МИНЗДРАВ РОССИИ
16 05 22
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Даприл®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Даприл®

Международное непатентованное или группировочное наименование: лизиноприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав на одну таблетку:

действующее вещества: лизиноприла дигидрат в пересчете на лизиноприл – 5,45 мг (5,00 мг), 10,89 мг (10,00 мг), 21,78 мг (20,00 мг);

вспомогательные вещества: кальция дигидрофосфат, маннитол, крахмал кукурузный, крахмал прежелатинизированный, магния стеарат, железа оксид красный.

Описание

Круглые, выпуклые таблетки розового цвета. Возможны мраморность и незначительные вкрапления.

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ингибитор

Код АТХ: C09AA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Лизиноприл ингибирует фермент пептидилпептидазу (ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)), который катализирует превращение ангиотензина I в вазоконстрикторный пептид ангиотензин II. Ангиотензин II также стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников. Ингибирование АПФ приводит к снижению концентраций ангиотензина II, в результате чего снижается вазопрессорная активность и уменьшается секреция альдостерона. Снижение последнего может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Клиническая эффективность и безопасность

Артериальная гипертензия

Считается, что в основе механизма, посредством которого лизиноприл снижает артериальное давление (АД) лежит, прежде всего, угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Лизиноприл снижает АД даже у пациентов с артериальной

143274

гипертензией с низкой концентрацией ренина. АПФ идентичен киназе II – ферменту, который разрушает брадикинин, являющийся мощным вазодилататорным пептидом. Лизиноприл препятствует деградации брадикинина.

Начало антигипертензивного действия – через 1 час. Максимальный эффект наблюдается через 6-7 часов и сохраняется в течение 24 часов. Продолжительность эффекта также зависит от величины дозы. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1-2 месяца. При длительном применении лизиноприл уменьшает выраженность гипертрофии миокарда и стенок артерий резистивного типа. При резкой отменен лизиноприла не наблюдается выраженного повышения АД.

Хроническая сердечная недостаточность

Влияние лизиноприла на заболеваемость и смертность при ХСН было изучено путем сравнения высокой и низкой дозы лизиноприла (32.5 мг или 35 мг один раз в день и 2,5 мг или 5 5 мг один раз в день) при среднем периоде последующего наблюдения равным 46 месяцам (для выживших пациентов). Высокая доза лизиноприла обеспечивала 12 % снижение риска по комбинированной конечной точке: смертность от всех причин и госпитализации по всем причинам (p=0.0020 и 8 % снижение риска смерти от всех причин и госпитализации по поводу сердечно-сосудистого заболевания (p=0,036) по сравнению с низкой дозой. Наблюдалось снижение риска смерти от всех причин (8%; p=1,128) и смерти от сердечно-сосудистого заболевания (10%; p=0,073). В ретроспективном анализе количество госпитализаций по причине ХСН снизилось на 24% (p=0,002) у пациентов, получавших высокие дозы лизиноприла по сравнению с пациентами, получавшими низкие дозы. Общие профили нежелательных явлений у пациентов, получавших высокие или низкие дозы лизиноприла, были схожими как по характеру, так и по количественным параметрам. Прогнозируемые нежелательные явления, возникшие в результате ингибирования АПФ, такие, как артериальная гипотензия или нарушение функции почек, хорошо поддавались коррекции и редко приводили к отмене лечения. Кашель реже встречался у пациентов, получавших высокие дозы лизиноприла, чем у пациентов, получавших низкие дозы.

Ингибиторы АПФ удлиняют продолжительность жизни у пациентов с ХСН, замедляют прогрессирование дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших инфаркт миокарда без клинических проявлений сердечной недостаточности.

Острый инфаркт миокарда

Лизиноприл улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Оценка эффективности и безопасности лизиноприла (до 10 мг/сутки) проводилась у пациентов с

острым инфарктом миокарда (ОИМ). Лизиноприл, назначаемый в первые 24 часа после ОИМ, в течение 6 недель приводил к статистически значимому снижению общей смертности на 11 % (2p=0,03).

Диабетическая нефропатия

Помимо снижения АД лизиноприл уменьшает альбуминурию. В двойном слепом ранзомизированном многоцентровом исследовании, в котором сравнивали лизиноприл с блокатором «медленных» кальциевых каналов у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с начальной стадией нефропатии, проявляющейся как микроальбуминурия, прием 10-20 мг лизиноприла 1 раз в сутки в течение 12 месяцев снижал систолическое/диастолическое артериальное давление на 13/10 мм рт. ст, а экскрецию альбумина с мочой – на 40 %.

