

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЛІЗИНОПРИЛ-РАТІОФАРМ
(LISINOPRIL-RATIOPHARM)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: лізиноприл; *N*-[*N*-[(15)-1-карбоксі-3-фенілпропіл]-*L*-лізил]-*L*-пролін;

основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 5 мг – білі, круглі, двоопуклі з рискою для розлому на одному боці, таблетки по 10 мг – світло-рожеві, неоднорідно забарвлені (з мармуровістю), круглі, двоопуклі, з рискою для розлому на одному боці; таблетки по 20 мг – сіро-червоні, неоднорідно забарвлені (з мармуровістю), круглі, двоопуклі, з рискою для розлому на одному боці;

склад: 1 таблетка по 5 мг містить 5,44 мг лізиноприлу дигідрату, що відповідає 5 мг лізиноприлу; 1 таблетка по 10 мг містить 11,11 мг лізиноприлу дигідрату, що відповідає 10 мг лізиноприлу; 1 таблетка по 20 мг містить 21,78 мг лізиноприлу дигідрату, що відповідає 20 мг лізиноприлу;

допоміжні речовини: маніт, кальцію гідрогенфосфату дигідрат, крохмаль прежелатинізований кукурудзяний, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, пігментні суміші: для таблеток по 10 мг - РВ-24823, для таблеток по 20 мг – РВ-24824, що містять заліза оксиди жовтий (Е 172), заліза оксиди чорний (Е 172), заліза оксиди червоний (Е 172).

Форма випуску. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Код АТС С09А А03.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Лізиноприл-ратіофарм – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту. Блокує утворення ангіотензину II та зменшує його судинозвужувальну дію. На фоні дії препарату відбувається зниження артеріального систолічного та діастолічного тиску. Крім того, Лізиноприл-ратіофарм знижує опір судин нирок та поліпшує кровообіг у нирках.

У більшості пацієнтів антигіпертензивний ефект виявлявся через 1 – 2 години після перорального прийому Лізиноприлу-ратіофарм, максимальний – приблизно через 6 – 9 годин. Стабілізація терапевтичного ефекту спостерігається через 3 – 4 тижні від початку лікування. Синдром відміни не реєструвався.

Фармакокінетика. Абсорбція препарату Лізиноприл-ратіофарм після перорального введення становить приблизно 25 – 50%. Одночасний прийом їжі на всмоктування не впливає. Лізиноприл-ратіофарм практично не зв'язується з білками плазми крові. Час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові – 6 – 7 годин. Період напіввиведення – 12 годин, який збільшується при нирковій недостатності. Лізиноприл-ратіофарм не метаболізується і виводиться із сечею в незміненому вигляді. У разі порушення ренальної функції виведення лізиноприлу знижується пропорційно ступеню функціональних порушень.

У пацієнтів літнього віку (старше 65 років), а також при серцевій недостатності ренальний кліренс Лізиноприлу-ратіофарм знижується.

Лізиноприл видаляється при гемодіалізі.

Показання для застосування.

- Артеріальна гіпертензія.
- Хронічна серцева недостатність.
- Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST за відсутності артеріальної гіпотензії (артеріальний тиск вище 90 мм рт. ст.).

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

- Початкова стадія нефропатії у хворих на цукровий діабет II типу.

Спосіб застосування та дози.

Артеріальна гіпертензія.

Початкова доза Лізиноприлу-ратіофарм дорівнює 5 мг – один раз на добу. Препарат рекомендується приймати вранці. Якщо призначення цієї дози не дає достатнього терапевтичного ефекту, її можна збільшити до 10 – 20 мг один раз на добу залежно від клінічної реакції пацієнта.

Рекомендовані терапевтичні дози Лізиноприлу-ратіофарм становлять 10 – 20 мг, одноразово на добу.

Максимальна доза – 40 мг на добу.

Хронічна серцева недостатність.

Лікування препаратом Лізиноприл-ратіофарм починають з початкової дози – 2,5 мг вранці (½ таблетки по 5 мг). Надалі дозу препарату необхідно підвищувати поступово, залежно від індивідуальної реакції пацієнта. Рекомендована „цільова” терапевтична доза для хворих з хронічною серцевою недостатністю становить 20 мг на добу, в 1 прийом.

