

## **Склад**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить 10 мг лізиноприлу у вигляді лізиноприлу дигідрату;

*допоміжні речовини:* маніт (E 421), кальцію гідрофосфат дигідрат, крохмаль прежелатинізований, натрію кроскармелоза, магнію стеарат;

*Лізиноприл КРКА, таблетки по 10 мг:* барвник Pigment Blend 1: крохмаль прежелатинізований, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид чорний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172).

## **Лікарська форма**

Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки по 10 мг – круглі двоопуклі таблетки світло-рожевого кольору з насічкою.

## **Фармакотерапевтична група**

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, прості.

Код АТХ С09А А03.

## **Фармакодинаміка**

Лізиноприл КРКА – це інгібітор пептидилдіпептидази. Він пригнічує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), який є каталізатором перетворення ангіотензину I у судинозвужувальний пептид, ангіотензин II. Пригнічення АПФ призводить до зниження концентрацій ангіотензину II, що зумовлює зменшення судинозвужувальної активності та зменшення секреції альдостерону. Останнє зниження може призвести до підвищення концентрації калію в сироватці крові.

Лізиноприл знижує артеріальний тиск, перш за все, завдяки механізму пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Лізиноприл є антигіпертензивним засобом навіть для пацієнтів з гіпертензією з низьким рівнем реніну. АПФ, відомий також як кіназа II, – це фермент, що знижує брадикінін. Залишається невизначеним, чи є важливими підвищені рівні брадикініну, сильного судинорозширювального пептиду, у терапевтичних ефектах лізиноприлу.

## **Фармакокінетика**

Лізиноприл – це перорально активний інгібітор АПФ, що не містить сульфгідрилу.

### *Абсорбція*

Після перорального введення лізиноприлу пікові концентрації в сироватці крові виникають приблизно протягом 7 годин. У пацієнтів із гострим інфарктом міокарда спостерігається тенденція до незначної затримки в часі, що потрібно для досягнення пікових концентрацій у сироватці крові. Спираючись на сечове відновлення, середній об'єм абсорбції лізиноприлу становить приблизно 25% з міжособистою варіабельністю (6-60%) при всіх дозах, що вводилися (5-80 мг).

Абсолютна біодоступність знижується приблизно на 16% у пацієнтів із серцевою недостатністю. На абсорбцію лізиноприлу не впливає наявність їжі у шлунково-кишковому тракті.

### *Розподіл*

Лізиноприл не зв'язується з іншими білками сироватки крові, крім ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), що циркулює в крові. Дослідження на щурах указують на те, що лізиноприл погано перетинає гематоенцефалітичний бар'єр.

### *Виведення*

Лізиноприл не зазнає метаболізму, виводиться повністю у незміненому вигляді з сечею. При багаторазовому дозуванні лізиноприл має ефективний період напіввиведення акумуляції 12,6 години. Кліренс лізиноприлу у здорових людей становить приблизно 50 мл/хв. Зниження концентрацій у сироватці крові має пролонговану кінцеву фазу, що не впливає на акумуляцію препарату. Ця кінцева фаза, можливо, являє собою насичене зв'язування з АПФ та не є пропорційною до дози.

### *Порушення функції печінки*

Порушення функції печінки у пацієнтів із цирозом призвело до зменшення абсорбції лізиноприлу (приблизно на 30%, як було визначено за сечовим відновленням), але через знижений кліренс призвело також до збільшення експозиції (приблизно на 50%) порівняно зі здоровими добровольцями.

### *Порушення функції нирок*

Порушення функції нирок зменшує виведення лізиноприлу, що виводиться нирками, але таке зменшення стає клінічно важливим, тільки коли швидкість клубочкової фільтрації нижча 30 мл/хв. При легкому та помірному порушенні функції нирок (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв) середня AUC збільшилася тільки на 13%, тоді як збільшення середньої AUC в 4,5 раза спостерігалось при важкому порушенні нирок (кліренс креатиніну 5-30 мл/хв).