У пациентов с гипергликемией лизиноприл способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия.

Лизиноприл не влияет на концентрацию глюкозы в крови у больных сахарным диабетом и не приводит к учащению случаев гипогликемии.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь лизиноприл всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в среднем на 25 %, но абсорбция может варьировать от 6 до 60 %. Прием пищи не влияет на абсорбцию препарата.

Распределение

Максимальная концентрация (C_{max}) лизиноприла в плазме крови достигается приблизительно через 7 часов после приема внутрь. Лизиноприл не связывается с белками плазмы крови, кроме циркулирующего АПФ. Лизиноприл слабо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Лизиноприл не метаболизируется.

Выведение

Лизиноприл выводится почками в неизмененном виде. При многократном применении эффективный период полувыведения составляет 12,6 часов. Клиренс лизиноприла у здоровых пациентов составляет приблизительно 50 мл/мин. Лизиноприл может быть выведен из организма посредством гемодиализа.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью

У пациентов с ХСН абсорбция и клиренс лизиноприла снижены. У этой категории пациентов абсолютная биодоступность лизиноприла снижается примерно на 16 %, однако AUC (площадь под кривой «концентрация-время») увеличивается в среднем на 125 % по сравнению со здоровыми добровольцами.

Пациенты с острым инфарктом миокарда

У пациентов с острым инфарктом миокарда время достижения C_{max} (Т C_{max}) лизиноприла составляет 8-10 часов.

Пациенты с почечной недостаточностью

Нарушение функции почек замедляет выведение лизиноприла, однако это снижение становится клинически значимым только при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до уровня менее 30 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела. При легкой и умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) от 31 до 80 мл/мин) среднее значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается на 13 %; при тяжелой почечной недостаточности (КК от 5 до 30 мл/мин) среднее значение AUC увеличивается в 4,5 раза

Лизиноприл может выводиться при диализе. При проведении гемодиализа в течение 4-х часов концентрации лизиноприла в плазме снижались в среднем на 60 %, при этом клиренс диализа составил от 40 до 55 мл/мин.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с циррозом печени биодоступность лизиноприла снижена примерно на 30 %, но AUC увеличивается приблизительно на 50 % по сравнению со здоровыми добровольцами из-за снижения клиренса.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста наблюдаются более высокие концентрации лизиноприла в плазме крови и более высокие значения AUC (повышенные приблизительно на 60 %) по сравнению с пациентами более молодого возраста.

Показания к применению

1. Эссенциальная и реноваскулярная артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами).
2. Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).
3. Раннее лечение острого инфаркта миокарда (у пациентов со стабильными показателями гемодинамики в первые 24 часа профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточностью).

4. Диабетическая нефропатия (снижение альбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при нормальном давлении и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией).

Противопоказания

1. Повышенная чувствительность к лизиноприлу и другим компонентам препарата
2. Ангионевротический отек в анамнезе, в том числе связанный с применением ингибиторов АПФ, идиопатический ангионевротический отек, наследственный отек Квинке
3. Одновременное применение препарата Даприл® с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела)
4. Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека
5. Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией
6. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)
7. Беременность и период грудного вскармливания

С осторожностью

Аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, митральный стеноз, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, состояние после трансплантации почки, почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), первичный гиперальдостеронизм, артериальная гипотензия, угнетение костномозгового кроветворения, иммуносупрессивная терапия, одновременное применение аллопуринола или прокаиномида, или комбинация указанных осложняющих факторов (риск развития нейтропении и агранулоцитоза), гипонатриемия (повышенный риск развития артериальной гипотензии у пациентов, находящихся на малосолевой или бессолевой диете), гиповолемические состояния (в том числе диарея, рвота), системные заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка, склеродермия), сахарный диабет. Подагра, гиперурикемия, гиперкалиемия, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания (в том числе недостаточность мозгового кровообращения), хроническая сердечная недостаточность, гемодиализ с использованием высокопроточных диализных мембран с высокой проницаемостью (AN69®), пожилой

возраст (старше 65 лет), одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли, одновременное применение с препаратами лития, отягощенный аллергологический анамнез, одновременное проведение десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых, одновременное проведение процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата, применение во время больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии, применение у пациентов негроидной расы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение лизиноприла при беременности противопоказано. При установлении беременности прием препарата нужно прекратить как можно раньше. Лизиноприл проникает через плацентарный барьер. Прием ингибиторов АПФ во II и III триместре беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (возможны выраженное снижение АД, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, внутриутробная смерть). Эпидемиологические данные о риске тератогенности, связанном с приемом ингибиторов АПФ во время I триместра беременности, не являются убедительными, однако небольшое увеличение риска не может быть исключено. За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии.