Особлива обережність необхідна при призначенні лізиноприлу пацієнтам, які паралельно приймають/приймали діуретики. Якщо неможливо попередньо припинити прийом діуретичних засобів, призначення лізиноприлу рекомендовано починати з мінімальних доз під контролем артеріального тиску і функції нирок.

Гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST.

Лікування Лізиноприлом-ратіофарм слід починати в перші 24 години з моменту прояву симптомів захворювання за умови відсутності гіпотензії. Початкова доза – 5 мг Лізиноприлу-ратіофарм (1 таблетка 5 мг або ½ таблетки по 10 мг). Цільова доза Лізиноприлу-ратіофарм становить 10 мг на один прийом на добу (2 таблетки по 5 мг або 1 таблетка по 10 мг).

Пацієнтам із систолічним тиском, що не перевищує 120 мм. рт. ст. перед початком і під час терапії у перші 3 дні після інфаркту лікування слід починати з дози 2,5 мг Лізиноприлу-ратіофарм (½ таблетки по 5 мг).

Пацієнтам з низьким тиском (систолічний тиск менше ніж 100 мм. рт. ст.) терапевтична добова доза не повинна перевищувати 5 мг на добу (1 таблетка Лізиноприлу-ратіофарм по 5 мг). При необхідності зазначена доза може бути знижена до 2,5 мг.

Якщо після прийому лізиноприлу в дозі 2,5 мг систолічний тиск залишається меншим ніж 90 мм рт. ст., необхідно припинити терапію препаратом Лізиноприл-ратіофарм.

Хворим з гострим інфарктом міокарда рекомендовано призначення Лізиноприлу-ратіофарм протягом 6 тижнів. Пацієнти із симптомами серцевої недостатності можуть і надалі продовжувати лікування препаратом Лізиноприл-ратіофарм (згідно наведених вище рекомендацій щодо лікування таких хворих).

Для лікування початкової стадії нефропатії у хворих на цукровий діабет II типу початкова доза становить 10 мг один раз на добу, а максимальна – 20 мг 1 раз на добу.

При інсулінзалежному цукровому діабеті (у зв'язку з тенденцією до гіперкаліємії) лікування лізиноприлом слід починати з низьких доз згідно з таблицею і проводити під контролем лікаря.

Кліренс креатиніну, мл/хв.	Початкова доза, мг/добу
30 – 70	5 – 10
10 – 30	2,5 – 5
<10 (включаючи хворих, що перебувають на гемодіалізі)	2,5

Для хворих з нирковою недостатністю і кліренсом креатиніну 30 – 80 мл/хв. початкова доза лізиноприлу становить 2,5 мг один раз на добу, вранці (½ таблетки по 5 мг). Терапевтична доза, 5 – 10 мг на добу (1 – 2 таблетки по 5 мг, 1 таблетка по 10 мг або ½ таблетки по 20 мг) визначається індивідуальною реакцією пацієнта. Не слід перевищувати максимальну добову дозу – 20 мг (2 таблетки по 10 мг або 1 таблетка по 20 мг); залежно від індивідуальної чутливості деяким пацієнтам

доцільно подовжувати інтервали між прийомами препарату (один раз у 2 дні).

Для хворих з нирковою недостатністю і кліренсом креатиніну менше 30 мл/хв. рекомендована початкова доза – 2,5 мг. Цільова добова доза визначається індивідуально; залежно від чутливості деяким пацієнтам доцільно подовжувати інтервали між прийомами препарату (один раз у 2 дні).

Лікування пацієнтів похилого віку. У клінічних дослідженнях відзначалися вікові відхилення параметрів ефективності і безпечності застосування препарату. Підбір дози слід здійснювати відносно реакції кров'яного тиску. При нирковій недостатності, підбираючи дозу, слід користуватися вищенаведеною таблицею.

Побічна дія.

