 мл/хв	5–10 мг

* – дозування та/або частоту прийому необхідно розраховувати, виходячи з показників реакції артеріального тиску.

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

Застосування дітям з артеріальною гіпертензією віком 6–16 років.

Рекомендована початкова доза – 2,5 мг 1 раз на добу для пацієнтів з масою тіла від 20 до < 50 кг та 5 мг 1 раз на добу для пацієнтів з масою тіла \geq 50 кг. Дозування слід коригувати індивідуально до максимальної дози 20 мг на добу для пацієнтів з масою тіла від 20 до < 50 кг та 40 мг – для пацієнтів з масою тіла \geq 50 кг. Дози вище 0,61 мг/кг (або понад 40 мг) не досліджували у пацієнтів педіатричної групи.

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

Серцева недостатність

Пацієнтам із симптоматичною серцевою недостатністю слід приймати лізиноприл у якості допоміжної терапії до діуретиків та, у разі необхідності, препаратів наперстянки або бета-блокаторів. Терапію лізиноприлом можна розпочинати з дозування 2,5 мг 1 раз на добу, прийом препарату необхідно здійснювати під наглядом лікаря, щоб виявити початковий ефект препарату на артеріальний тиск.

Дозування лізиноприлу необхідно підвищувати:

- збільшуючи дозу не більше ніж на 10 мг, при цьому інтервали між підвищенням дози мають становити не менше 2 тижнів;
- до найвищої дози, яку переносить пацієнт, максимум до 35 мг 1 раз на добу.

Підбір дозування має базуватися на клінічній реакції кожного окремого пацієнта. Пацієнтам, які мають високий ризик симптоматичної гіпотензії, наприклад, пацієнтам з підвищеним рівнем виведення солі з організму з або без гіпонатріємії, пацієнтам з гіповолемією або пацієнтам, які проходили інтенсивну терапію діуретиками, слід покращити свій стан, якщо це можливо, до початку терапії лізиноприлом. Необхідно перевіряти функцію нирок та рівень калію у сироватці крові.

Гострий інфаркт міокарда

Залежно від обставин пацієнт має отримувати стандартну рекомендовану терапію, таку як лікування тромболітиками, аспірином та бета-блокаторами. Разом з лізиноприлом можна застосовувати нітрогліцерин внутрішньовенно або трансдермально.

Початкова доза (перші 3 дні після перенесеного інфаркту міокарда)

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

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

Підтримуюча доза

Рекомендована підтримуюча доза становить 10 мг 1 раз на добу. У разі виникнення артеріальної гіпотензії (сistolічний тиск нижче або дорівнює 100 мм рт. ст.) може бути призначена добова підтримуюча доза 5 мг, у разі необхідності, зазначену дозу можна зменшити до 2,5 мг. Якщо після прийому лізиноприлу спостерігається пролонгована артеріальна гіпотензія (сistolічний тиск залишається меншим за 90 мм рт. ст. протягом більше 1 години), необхідно відмінити терапію препаратом. Рекомендується терапія протягом 6 тижнів, потім необхідно провести повторну оцінку стану пацієнта. Пацієнтам із симптомами серцевої недостатності необхідно і надалі продовжувати лікування лізиноприлом.

Ускладнення з боку нирок у хворих на цукровий діабет

Для хворих на цукровий діабет II типу з артеріальною гіпертензією та початковою стадією нефропатії доза лізиноприлу становить 10 мг 1 раз на добу, яка, у разі необхідності, може бути збільшена до 20 мг 1 раз на добу для досягнення стійкого діастолічного артеріального тиску нижче 90 мм рт. ст.

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

Пацієнти літнього віку

У клінічних випробуваннях не було виявлено змін у ефективності або безпеці препарату, пов'язаних з віком. Однак при досягненні віку, що асоціюється зі зниженням ниркової функції, початкову дозу лізиноприлу необхідно підбирати відповідно до вказівок, наведених у таблиці 1. Після цього дозу потрібно підбирати відповідно до реакції артеріального тиску.

Застосування у пацієнтів із пересадженою ниркою

Немає досвіду застосування лізиноприлу для лікування пацієнтів із нещодавно пересаженою ниркою. Тому лікування лізиноприлом не рекомендується.