Период грудного вскармливания

Во время лечения препаратом Даприл® необходимо отменить грудное вскармливание (нет данных о проникновении лизиноприла в грудное молоко).

Способ применения и дозы

Внутрь, 1 раз в сутки, независимо от времени приема пищи, предпочтительно в одно и то же время.

Эссенциальная гипертензия

Рекомендуемая начальная доза лизиноприла для пациентов, не принимающих гипотензивные средства – 10 мг 1 раз в сутки. При отсутствии терапевтического эффекта дозу повышают каждые 2-3 дня на 5 мг в сутки до средней терапевтической дозы 20-40 мг в сутки. Обычная поддерживающая доза составляет 20 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза лизиноприла – 40 мг 1 раз в сутки (в клинических исследованиях максимальная доза лизиноприла составляет 80 мг в сутки, однако увеличение дозы свыше 40 мг в сутки обычно не ведет к дальнейшему снижению АД). Терапевтический эффект

развивается через 2-4 недели от начала лечения, что следует учитывать при увеличении дозы. При недостаточном терапевтическом эффекте возможно комбинировать лизиноприл с другими гипотензивными средствами.

Если пациент предварительно получал лечение диуретиками. То их прием должен быть прекращен за 2-3 дня до начала применения лизиноприла. Если невозможно, то начальная доза препарата не должна превышать 5 мг в сутки. После приема первой дозы необходимо наблюдение врача в течение нескольких часов. Так как может возникнуть выраженное снижение АД.

Реноваскулярная гипертензия и другие состояния, связанные с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Рекомендуемая начальная доза составляет 2,5–5 мг в сутки, при этом рекомендуется обеспечить тщательное медицинское наблюдение за пациентом, контроль АД, функции почек, концентрации калия в сыворотке крови. Поддерживающая доза должна подбираться в зависимости от динамики АД, а пациент должен находиться под постоянным медицинским наблюдением.

Почечная недостаточность

Поскольку лизиноприл выводится почками. начальная доза лизиноприла зависит от показателей КК: при КК 31-80 мл/мин – 5-10 мг в сутки, при КК 10-30 мл/мин – 2,5-5 мг в сутки, при КК менее 10 /, в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе - 2,5 мг в сутки. Поддерживающая доза зависит от клинического эффекта и подбирается при регулярном мониторинге показателей функции почек, концентрации калия и натрия в сыворотке крови.

Печеночная недостаточность

Рекомендации относительно дозу пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью еще не разработаны, поэтому подбор доз таким пациентам следует осуществлять с осторожностью, и начинать с минимально возможной дозы.

Хроническая сердечная недостаточность

При ХСН начальная доза лизиноприла составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. Первый прием лизиноприла необходимо начинать под пристальным врачебным наблюдением для того, чтобы оценить влияние препарата на АД. В дальнейшем дозу лизиноприла следует постепенно увеличивать на 2,5 мг с интервалом в 3-5 дней до 5-10-20 мг в сутки. Не рекомендуется превышать максимальную суточную дозу лизиноприла 20 мг (в клинических исследованиях максимальная доза лизиноприла у пациентов с ХСН составляла 35 мг 1 раз в сутки).

До начала лечения препаратом Даприл® и далее в ходе лечения следует регулярно контролировать АД, функцию почек, концентрацию калия и натрия в сыворотке крови во избежание развития артериальной гипотензии и связанного с ней нарушения функции почек.

Раннее лечение острого инфаркта миокарда

Стартовая терапия (первые 3 суток острого инфаркта миокарда)

В первые 24 часа после острого инфаркта миокарда назначают 5 мг лизиноприла однократно. Через 24 часа (1 сутки) назначают 5 мг лизиноприла однократно, через 48 часов (двое суток) – 10мг лизиноприла однократно.