З боку серцево-судинної системи: спостерігались артеріальна гіпотензія (особливо після прийому першої дози препарату пацієнтами з дефіцитом натрію, дегідратацією, серцевою недостатністю), ортостатичні реакції, які супроводжувались запамороченнями, слабкістю, порушеннями зору і втратою свідомості.

Є окремі повідомлення про розвиток тахікардії (прискореного серцебиття), порушень серцевого ритму, болей за грудниною (звичайно пов'язаних з вираженою гіпотензією), церебрального інсульту.

З боку кровотворної та лімфатичної систем: у край рідко можливі прояви анемії, тромбоцитопенії, лейкопенії, нейтропенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, лімфаденопатії, аутоімунних захворювань.

З боку сечостатевої системи: можливі порушення ренальної функції, в окремих випадках – гостра ниркова недостатність. У пацієнтів з ураженням ниркових артерій та у хворих, які одночасно одержують діуретики, може спостерігатись підвищення рівня креатиніну і азоту сечовини в сироватці крові. Є окремі повідомлення про уремію, олігурію, анурію.

Вкрай рідко відзначається імпотенція. Є окремі повідомлення про гінекомастію.

З боку дихальної системи: сухий кашель, бронхіт, іноді – синусит, риніт, задишка. прояви бронхоспазму, глосит і сухість у роті. Є окремі повідомлення про еозинофільну пневмонію.

З боку шлунково-кишкового тракту/печінки: може виникнути нудота, блювання, біль в епігастрії та диспепсія, анорексія, дисгевзія, запор, діарея. Зареєстровано поодинокі випадки гепатотоксичності лізиноприлу, найчастіше мав місце холестаза, проте спостерігались підвищення активності печінкових трансаміназ та вмісту білірубину за рахунок порушення функції печінки з ураженням та некрозом гепатоцитів. Є окремі повідомлення про панкреатит, гепатит – гепатоцелюлярний або холестатичний. При перших симптомах жовтухи під час лікування інгібіторами АПФ лікування слід припинити.

Шкірні, алергічні та імунопатологічні реакції: відчуття жару, гіперемія шкіри, свербіж. В окремих випадках інгібітори АПФ спричинюють ангіоневротичний набряк, що поширюється на губи, обличчя та/або кінцівки. Є окремі повідомлення про значне виділення поту, пухирчатку, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфну алопецію. Шкірні реакції (висипи) можуть супроводжуватись підвищенням температури тіла, міалгією, артралгією/артритом, васкулітом, позитивним антинуклеарним фактором, підвищеною швидкістю зсідання еритроцитів, еозинофілією і лейкоцитозом, світлочутливістю.

З боку центральної нервової системи та органів зору: іноді виникає головний біль, втомлюваність, запаморочення, депресія, порушення сну, парестезія, порушення рівноваги, дезорієнтація, сплутаність свідомості, суб'єктивне відчуття шуму у вухах та зниження гостроти зору, зміна смакових відчуттів, астенія.

З боку лабораторних показників: підвищення рівня креатиніну та азоту сечовини у сироватці крові, гіперкаліємія. Є повідомлення про підвищення сироваткового білірубину, гіпонатріємію.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до Лізиноприлу-ратіофарм або інших інгредієнтів препарату;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі, у тому числі після застосування інгібіторів АПФ, ідіопатичний та спадковий набряк Квінке;
- кардіогенний шок; гострий інфаркт міокарда за наявності гіпотензії (АТ \leq 90 мм. рт. ст.);

- вагітність, лактація;
- дитячий вік (до 12 років).

Передозування.

У випадках передозування можливі: різке зниження кров'яного тиску, з погіршенням перфузії життєво важливих органів, шок, порушення балансу електролітів крові, гостра ниркова недостатність, тахікардія, брадикардія, запаморочення, відчуття тривоги і кашель. Необхідно негайно припинити застосування препарату. При інтоксикаціях, спричинених передозуванням, рекомендується промивання шлунка. При гіпотензії пацієнта слід покласти на спину з піднятими догори ногами. У випадках передозування пацієнт повинен перебувати у відділенні інтенсивної терапії. Для корекції артеріального тиску показано внутрішньовенне введення фізіологічного розчину та/чи плазмозамінників. При необхідності внутрішньовенно вводять ангіотензин. Лізиноприл може бути видалений з організму за допомогою гемодіалізу, при цьому слід уникати використання поліакрилонітрильних металосульфатних високоплинних мембран (наприклад "AN69").