Лізиноприл можна вивести за допомогою діалізу. Протягом 4 годин гемодіалізу концентрації лізиноприлу у плазмі крові знижувалися в середньому на 60% із діалізним кліренсом 40-55 мл/хв.

### *Серцева недостатність*

Пацієнти з серцевою недостатністю мають більшу експозицію лізиноприлу порівняно зі здоровими суб'єктами (збільшення AUC в середньому на 125%), але завдяки виведенню лізиноприлу з сечею мають зниження абсорбції приблизно на 16% порівняно зі здоровими суб'єктами.

### *Діти*

У пацієнтів віком від 6 до 16 років, які страждали на артеріальну гіпертензію і у яких швидкість клубочкової фільтрації були вище 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, 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 визначався за виведенням із сечею, становили приблизно 28%. Ці значення були аналогічні значенням у дорослих пацієнтів.

Значення AUC і C<sub>max</sub> у дітей збігаються зі значеннями, отриманими у дорослих.

### *Пацієнти літнього віку*

Пацієнти літнього віку мають вищі рівні лізиноприлу в крові та вищі значення площі під кривою «концентрація у плазмі крові – час» (збільшення приблизно на 60%), ніж молоді пацієнти.

## **Показання**

- лікування артеріальної гіпертензії;
- серцева недостатність (симптоматичне лікування);
- гострий інфаркт міокарда (короткотривале лікування (6 тижнів) гемодинамічно стабільних пацієнтів не пізніше ніж через 24 години після гострого інфаркту міокарда);
- лікування захворювань нирок у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, хворих на цукровий діабет II типу та початкову нефропатію.

## **Протипоказання**

- підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату або до будь-якого іншого інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ);
- наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;
- гемодинамічно значущий аортальний або мітральний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія з обструкцією шляхів відтоку;
- пацієнти з нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда, кардіогенний шок;
- стеноз ниркової артерії (білатеральний або однобічний);
- первинний гіперальдостеронізм;
- період годування груддю;
- вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування при вагітності або годуванні груддю»);
- одночасне застосування лізиноприлу з препаратами, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам, хворим на цукровий діабет та пацієнтам з ураженням нирок (швидкість клубочкової фільтрації  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>);
- пацієнти з рівнем креатиніну в сироватці крові  $\geq 220$  мкмоль/л;
- одночасне застосування препарату і високопроточних мембран з поліакрилнітрилнатрію-2-метилосульффонату (наприклад, AN 69) при терміновому діалізі.

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

### *Діуретики*

Додавання діуретика при лікуванні пацієнта, який приймає Лізиноприл КРКА, як правило, посилює гіпотензивний ефект.

Пацієнти, які приймають діуретики, особливо ті, хто тільки розпочав прийом, можуть відчувати надмірне зниження артеріального тиску після початку терапії Лізиноприлом КРКА. Імовірність появи симптоматичної гіпотензії у результаті прийому Лізиноприлу КРКА можна зменшити, якщо припинити прийом діуретика до початку терапії Лізиноприлом КРКА.

*Калійзберігаючі діуретики, калієві добавки або сольові замінники, що містять калій*

Фактори ризику розвитку гіперкаліємії включають ниркову недостатність, цукровий діабет та супутній прийом калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, тріамтерену або амilorиду), калієвих добавок або сольових

замінників, що містять калій. Прийом добавок із калієм, калійзберігаючих діуретиків або солей, що містять калій, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок, може призвести до значного збільшення калію в сироватці крові. Якщо Лізиноприл КРКА застосовувати з діуретиками, що спричиняють втрату калію, гіпокаліємія, стимульована дією діуретика, може посилитися.

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

*Нестероїдні протизапальні препарати, включаючи ацетилсаліцилову кислоту 3 г/добу*

Тривале застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів може зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ. Крім цього, нестероїдні протизапальні препарати та інгібітори АПФ дають адитивний ефект на збільшення рівня калію в сироватці крові та можуть призвести до погіршення функції нирок. Такі ефекти, як правило, є зворотними. Рідко може виникнути гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів з уже порушеною функцією нирок (пацієнти літнього віку або зневоднені).