Нельзя начинать лечение при систолическом АД менее 100 мм рт. ст. Пациентам с низким систолическим АД (≤ 120 мм рт. ст.) в начале лечения и в течение первых 3-х суток после острого инфаркта миокарда назначают меньшую дозу лизиноприла – 2,5 мг 1 раз в сутки.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая доза лизиноприла составляет 10 мг 1 раз в сутки. Курс лечения – не менее 6 недель. В дальнейшем следует оценить целесообразность продолжения терапии. Пациентам с симптомами сердечной недостаточности рекомендуется продолжать прием лизиноприла.

В случае развития артериальной гипотензии (систолическое АД ≤ 100 мм рт. ст.) суточную дозу лизиноприла снижают до 5 мг, при необходимости – до 2,5мг. В случае длительного выраженного снижения АД (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. в течение более 1 часа) применение лизиноприла необходимо прекратить.

Диабетическая нефропатия

Начальная доза лизиноприла составляет 10 мг в сутки, которую при необходимости повышают до 20 мг в сутки до достижения целевых значений диастолического артериального давления (диастолическое АД ниже 75 мм рт. ст. в положении «сидя» у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и ниже 90 мм рт. ст. в положении «сидя» у пациентов с сахарным диабетом 2 типа).

При нарушении функции почек (КК менее 80 мл/мин) начальная доза определяется в зависимости от клиренса креатинина (см. выше).

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста препарат следует применять с осторожностью.

Побочное действие

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, <

1/10), нечасто (≥ 1/1 000 , < 1/100), редко (≥ 1/10 000, < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000, включая отдельные случаи), частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту не представляется возможным). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения. В пределах каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: *очень редко* – угнетение костномозгового кроветворения, агранулоцитоз, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, анемия, лимфаденопатия.

Нарушения со стороны иммунной системы: *очень редко* – аутоиммунные нарушения; *частота неизвестна* – анафилактическая/анафилактоидная реакция.

Нарушения со стороны эндокринной системы: *редко* – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: *очень редко* – гипогликемия.

Нарушения психики: *нечасто* – изменения настроения, нарушения сна, галлюцинации; *редко – психические расстройства; частота неизвестна-* депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: *часто* – головокружение, головная боль; *нечасто* – вертиго, парестезия, дисгевзия; *редко* – спутанность сознания, сонливость, мышечные судороги, боль в спине, паросмия (нарушения обоняния); *частота неизвестна* – обморок.

Нарушения со стороны сердца: *нечасто* - инфаркт миокарда (вследствие выраженного снижения АД у групп пациентов повышенного риска), тахикардия, учащенное сердцебиение.

Нарушения со стороны сосудов: часто – выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия и связанные с ней симптомы; *нечасто* – острое нарушение мозгового кровообращения (вследствие выраженного снижения АД у групп пациентов повышенного риска), синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: *часто* – кашель; *нечасто* – боль в груди, ринит; *очень редко* – бронхоспазм, аллергический альвеолит\эозинофильная пневмония, синусит.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: *часто* – диарея, рвота; *нечасто* – боль в животе, тошнота, нарушение пищеварения; *редко* - сухость во рту; очень редко – пакреатит, анорексия, интестициальный ангионевротический отек.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: *очень редко* – печеночная недостаточность, гепатит печеночно-клеточный или холестатический, желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: *нечасто* – кожная сыпь, кожный зуд; *редко* – псориаз, крапивница, алопеция, повышенная чувствительность/ангионевротический отек лица, рук и ног, губ, языка, голосовой щели и/или гортани; *очень редко* – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, вульгарная пузырчатка, гипергидроз, псевдолимфома кожи*.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: *редко* – боль в конечностях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – нарушение функции почек; *редко* – острая почечная недостаточность, уремия; *очень редко* – олигурия/анурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: *нечасто* – импотенция; *редко* – гинекомастия, сексуальная дисфункция.

Общие расстройства и нарушение в месте введения: *нечасто* – повышенная утомляемость, астения.

Лабораторные и инструментальные данные: *нечасто* – повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия, повышение активности «печеночных» ферментов; *редко* – снижение гемоглобинов и гематокрита, гипербилирубинемия, гипонатриемия.