У випадку ангіоневротичного набряку призначають антигістамінні препарати. Якщо клінічна ситуація супроводжується набряком язика, голосової щілини, гортані необхідно в ургентному порядку почати лікування шляхом підшкірного введення 0,3 – 0,5 мл розчину адреналіну (1:1000), для забезпечення прохідності дихальних шляхів показані інкубація чи ларинготомія. При наявності брадикардії, що не реагує на проведену терапію, слід застосовувати електростимуляцію. Необхідний частий контроль параметрів життєво важливих функцій, концентрації сироваткових електролітів і креатиніну.

Особливості застосування.

При гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST Лізиноприл-ратіофарм може призначатись усім пацієнтам за відсутності протипоказань; проте в першу чергу препарат показаний хворим з клінічними ознаками серцевої недостатності на ранніх етапах захворювання, зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом.

У пацієнтів з гіповолемією, дефіцитом натрію у зв'язку із застосуванням діуретиків, безсольової дієти, через блювання, діарею, після діалізу можливий розвиток раптової тяжкої гіпотензії, гострої ниркової недостатності. В таких випадках доцільно компенсувати втрати рідини і солей до початку лікування лізиноприлом та забезпечити адекватний медичний нагляд. Нерідко гіпотензія, особливо після першої дози, може розвинути у хворих з тяжкими формами серцевої недостатності, що слід враховувати, призначаючи терапію лізиноприлом.

З особливою обережністю (враховуючи співвідношення користь/ризик) слід призначати препарат хворим з двостороннім *стенозом ниркових артерій* або стенозом ниркової артерії єдиної нирки, після операції трансплантації нирки, а також пацієнтам з *порушеннями функції нирок, печінки, порушеннями кровотворення, аутоімунними захворюваннями, вираженими аортальним, мітральним стенозом, обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією*. Всі перераховані патологічні стани при застосуванні лізиноприлу вимагають відповідного медичного нагляду та лабораторного контролю.

Є окремі повідомлення про випадки холестатичної жовтяниці, яка далі прогресує у швидкоплинний некроз. Механізм цього синдрому невідомий. Якщо у пацієнта, що приймає Лізиноприл-ратіофарм, спостерігається жовтяниця або значне підвищення печінкових ферментів, прийом препарату слід припинити і призначити відповідний медичний нагляд.

Під час лікування алергічних станів застосування інгібіторів АПФ не рекомендується.

При наявності інсулінзалежного *цукрового діабету* (тенденція до гіперкаліємії) лікування лізиноприлом слід розпочинати з низьких доз і здійснювати під наглядом лікаря. Для препаратів групи інгібіторів АПФ можлива перехресна гіперчутливість.

Хворі похилого віку можуть виявляти підвищену чутливість до лізиноприлу (ризик розвитку гіпотензії та ортостатичних реакцій), навіть на фоні призначення звичайних доз препарату.

Під час лікування лізиноприлом може мати місце гіперкаліємія, рідко – підвищення рівня креатиніну, протеїнурія, особливо при нирковій і/або серцевій недостатності, що вимагає обов'язкового лабораторного контролю. Слід з обережністю призначати лізиноприл пацієнтам з підвищеним рівнем креатиніну в крові (до 150 – 180 мкмоль/л).

При первинному гіперальдостеронізмі інгібітори АПФ – неефективні, тому їх застосування не рекомендується.

Оскільки Лізиноприл-ратіофарм не вимагає печінкової біотрансформації, він може бути препаратом вибору серед інших інгібіторів АПФ для пацієнтів з вадами функції печінки.

Вагітність і лактація. Застосування препарату Лізиноприл-ратіофарм суворо протипоказано у першому триместрі вагітності. У другому і третьому триместрах вагітності лікування лізиноприлом також не рекомендується, але якщо прийом лізиноприлу під час другого триместру вкрай необхідний, рекомендується ультразвуковий контроль функціональних показників. Немовлят, матері яких приймали лізиноприл, слід ретельно перевіряти на наявність гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії.