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

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

*Симпатоміметичні препарати.* Симпатоміметичні препарати можуть зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

*Антидіабетичні препарати.* Одночасне застосування інгібіторів АПФ та антидіабетичних препаратів (інсулін, гіпоглікемічні препарати) можуть посилити ефект зниження глюкози крові з ризиком гіпоглікемії. Виявилось, що це явище з більшою імовірністю має місце протягом перших тижнів комбінованої терапії та серед пацієнтів з нирковою недостатністю.

*Тканинні активатори плазміногену.* Супутнє застосування разом із тканинними активаторами плазміногену може підвищити ризик ангіоневротичного набряку.

*Ацетилсаліцилова кислота, тромболітичні препарати, β-блокатори, нітрати.* Лізиноприл можна застосовувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітичними препаратами, β-блокаторами та/або нітратами.

*Нітрати.* Одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або іншими вазодилататорами може у подальшому зменшити артеріальний тиск.

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

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

*Естрогени.* При одночасному призначенні можливе зменшення гіпотензивного ефекту лізиноприлу за рахунок затримки рідини в організмі.

#### *Антигіпертензивні засоби*

Одночасне застосування цих препаратів може збільшити гіпотензивний ефект Лізиноприлу КРКА. Одночасне застосування нітрогліцерину та інших нітратів або інших судинорозширювальних засобів може ще більше зменшити артеріальний тиск.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та аліскірену пов'язана з більш високою частотою побічних реакцій, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і зниження ниркової функції (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з застосуванням одного РААС-діючого агента.

Лізиноприл посилює прояви алкогольної інтоксикації. Наркотики, анестетики, алкогольні напої, снодійні у поєднанні з лізиноприлом спричиняють посилення гіпотензивного ефекту.

Лізиноприл слід з обережністю призначати хворим із гострим інфарктом міокарда протягом 6-12 годин після введення стрептокінази (ризик розвитку артеріальної гіпотензії).

#### **Особливості застосування**

## *Симптоматична гіпотензія*

Симптоматична гіпотензія рідко зустрічається у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які приймають Лізиноприл КРКА, гіпотензія імовірніша у випадку втрати об'єму рідини, що спричинено терапією діуретиками, застосуванням дієти з обмеженням солі, проведенням діалізу, діареєю або блюванням та при тяжкій ренін-залежній гіпертензії. Симптоматична гіпотензія спостерігалася у пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю, з нирковою недостатністю або без неї. Вона частіше має місце у пацієнтів із більш тяжким ступенем серцевої недостатності, при застосуванні високих доз петльових діуретиків, при гіпонатріємії або функціональній нирковій недостатності. Для пацієнтів із підвищеним ризиком симптоматичної гіпотензії початок терапії та корекцію доз слід ретельно контролювати. Це стосується також пацієнтів із ішемічною хворобою серця або цереброваскулярною хворобою, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

При появі гіпотензії пацієнта слід перевести у горизонтальне положення і при необхідності внутрішньовенно ввести фізіологічний розчин. Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого застосування препарату після нормалізації артеріального тиску шляхом збільшення об'єму крові.

У деяких пацієнтів із гострою серцевою недостатністю з нормальним або низьким артеріальним тиском може відбутися додаткове зниження артеріального тиску при застосуванні Лізиноприлу КРКА. Такий ефект передбачається і зазвичай не є причиною припинення лікування. Якщо гіпотензія стає систематичною, зниження дози або припинення лікування Лізиноприлом КРКА може стати необхідним.

## *Гіпотензія при гострому інфаркті міокарда*

Лікування Лізиноприлом КРКА не слід розпочинати для пацієнтів із гострим інфарктом міокарда з підвищеним ризиком подальшого погіршення гемодинаміки після прийому судинорозширювального засобу. Такими пацієнтами є пацієнти з систолічним артеріальним тиском 100 мм рт. ст. та нижче або пацієнти з кардіогенним шоком. Протягом перших 3 днів після інфаркту дозу потрібно зменшити, якщо систолічний артеріальний тиск становить 120 мм рт. ст. або нижче. Підтримуючу дозу слід зменшити до 5 мг або тимчасово до 2,5 мг, якщо систолічний артеріальний тиск становить 100 мм рт. ст. або нижче. Якщо гіпотензія продовжується (сistolічний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст. протягом більше 1 години), то прийом Лізиноприлу КРКА слід припинити.