*Сообщалось о симптомокомплексе, который может включать один или несколько из следующих симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительная реакция на антинуклеарные антитела (АНА), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, кожная сыпь, фотосенсибилизация или другие изменения со стороны кожи.

Важно сообщать о развитии нежелательных реакций с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения пользы и риска лекарственного препарата. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу. Медицинские работники сообщают о нежелательных реакциях на лекарственный препарат через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

Передозировка

Симптомы

Данные о передозировке у человека ограничены. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АПФ, могут включать в себя артериальную гипотензию, циркуляторный шок, нарушение электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, учащенное сердцебиение, брадикардию, головокружение, тревогу и кашель.

Лечение

Промывание желудка, прием активированного угля, придание пациенту горизонтального положения с приподнятыми ногами, восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК) - внутривенное введение плазмозамещающих растворов, симптоматическая терапия, контроль функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем. ОЦК, контроль показателей мочевины, креатинина и электролитов в сыворотке крови, а также диуреза.

При развитии брадикардии, устойчивой к медикаментозной терапии, показана постановка электрокардиостимулятора. Лизиноприл может быть удален из организма посредством гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

У пациентов с атеросклеротическим заболеванием, сердечной или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС.

Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и регулярным контролем АД.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли, и другие лекарственные препараты, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови

Одновременное применение лизиноприла с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон) или лекарственных средств, способных увеличивать содержание калия в сыворотке крови, включая АРА II, гепарин, такролимус, циклоспорин; препараты, содержащие ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметаксозол), особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному увеличению содержания калия в сыворотке крови. Поэтому комбинация лизиноприла с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется. Если показано

одновременное применение, их следует применять с осторожностью и при частом контроле уровня калия в сыворотке крови.

У пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции почек одновременный прием иггибиторов АПФ с сульфаметаксозолом/триметопримом сопровождался тяжелой гиперкалиемией, которая, как считается, была вызвана триметопримом, поэтому лизиноприл следует применять с осторожностью с препаратами, содержащими триметоприм, регулярно контролируя содержание калия в плазме крови.

Калийнесберегающие диуретики

При одновременном применении лизиноприла с калийнесберегающими дийретиками гипокалиемия, вызванная их применением, может быть уменьшена.

Другие гипотензивные лекарственные средства

При одновременном применении с вазодилататорами, бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, диуретиками и другими гипотензивными средствами усиливается выраженность антигипертензивного действия лизиноприла.

Препараты лития

Сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и токсичности при одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ. Применение лизиноприла с литием не рекомендуется; в случае необходимости применения данной комбинации следует регулярно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в высокой дозе (≥3 г/сут)

При одновременном применении ингибиторов АПФ с нестероидными противовоспалительными препаратами (ацетилсалициловой кислотой в противовоспалительных режимах дозирования, ингибиторами ЦОГ-2 и неселективными НПВП) может наблюдаться ослабление антигипертензивного эффекта. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может привести к повышенному риску ухудшения функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность, и повышению концентрации калия в сыворотке крови, особенно у пациентов нарушенной функцией почек. Эти эффекты обычно обратимы. Комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно у пожилых людей. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости. Следует тщательно контролировать функцию почек после начала сопутствующей терапии и периодически в процессе лечения.

Не противопоказано применение лизиноприла в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в качестве антиагрегантного средства.

Гипогликемические лекарственные средства

Одновременный прием ингибиторов АПФ и противодиабетических лекарственных средств (инсулины, пероральные гипогликемические средства) может приводить к развитию гипогликемии. Наибольший риск развития наблюдается в течение первых недель совместного применения, а также у пациентов с нарушением функции почек.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/средства для общей анестезии/наркотические средства

Одновременное применение некоторых обезболивающих лекарственных средств, трициклических антидепрессантов, нейролептиков, барбитуратов, миорелаксантов с ингибиторами АПФ может привести к снижению АД.

Симпатомиметики (альфа- и бета-адреномиметики)

Симпатомиметики, такие, как адреналин, изопротеренол, добутамин, допамин, могут снижать антигипертензивные эффекты ингибиторов АПФ.

Баклофен

Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать АД, и, в случае необходимости корректировать дозу антигипертензивных препаратов.

Этанол

При одновременном применении усиливается антигипертензивное действие лизиноприла.

Эстрогены

Эстрогены ослабляют антигипертензивный эффект лизиноприла вследствие задержки жидкости.