Прийом препарату під час лактації не рекомендується.

Вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з технікою.

На початку лікування лізиноприлом можливий розвиток артеріальної гіпотензії, що необхідно враховувати особам, які керують автотранспортом та працюють з потенційно небезпечними технічними засобами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Алкоголь, діуретики та інші антигіпертензивні засоби (α -адреноблокатори, β -адреноблокатори, антагоністи кальцію та інші) потенціюють гіпотензивний ефект лізиноприлу.

Одночасний прийом з *калійзберігаючими діуретиками* (спіронолактон, амілорид, триамтерен) може призвести до гіперкаліємії. Тому за умови паралельного призначення вказаних засобів необхідно контролювати концентрацію калію в плазмі крові. Гіперкаліємія також може бути спровокована одночасним прийомом циклоспорину, препаратів калію, харчових добавок, які містять калій, що особливо актуально при нирковій недостатності, цукровому діабеті.

Нестероїдні протизапальні препарати, особливо індометацин, протидіють антигіпертензивному ефекту лізиноприлу. Аналогічну дію викликає застосування натрію хлориду.

При застосуванні з препаратами *літію* можлива затримка виведення літію з організму і, відповідно, підвищення ризику його побічної та токсичної дії особливо при одночасному прийомі тiazидних діуретиків. Тому прийом лізиноприлу разом з літієм не рекомендується, а при його крайній потребі слід забезпечити ретельний контроль рівнів літію в крові.

Засоби, які пригнічують функцію кісткового мозку, разом з лізиноприлом підвищують ризик нейтропенії і/чи агранулоцитозу. *Алопуринол, цитостатики, імунодепресанти, кортикостероїди, прокаїнамід* при одночасному застосуванні з Лізиноприлом-ратіофарм можуть призвести до зменшення кількості лейкоцитів у крові, розвитку лейкопенії.

Естрогени – за рахунок затримки рідини в організмі – при одночасному призначенні можливе зменшення антигіпертензивної ефективності лізиноприлу.

Симпатоміметики – можливе ослаблення антигіпертензивної дії лізиноприлу.

Лізиноприл-ратіофарм можна призначати одночасно з гліцерилтринітратом, який вводиться внутрішньовенно або трансдермально.

З обережністю лізиноприл слід призначати хворим з гострим інфарктом міокарда протягом 6 – 12 годин після введення стрептокінази (ризик розвитку гіпотензії).

Лізиноприл-ратіофарм посилює прояви алкогольної інтоксикації. *Наркотики, анестетики, снодійні, трициклічні антидепресанти* у поєднанні з Лізиноприлом-ратіофарм спричиняють посилення гіпотензивного ефекту.

При проведенні діалізу на фоні терапії препаратом Лізиноприл-ратіофарм існує ризик розвитку анафілактоїдних реакцій за умови застосування поліакрилонітрильних металосульфонатних високоплинних мембран (наприклад “AN69”).

Антидіабетичні засоби, що приймаються перорально (наприклад, похідні сульфонілсечовини, такі як метформін, бігуаніди, такі як глібенкламід тощо), та інсулін при прийомі з інгібіторами АПФ можуть посилювати гіпотензивний ефект, особливо на початку лікування.

Прийом антацидних засобів може зменшити гіпотензивний ефект Лізіноприлу-ратіофарм.

Умови та термін зберігання.

Зберігати при температурі, що не перевищує 25 °С, у місцях, недоступних для дітей.

Термін придатності – 4 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. 3 блістери по 10 таблеток у картонній коробці.

Виробник. «Меркле ГмбХ».

Заявник: «ратіофарм ГмбХ».

Дистриб'ютор: «ратіофарм Інтернешнл ГмбХ».

Адреса. Виробник: Меркле ГмбХ, вул. Людвіга Меркле 3, 89143, Блаубойрен, Німеччина.

Заявник/дистриб'ютор: «ратіофарм ГмбХ»/«ратіофарм Інтернешнл ГмбХ», вул. Граф-Арко, 3, 89079, Ульм, Німеччина.