Діти.

Лізиноприл можна застосовувати дітям з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років.

Існує обмежений досвід щодо безпеки та ефективності застосування препарату дітям з артеріальною гіпертензією віком до 6 років і немає досвіду застосування лізиноприлу за іншими показаннями. Тому не рекомендується застосовувати лізиноприл дітям за іншими показаннями, ніж артеріальна гіпертензія.

Також лізиноприл не рекомендується застосовувати дітям у віці до 6 років або дітям з важкими порушеннями функції нирок (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²).

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 легенів, тахікардію, пальпітацію, брадикардію, запаморочення, тривожність та кашель.

Рекомендоване лікування передозування – внутрішньовенна інфузія фізіологічного розчину. Якщо виникає гіпотензія, пацієнта потрібно покласти у горизонтальне положення. Якщо є можливість, може бути розглянуте лікування інфузією ангіотензину II та/або внутрішньовенними катехоламінами. Якщо прийом препарату здійснений нещодавно, необхідно вживати заходів, спрямованих на виведення лізиноприлу (наприклад блювання, промивання шлунка, застосування абсорбентів та сульфату натрію). Лізиноприл може бути виведений із системного кровообігу шляхом гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). Використання кардіостимулятора показано при стійкій до терапії брадикардії. Необхідно постійно перевіряти життєві показники, концентрації електролітів та креатиніну у сироватці крові.

Побічні реакції.

При застосуванні препарату та інших інгібіторів АПФ можливі нижченаведені побічні реакції з наступною частотою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не може бути оцінена, виходячи з доступних даних).

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

З боку імунної системи: частота невідома – анафілактичні/анафілактоїдні реакції.

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

З боку нервової системи: часто – запаморочення, головний біль; нечасто – раптові зміни настрою, парестезія, вертиго, порушення смакових відчуттів, порушення сну, галюцинації; рідко – сплутаність свідомості, порушення нюху; частота невідома – симптоми депресії, непритомність.

З боку серцево-судинної системи: часто – ортостатичні ефекти (включаючи артеріальну гіпотензію); нечасто – інфаркт міокарда та інсульт, імовірно як ускладнення надмірної гіпотензії у пацієнтів з групи ризику, відчуття серцебиття, тахікардія, синдром Рейно.

З боку дихальної системи: часто – кашель; нечасто – риніт; дуже рідко – бронхоспазм, синусит, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

З боку травного тракту: часто – діарея, блювання; нечасто – нудота, абдомінальний біль та диспепсія; рідко – сухість у роті; дуже рідко – панкреатит, інтестинальний ангіоневротичний набряк, гепатоцелюлярний або холестатичний гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність.

З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто – висипання, свербіж; рідко – кропив'янка, алопеція, псоріаз, реакції гіперчутливості/ангіоневротичний набряк (ангіоневротичний набряк

обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані); дуже рідко – надмірне потовиділення, пухирчатка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, мультиформна еритема, псевдолімфома шкіри.

Повідомляли про комплекс симптомів, який може включати: гарячку, васкуліт, міалгію, артралгію/артрит, позитивні антинуклеарні антитіла (АНА), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілію і лейкоцитоз, висипання, світлочутливість або виникнення інших дерматологічних проявів.

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

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

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

Загальні розлади: нечасто – втомлюваність, астенія.

Результати лабораторних досліджень: нечасто – збільшення вмісту сечовини в крові, збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові, збільшення рівня ферментів печінки, гіперкаліємія; рідко – збільшення вмісту білірубину в сироватці крові, гіпонатріємія.

Дані клінічних досліджень з безпеки свідчать про те, що лізиноприл зазвичай добре переноситься у пацієнтів педіатричної групи з артеріальною гіпертензією, і його профіль безпеки у цій віковій групі подібний до профілю безпеки у дорослих.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Фарма Інтернешенал Компані.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Аль Кастал ерія, Ерпорт роуд, А.С. 334 Джубайха 11941, Амман – Йорданія.

Заявник.

Фарма Інтернешенал Компані.

Місцезнаходження заявника.

А.С. 334 Аль-Джубайха 11941 Амман, Йорданія.

Дата останнього перегляду. 05.05.2020.