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики, иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды (при системном применении)

Совместное применение ингибиторов АПФ с аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками увеличивает риск развития нейтропении/агранулоцитоза.

Препараты золота

Сообщалось о нитритоидных реакциях (симптомах расширения сосудов, включая приливы крови, тошноту, головокружение и гипотензию, которые могут быть очень тяжелыми) после внутривенного введения препаратов золота (например, ауротиомалата натрия) чаще всего у пациентов, получающих лечение ингибиторами АПФ.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Совместное применение лизиноприла с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина может приводить к выраженной гипонатриемии.

Лекарственные средства, повышающие риск развития ангионевротического отека

*Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin) - мишень рапамицина в клетках млекопитающих (*например, *темсиролимус, сиролимус, эверолимус)*

При одновременном применении с ингибиторами АПФ увеличивается частота развития ангионевротического отека.

Ингибиторы дипептидилпептидазы IV (ДПП- IV) (глиптины), например, ситаглиптин, саксаглиптин, волдаглиптин, линаглиптин

У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (глиптины), наблюдалось увеличение частоты ангионевротического отека.

Энтрамустин

При одновременном применении с ингибиторами АПФ увеличивается частота развития ангионевротического отека.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП)

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, так как это увеличивает риск развития ангионевротического отека. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил.

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).

Тканевые активаторы плазминогена

В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Фармакокинетические взаимодействия

Антациды и колестирамин снижают всасывание лизиноприла в желудочно-кишечном тракте.

Особые указания

Симптоматическая артериальная гипотензия

Выраженное снижение АД чаще всего возникает при снижении объема циркулирующей крови (ОЦК), например, вследствие приема диуретиков, диеты с ограничением поваренной соли, диализа, диареи или рвоты. У пациентов с ХСН и при наличии почечной недостаточности или без нее возможно выраженное снижение АД. Оно чаще выявляется у пациентов с тяжелой стадией ХСН как следствие применения больших доз диуретиков, гипонатриемии или нарушенной функции почек. У таких пациентов лечение следует начать под строгим медицинским наблюдением 9 осторожностью проводить подбор дозы

препарата и диуретиков). Те же рекомендации относятся и к пациентам и ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или инсульту. Транзиторная антериальная гипотензия не является противопоказанием для приема следующей дозы препарата. До начала лечения, по возможности, следует восполнить объем циркулирующей крови и/или концентрацию натрия в сыворотке крови, проводить тщательный мониторинг состояния пациентов, находящихся в группе повышенного риска развития симптоматической гипотензии в начале лечения и при коррекции дозы. В случае развития артериальной гипотензии пациента следует положить на спину и. при необходимости, провести внутреннюю инфузию физиологического раствора.

Транзиторная гипотензивная реакция не является противопоказанием к последующему применению препарата Даприл®, который обычно можно применять сразу вслед за повышением АД после увеличения ОЦК.

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда

Лечение препаратом Даприл® противопоказано в случае кардиогенного шока и при остром инфаркте миокарда, если назначение вазодилататора может существенно ухудшить показатели гемодинамики, например, когда систолическое АД не превышает 100 мм рт. ст. При остром инфаркте миокарда лечение лизиноприлом не следует начинать у пациентов с признаками почечной дисфункции. Которые определялись как концентрация креатинина в сыворотке крови, превышающая 177 мкмоль/л, и/или протеинурия, превышающая 500 мг/24 час. В случае развития нарушения функции почек во время терапии лизиноприлом (концентрация креатинина в сыворотке крови, превышающая 265 мкмоль/л или в два раза превышающая соответствующее значение до начала лечения) врач должен рассмотреть целесообразность лизиноприла.

Стеноз аортального и митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и в случае других ингибиторов АПФ, лизиноприл следует назначать с осторожностью пациентам со стенозом митрального клапана и обструкцией выносящего тракта левого желудочка, такой, как аортальный стеноз0 или гипертрофическая кардиомиопатия.