## *Стеноз аортального та мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія*

Як і при прийомі інших інгібіторів АПФ, лізиноприл потрібно приймати обережно пацієнтам зі стенозом мітрального клапана або утрудненням викиду з лівого шлуночка, такими як аортальний стеноз чи гіпертрофічна кардіоміопатія.

### *Порушення функції нирок*

При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу препарату слід підбирати залежно від кліренсу креатиніну, а потім відповідно до реакції у відповідь на лікування. Необхідно постійно контролювати рівень калію у сироватці крові та величину кліренсу креатиніну у таких пацієнтів.

У пацієнтів із серцевою недостатністю гіпотензія після початку терапії інгібіторами АПФ може призвести до подальшого порушення функції нирок. У такій ситуації може виникнути гостра ниркова недостатність, зазвичай зворотна.

У деяких пацієнтів із двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом ниркової артерії при одній нирці під час лікування інгібіторами АПФ збільшується рівень сечовини крові та креатиніну в сироватці крові, зазвичай зворотний після припинення терапії. Імовірність цього особливо велика у пацієнтів із нирковою недостатністю. Якщо також наявна реноваскулярна гіпертензія, існує підвищений ризик тяжкої гіпотензії та ниркової недостатності. У таких пацієнтів лікування повинне починатися під суворим медичним наглядом із низьких доз і при ретельному титруванні доз. Оскільки лікування діуретиками є додатковим чинником ризику, їх застосування потрібно припинити, функцію нирок слід контролювати під час перших тижнів терапії Лізиноприлом КРКА.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без очевидної вже існуючої хвороби нирок розвивається збільшення рівня сечовини крові і рівня креатиніну в сироватці крові, зазвичай незначне і тимчасове, особливо коли Лізиноприл КРКА приймати паралельно з діуретиками. Це імовірніше може відбуватися у пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок. Може знадобитися зниження дози та/або припинення застосування діуретиків та/або Лізиноприлу КРКА.

При гострому інфаркті міокарда лікування Лізиноприлом КРКА не слід розпочинати пацієнтам з ознаками порушення функції нирок, коли концентрація креатиніну в сироватці крові більша 177 мікромоль/л та/або протеїнурія перевищує 500 мг/24 год. Якщо порушення функції нирок розвивається протягом лікування Лізиноприлом КРКА (концентрація креатиніну в сироватці перевищує 265 мікромоль/л або подвійна порівняно зі значенням до лікування), лікар



повинен розглянути питання про припинення прийому Лізиноприлу КРКА.

### *Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі*

Використання поліакрил-нітрилових мембран із високою проникністю (наприклад AN 69) при гемодіалізі може спричиняти анафілаксію у хворих, які приймають інгібітор АПФ, тому необхідно або уникати їхнього одночасного застосування, або перевести хворого на прийом іншого гіпетензивного засобу, або ж використовувати інший тип діалізуючої мембрани.

### *Гіперкаліємія*

При лікуванні інгібіторами АПФ, включаючи Лізиноприл КРКА, може підвищитися рівень калію в сироватці крові (гіперкаліємія). Ризик гіперкаліємії збільшується при наявності таких факторів: ниркова недостатність, неконтрольований цукровий діабет, супутнє застосування калійзберігаючих діуретиків, калієвих добавок або сольових замінників, у яких міститься калій, супутнє застосування препаратів, що збільшують рівень калію у сироватці крові (наприклад гепарину). При необхідності проведення такого паралельного лікування слід регулярно визначати рівень калію у сироватці крові.

*Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.* Надзвичайно рідко повідомлялося про ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані у пацієнтів, які проходили лікування інгібіторами АПФ, у тому числі лізиноприлом. У період лікування ангіоневротичний набряк може виникнути у будь-який час. У таких випадках прийом препарату необхідно терміново припинити, розпочати відповідну терапію і встановити спостереження для забезпечення повного зникнення симптомів. У випадках, коли набряк локалізовано у ділянці язика, що не призводить до порушення дихання, пацієнт може потребувати тривалого спостереження, оскільки терапії антигістамінними засобами та кортикостероїдами може виявитися недостатньо.

Зареєстровані поодинокі летальні випадки внаслідок ангіоневротичного набряку гортані або язика. Якщо набряк поширюється на язик, голосову щілину або гортань, може розвинутися порушення дихання, особливо у пацієнтів, які раніше перенесли хірургічне втручання на дихальних шляхах. У таких випадках слід негайно вжити заходи невідкладної терапії, що, зокрема, можуть включати введення адреналіну та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів. Пацієнт має перебувати під ретельним медичним наглядом до повного і стійкого зникнення симптомів.

У пацієнтів, які мають в анамнезі ангіоневротичний набряк, не пов'язаний із застосуванням інгібітору АПФ, може бути підвищений ризик розвитку

ангіоневротичного набряку у відповідь на застосування препаратів даної групи.

*Анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які проходять гемодіаліз.* Повідомлялося про анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які проходили гемодіаліз з використанням високопроточних мембран (наприклад, AN 69) та одночасно лікувались інгібітором АПФ. Цим пацієнтам необхідно запропонувати змінити діалізні мембрани на мембрани іншого типу або застосовувати антигіпертензивний препарат іншого класу.

*Анафілактоїдні реакції, що виникають під час аферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).* Оскільки при аферезі ЛПНЩ з сульфатом декстрану застосування інгібіторів АПФ може призвести до анафілактоїдних реакцій, які можуть загрожувати життю, слід тимчасово відмінити інгібітори АПФ перед кожним застосуванням.

*Десенсibilізація.* У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час десенсibilізуючої терапії (наприклад, до отрути перетинчастокрилик), розвиваються стійкі анафілактоїдні реакції. Цих реакцій вдалося уникнути у таких пацієнтів шляхом тимчасового припинення прийому інгібіторів АПФ, але після необережного повторного застосування медичного препарату реакції відновлювалися.

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

*Нейтропенія/агранулоцитоз.* Повідомлялося про випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії 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 інгібітору АПФ нейтропенія та агранулоцитоз мають оборотний характер. Необхідно з надзвичайною обережністю призначати лізиноприл пацієнтам з колагенозом судин, а також при отриманні пацієнтами імунодепресивної терапії, під час лікування алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо на тлі порушення функції нирок. При застосуванні препарату таким пацієнтам рекомендується проводити періодичний контроль кількості лейкоцитів у крові і попередити пацієнтів про необхідність повідомляти про будь-які ознаки інфекції.

*Расова приналежність.* Інгібітори АПФ можуть спричинити більш виражений ангіоневротичний набряк у пацієнтів з темним кольором шкіри, ніж у хворих європеоїдної раси. Також у даної групи хворих гіпотензивний ефект лізиноприлу є менш вираженим унаслідок переважаючих низьких фракцій реніну.

### *Кашель*

При застосуванні інгібіторів АПФ повідомлялося про кашель. Цей кашель є непродуктивним, стійким і зникає після припинення терапії. Кашель, спричинений інгібіторами АПФ, потрібно розглядати як частину диференціального діагнозу кашлю.

### *Хірургічне втручання/анестезія*

У пацієнтів після хірургічних операцій та у тих, які отримують гіпотензивні засоби під час анестезії, лізиноприл може блокувати формування ангіотензину II внаслідок компенсаторного вивільнення реніну. При виникненні гіпотензії, що вважається наслідком цього механізму, можна застосувати лікування шляхом підвищення об'єму циркулюючої крові.

### *Подвійна блокада ренін-ангіотензін-альдостеронової системи (РААС).*

Існують докази того, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та аліскірену збільшує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та аліскірену таким чином протипоказана.

Якщо застосування подвійної блокади вважається абсолютно необхідним, це має відбуватися тільки під наглядом фахівця та за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, електролітів і артеріального тиску.

Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

*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.

*Літій.* Загалом комбінація літію та лізиноприлу не рекомендується.

*Вагітність.* Не слід розпочинати прийом інгібіторів АПФ у період вагітності. Поки продовження терапії інгібіторами АПФ вважається необхідним, пацієнтки, які планують вагітність, повинні бути переведені на альтернативну антигіпертензивну терапію, що включає препарати, які мають встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Якщо вагітність настала, лікування інгібіторами АПФ має бути негайно припинене і, якщо це можливо, слід розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

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

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

#### *Вагітність*

Лікарський засіб не слід застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

#### *Період годування груддю*

Здатність лізиноприлу проникати у грудне молоко невідома. Застосування препарату у період годування груддю протипоказане через можливе проникнення у грудне молоко.

### **Спосіб застосування та дози**

Лізиноприл КРКА приймають перорально один раз на добу приблизно в один і той самий час. Прийом їжі не впливає на абсорбцію Лізиноприлу КРКА.

Дозування повинно бути індивідуальним відповідно до захворювання пацієнта та реакції артеріального тиску.

#### Артеріальна гіпертензія

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

### *Початкова доза*

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

### *Підтримуюча доза.*

Звичайна рекомендована підтримуюча доза становить 20 мг одноразово на добу. Якщо призначення цієї дози не дає достатнього терапевтичного ефекту протягом 2-4 тижнів, її можна збільшити. Максимальна добова доза становить 80 мг на добу.

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

Симптоматична артеріальна гіпотензія може виникнути після початку лікування лізіноприлом. Це імовірніше для пацієнтів, які приймають діуретики під час лікування лізіноприлом. 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 лізіноприлом. Для хворих з артеріальною гіпертензією, які не можуть припинити лікування діуретиками, терапію лізіноприлом слід розпочинати з дози 5 мг. Необхідно перевіряти функцію нирок та рівень калію у сироватці крові. Наступні дози лізіноприлу необхідно підбирати відповідно до реакції артеріального тиску. У разі потреби терапію діуретиками можна поновити.

### *Підбір дозування для хворих із нирковою недостатністю.*

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

### Підбір дозування для хворих з нирковою недостатністю.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Початкова доза (мг/день)
----------------------------	--------------------------

<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 від 6 до 16 років

Рекомендована початкова доза становить 2,5 мг на добу у пацієнтів з масою тіла від 20 до 50 кг та 5 мг на добу у пацієнтів з масою тіла  $\geq$  50 кг. Дозу слід індивідуально збільшувати до максимальної 20 мг на добу для пацієнтів з масою тіла від 20 до 50 кг та до 40 мг у пацієнтів з масою тіла  $\geq$  50 кг. Дозування вище 0,61 мг/кг (або ті, що перевищують 40 мг) не вивчали у дітей.

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

#### Серцева недостатність

Пацієнтам із серцевою недостатністю Лізиноприл КРКА можна застосовувати як додаткову терапію до діуретиків та, якщо необхідно, до дигіталісу або бета-блокаторів. Прийом Лізиноприлу КРКА розпочинають з початкової дози 2,5 мг 1 раз на добу, яку слід приймати під наглядом лікаря, щоб визначити початковий ефект на артеріальний тиск.

Дозування препарату лізиноприл необхідно підвищувати:

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

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

## Гострий інфаркт міокарда

Пацієнти повинні отримувати, у міру необхідності, стандартне рекомендоване лікування, таке як тромболітики, аспірин і бета-блокатори. Внутрішньовенне або трансдермальне застосування нітрогліцерину може бути використано разом з Лізиноприлом КРКА.

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

Лікування лізиноприлом можна розпочати у перші 24 години після появи перших симптомів. Лікування не слід розпочинати, якщо показник систолічного артеріального тиску становить менше 100 мм рт. ст. Початкова доза лізиноприлу становить 5 мг перорально, потім приймати 5 мг через 24 години, 10 мг через 48 годин та 10 мг щоденно. Пацієнтам із систолічним тиском, що не перевищує 120 мм рт. ст., перед початком або під час терапії у перші 3 дні після інфаркту міокарда 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. таб. 1).