Почечная недостаточность

В случае почечной недостаточности (КК < 80 мл\мин) начальную дозу лизиноприла следует подбирать в зависимости от КК у пациента, а затем в зависимости от реакции пациента на лечение. Рутинный контроль концентрации калия и креатинина в сыворотке крови является частью стандартной медицинской практики лечения таких пациентов.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки, которые получали ингибиторы АПФ, наблюдалось

увеличение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, как правило, обратимое при прекращении лечения. Это особенно вероятно у пациентов с почечной недостаточностью. В случае сопутствующей вазоренальной артериальной гипертензии существует повышенный риск развития тяжелой артериальной гипертензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение следует начинать под тщательным медицинским наблюдением с низких доз и осторожно титровать дозу. Поскольку лечение диуретиками может способствовать развитию указанных выше состояний, диуретик следует отменить, при этом функцию почек следует контролировать в течение первых недель терапии лизиноприлом.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без выраженной предшествующей вазоренальной гипертензией отмечалось увеличение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно незначительное и транзиторное, особенно в тех случаях, когда лизиноприл применялся одновременно с диуретиком. Это особенно вероятно у пациентов с предшествующей почечной недостаточностью. Может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика и/или лизиноприла.

Повышенная чувствительность, ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани отмечался редко у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, включая препарат Даприл®. Ангионевротический отек может возникнуть в любой момент во время лечения. В таких случаях следует немедленно отменить препарат Даприл®, назначить соответствующее лечение и обеспечить медицинское наблюдение до полной регрессии симптомов. Даже в случае отека языка, не сопровождающегося дыхательной недостаточностью, пациентам может потребоваться длительное наблюдение, поскольку лечения антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточно. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовых складок или гортани может привести к обструкции дыхательных путей. При появлении таких симптомов требуется неотложная терапия: введение эпинефрина (0,3-0,5 мл раствора эпинефрина (адреналина) 1:1000 подкожно, введение глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов) и/или обеспечение свободной проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

В очень редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивался ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечалась боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-

эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибитора АПФ. Поэтому у пациентов с болями в животе, получавших ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

Пациенты, у которых ранее отмечался ангионевротический отек. Не связанный с лечением АПФ, могут быть подвержены большему риску развития ангионевротического отека при применении ингибитора АПФ (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибитора АПФ вызывают ангионевротический отек у пациентов негроидной расы чаще, чем у пациентов другой расовой принадлежности.

*Одновременное применение ингибиторов mTOR (mammalian Target of Rapamycin) - мишень рапамицина в клетках млекопитающих (*например, *темсиролимус, сиролимус, эверолимус)*

У пациентов, получающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус), может быть повышен риск развития ангионевротического отека (например, отек слизистой дыхательных путей или языка, с дыхательной недостаточностью или без).

Анафилактоидные реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе

Сообщалось об анафилактоидных реакциях у пациентов, находящихся на диализе и использованием высокопроточных мембран с высокой проницаемостью (например, AN69®) и одновременно получавших ингибитор АПФ. У таких пациентов следует рассматривать целесообразность применения другого типа диализной мембраны или гипотензивного препарат другого класса.

Анафилактоидные реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях у пациентов, получавших ингибиторы АПФ во время афереза ЛПНП с декстрана сульфатом, возникали жизнеугрожающие анафилактоидные реакции. Такие реакции можно предотвратить путем временной отмены ингибитора АПФ перед каждой процедурой афереза.

Десенсибилизация

Иногда у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, при десенсибилизации ядом перепончатокрылых (например, ос или пчел) развивались анафилактические реакции. Таких жизнеугрожающих ситуаций избежать при своевременной отмене ингибитора АПФ.

Трансплантация почки

Нет опыта применения лизиноприла у пациентов после трансплантации почки. Лечение лизиноприлом пациентов после трансплантации почки не рекомендуется.

Печеночная недостаточность

В очень редких случаях прием ингибиторов АПФ сопровождался синдромом, который начинался с холестатической желтухи, прогрессировал до фульминантного некроза печени и (иногда) приводил к летальному исходу. Механизм развития этого синдрома неясен. Пациентам, лизиноприл, у которых развивается желтуха или значительно повышается активность «печеночных» ферментов, следует прекратить прием лизиноприла и находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз

Сообщалось о р/агранулоцитозе, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получавших ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек без других отягощающих факторов нейтропения развивалась редко. Нейтропения и агранулоцитоз являются обратимыми и исчезают после отмены ингибиторов АПФ.