*Підтримуюча доза.*

Рекомендована підтримуюча доза становить 10 мг 1 раз на добу. У разі виникнення артеріальної гіпотензії (сistolічний тиск менш ніж 100 мм рт. ст.) підтримуюча добова доза не має перевищувати 5 мг на добу, у разі необхідності зазначену дозу можна зменшити до 2,5 мг. Якщо після прийому 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.

*Діабетична нефропатія.*

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

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

### *Пацієнти літнього віку.*

У клінічних випробуваннях не було виявлено змін в 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 та артеріального тиску.

### *Пацієнти з трансплантацією нирок.*

Немає досвіду застосування препарату для пацієнтів з трансплантованою ниркою. Лікування лізиноприлом у цьому випадку не рекомендовано.

### **Діти**

Існують обмежені дані відносно ефективності та безпеки застосування препарату дітям з артеріальною гіпертензією віком від 6 років, але немає досвіду застосування при інших показаннях. Лізиноприл КРКА не рекомендується застосовувати дітям з іншими показаннями, ніж артеріальна гіпертензія.

Лізиноприл КРКА не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років або дітям з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

### **Передозування**

Кількість даних про передозування препарату у людей обмежена.

*Симптоми*, пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати артеріальну гіпотензію, судинну недостатність, порушення електролітного балансу, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, підвищене серцебиття, брадикардію, запаморочення, занепокоєння та кашель.

*Лікування*: внутрішньовенне введення сольових розчинів. У випадках виникнення артеріальної гіпотензії пацієнта необхідно покласти у горизонтальне положення. Якщо є можливість, можна застосувати введення ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів. Якщо препарат застосовували нещодавно, слід прийняти міри з виведення лізиноприлу з організму (наприклад, викликати блювання, промивання шлунка, застосування абсорбентів та сульфату натрію). Використання кардіостимулятора показане при стійкій до терапії брадикардії. Необхідно часто перевіряти показники життєво важливих органів, концентрацію електролітів та креатиніну у сироватці крові.

### **Побічні реакції**



Частота випадків побічної дії визначається так:

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

При застосуванні препарату можливі нижченаведені побічні ефекти.

### *З боку лімфатичної системи та системи крові*

Рідко: зниження рівня гемоглобіну та гематокриту.

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

### *З боку метаболізму*

Дуже рідко: гіпоглікемія.

### *З боку нервової системи*

Часто: головний біль, запаморочення.

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

Рідко: сплутаність свідомості, порушення нюху.

Невідомо: депресія, непритомність, синкопе.

### *З боку серцево-судинної системи*

Часто: ортостатичні порушення (включаючи артеріальну гіпотензію).

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

### *З боку дихальної системи*

Часто: кашель, бронхіт.

Нечасто: риніт, диспное.

Рідко: ангіоневротичний набряк.

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

### *З боку травного тракту та печінки*

Часто: діарея, блювання.

Нечасто: нудота, абдомінальний біль, розлад шлунка.

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

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

### *З боку шкіри та підшкірної клітковини*

Нечасто: висипання, свербіж.

Рідко: кропив'янка, алопеція, псоріаз, реакції гіперчутливості/ангіоневротичний набряк обличчя, губ, язика, кінцівок, голосової щілини та/або глотки.

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

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

### *З боку кістково-м'язової системи*

Невідомо: м'язові спазми.

### *З боку ниркової системи*

Часто: дисфункція нирок.

Рідко: уремія, гостра ниркова недостатність.

Дуже рідко: олігурія/анурія.

### *З боку ендокринної системи*

Невідомо: неадекватна секреція антидіуретичного гормону.

### *З боку репродуктивної системи*

Нечасто: імпотенція.

Рідко: гінекомастія.

### *Загальні порушення*

Нечасто: підвищена втомлюваність, астенія.

### *Результати біохімічних лабораторних показників*

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

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

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

КРКА, д.д., Ново место.

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.

### **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру](#)

лікарських засобів України.