Лизиноприл следует назначать с собой осторожностью пациентам с системными заболеваниями соединительной ткани, при лечении иммунодепрессантами, при лечении аллопуринолом или прокаинамидом или при сочетании этих отягчающих факторов, особенно при наличии предшествующего нарушения функции почек. У некоторых из этих пациентов развились серьезные инфекционные заболевания, которые в нескольких случаях не поддавались антибиотикотерапии. Периодически во время лечения препаратом Даприл® рекомендуется проводить лабораторные исследования (анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы) у таких пациентов. А также предупредить их о необходимости сообщить о появлении первых признаков инфекционного заболевания.

Первичный гиперальдостеронизм

У пациентов, страдающих первичным гиперальдостеронизмом, ингибиторы АПФ неэффективны. Поэтому применение лизиноприла не рекомендуется.

Раса

Ингибиторы АПФ чаще вызывают развитие ангионевротического отека у пациентов негроидной разы по сравнению с пациентами другой расовой принадлежности.

Ингибиторы АПФ менее эффективны в качестве гипотензивного средства у пациентов негроидной расы. Данный эффект возможно связан с преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

У пациентов, которым проводится обширное оперативное вмешательство, или во время общей анестезии препаратами, приводящими к артериальной гипотензии, лизиноприл может блокировать образование ангиотензина II после компенсаторного выброса ренина. Если развивается артериальная гипотензия, вероятно, в результате приведенного выше механизма, можно провести коррекцию увеличением ОЦК.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста применение стандартных доз лизиноприла приводит к более высокой концентрации лизиноприла в плазме крови, поэтому требуется особая осторожность при определении дозы, несмотря на то, что различий в антигипертензивном действии лизиноприла у пожилых и молодых пациентов не выявлено.

Кашель

Во время применения ингибиторов АПФ часто наблюдался кашель. Как правило, кашель непродуктивный. Постоянный и прекращался после отмены ингибитора АПФ. При дифференциальном диагнозе кашля надо учитывать и кашель, вызванный применением ингибиторов АПФ.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, получавших ингибиторы АПФЫ, включая лизиноприл, наблюдалось увеличение концентрации калия в сыворотке крови. Группу риска по развитию гиперкалиемии составляют пациенты с почечной недостаточностью, сахарным диабетом 2 типа или пациенты, принимающие одновременно калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон), калийсодержащие пищевые добавки или калийсодержащие заменители соли, а также те пациенты, которые принимают другие препараты, способные вызывать повышение концентрации калия в сыворотке крови (например, гепарин, комбинация триметоприм/сульфаметоксазол, также известный как ко-тримоксазол). В случае необходимости одновременного применения указанных выше препаратов рекомендуется регулярный контроль концентрации калия в сыворотке крови.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом, принимающим гипогликемические препараты внутрь или получающих инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ следует осуществлять тщательный контроль гликемии.

Препараты лития

Комбинация препаратов лития и лизиноприла, как правило, не рекомендуется.

Этанол

Во время терапии не рекомендуется употребление алкогольных напитков, так как алкоголь усиливает гипотензивное действие препарата.

Двойная блокада РААС антагонистами рецепторов ангиотензина II, ингибиторами АПФ или алискиреном

Доказано, что при одновременном применении АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена повышается риска развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушения

функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). По этой причине не рекомендовано комбинированное применение АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена. Если применение этой терапии необходимо, рекомендуется наблюдение специалиста, тщательный мониторинг функции почек, АД и концентрации электролитов в сыворотке крови.

Противопоказано одновременное применение ингибиторов АПФ с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетоми/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (КФ менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать возможность развития головокружения или усталости. При развитии указанных симптомов не рекомендуется управление транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, 5 мг, 10 мг. 20 мг.

По 10 таблеток в упаковку ячейковую контурную из ПВХ/алюминиевой фольги.

По 3 блистера (таблетки по 5 мг и 10 мг) вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

По 2 блистера (таблетки по 20 мг) вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Срок годности

4 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Медокеми Лтд.

1-10 Константинополеос ул., 3011, Лимассол, Кипр

Производитель

Медокеми Лтд.

1-10 Constaninoupoleos str., P.O. Box 51409, Limassol 3505, Cyprus

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «МедСерв»

127006, г. Москва, Долгоруковская ул., д.35, оф. IV, тел. +7 (499) 973-06-06 pharmacovigilance@medochemie.com

Исполнительный директор
ООО «МедСерв» Сенокосов В.А.

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 3
ФГБУ НЦЭСМП

143274