МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-000941- 200619
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Лизиноприл - КРКА
Lisinopril - KRKA

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Лизиноприл - КРКА

Международное непатентованное наименование: лизиноприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав

на 1 таблетку 10 мг/20 мг

Действующее вещество:

Лизиноприла дигидрат 10,89 мг/21,78 мг, эквивалентно лизиноприлу 10,00 мг/20,00 мг

Вспомогательные вещества:

Маннитол, кальция гидрофосфата дигидрат, крахмал кукурузный прежелатинизированный, кроскармеллоза натрия, краситель 1* (для таблеток 10 мг), краситель 2** (для таблеток 20 мг), магния стеарат

*Краситель 1:

Крахмал кукурузный прежелатинизированный, краситель железа оксид красный (Е172), краситель железа оксид черный (Е172), краситель железа оксид желтый (Е172)

**Краситель 2:

Крахмал кукурузный прежелатинизированный, краситель железа оксид красный (Е172), краситель железа оксид черный (Е172), краситель железа оксид желтый (Е172)

Описание

Таблетки 10 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки светло-розового цвета, окраска неоднородная, с вкраплениями более светлого и более темного цвета, с риской на одной стороне.

Таблетки 20 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки розового цвета, окраска неоднородная, с вкраплениями более светлого и более темного цвета, с риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ингибитор

Код АТХ: C09AA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лизиноприл является ингибитором АПФ, уменьшает образование ангиотензина II (сосудосуживающего фермента) из ангиотензина I. Снижение активности ангиотензина II ведет к прямому уменьшению секреции альдостерона, что может приводить к увеличению содержания калия в плазме крови. Уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез простагландинов.

Лизиноприл снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), артериальное давление (АД), преднагрузку на сердце, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышение толерантности миокарда к нагрузкам у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты объясняются воздействием на тканевую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). При длительном применении регрессирует гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированных участков миокарда.

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

После приема препарата внутрь антигипертензивное действие начинает проявляться приблизительно через 1 час, максимальный эффект наблюдается через 6-7 часов и сохраняется в течение 24 часов. Продолжительность эффекта зависит от величины дозы. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1-2 месяца терапии. При резкой отмене препарата выраженного повышения АД не наблюдается.

Помимо снижения АД лизиноприл уменьшает степень альбуминурии. У пациентов с гипергликемией способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия.

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования изучали применение комбинации ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II). Одно из этих исследований было проведено у пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, или с сахарным диабетом 2 типа с признаками повреждения органов-мишеней. Второе исследование было проведено у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Данные исследования не продемонстрировали значимого положительного влияния на почечные и/или сердечно-сосудистые осложнения и смертность, в то же время наблюдался повышенный риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая сходную фармакодинамику, эти результаты также имеют отношение к другим ингибиторам АПФ и АРА II. Поэтому ингибиторы АПФ и АРА II не должны одновременно применяться у пациентов с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE было проведено для оценки преимущества дополнительного применения алискирена к стандартной терапии ингибиторами АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек и/или сердечно-сосудистым заболеванием. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска развития неблагоприятных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт были в количественном выражении чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо, и о побочных эффектах и серьезных побочных эффектах, представляющих интерес (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушения функции почек), чаще сообщалось в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Фармакокинетика

Всасывание. После приема препарата внутрь около 25 % лизиноприла всасывается из желудочно-кишечного тракта (вариабельность составляет 6-60 %). Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию препарата.

Распределение. Практически не связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови у здоровых добровольцев (90 нг/мл) достигается через 6-7 часов. Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкая.

Метаболизм. Лизиноприл почти не подвергается метаболизму.

Выведение. Выводится почками в неизмененном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 12,6 часов.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

У пациентов с ХСН абсорбция и клиренс лизиноприла снижены, биодоступность составляет 16 %.

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина [КК] 5-30 мл/мин) концентрация лизиноприла в плазме крови в несколько раз превышает концентрацию в плазме крови у здоровых добровольцев, причем отмечается увеличение времени достижения C_{max} в плазме крови и удлинение $T_{1/2}$.

У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) (в т. ч. с циррозом печени) около 30 % лизиноприла всасывается из желудочно-кишечного тракта, а биодоступность повышена на 50 % по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени.

У пациентов пожилого возраста C_{max} и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) в 2 раза больше, чем у пациентов молодого возраста.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами).
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (в составе комбинированной терапии для лечения пациентов, принимающих сердечные гликозиды и/или диуретики).
- Раннее лечение острого инфаркта миокарда (в первые 24 часа у пациентов со стабильными показателями гемодинамики для поддержания этих показателей и профилактики развития дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности).
- Диабетическая нефропатия (снижение степени альбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и нормальным АД и сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к лизиноприлу, другим ингибиторам АПФ или другим компонентам препарата.
- Ангионевротический отек в анамнезе (в т. ч. при применении ингибиторов АПФ), наследственный отек Квинке и/или идиопатический ангионевротический отек.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Одновременное применение 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).

- Одновременное применение с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией.
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.

С осторожностью

Артериальная гипотензия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, реноваскулярная гипертензия, почечная недостаточность, состояние после трансплантации почки, аортальный или митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), ХСН, ишемическая болезнь сердца (ИБС) или цереброваскулярные заболевания, системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), угнетение костномозгового кроветворения, иммуносупрессивная терапия, одновременное применение аллопуринола или прокаинамида, или комбинация указанных осложняющих факторов (риск развития нейтропении и агранулоцитоза), печеночная недостаточность, сахарный диабет, гиперкалиемия, одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли, одновременное применение с препаратами лития, отягощенный аллергологический анамнез или ангионевротический отек в анамнезе, одновременное проведение десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых, одновременное проведение процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстрана сульфата, гемодиализ с использованием высокопроточных мембран (таких как AN69®), состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в том числе при терапии диуретиками, соблюдении диеты с ограничением поваренной соли, диализе, диарее или рвоте), применение во время обширных хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии, применение у пациентов негроидной расы, применение у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Лизиноприл - КРКА во время беременности, у женщин, планирующих беременность, а также у женщин репродуктивного возраста, не применяющих надежные методы контрацепции, противопоказано. При установлении факта беременности прием препарата нужно прекратить как можно раньше. Женщины,

планирующие беременность, не должны применять ингибиторы АПФ (включая лизиноприл). Женщины детородного возраста должны быть осведомлены о потенциальной опасности применения ингибиторов АПФ (включая лизиноприл). Прием ингибиторов АПФ во II и III триместре беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (возможны выраженное снижение АД, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, анурия, обратимые и необратимые нарушения функции почек, внутриутробная смерть).

Были описаны случаи олигогидрамниона, предположительно вследствие нарушения функции почек плода. Это осложнение может приводить к контрактуре конечностей, черепно-лицевой деформации, гипоплазии легких. Помимо этого, применение ингибиторов АПФ в I триместре беременности может увеличивать риск врожденных дефектов.

Необходимо тщательное наблюдение за новорожденными и грудными детьми, матери которых принимали препарат Лизиноприл - КРКА при беременности, с целью своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии.

Лизиноприл проникает через плаценту. Нет данных о проникновении лизиноприла в грудное молоко. При необходимости применения препарата Лизиноприл - КРКА в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь, 1 раз в сутки, независимо от времени приема пищи, лучше в утренние часы.

Для обеспечения указанных ниже режимов дозирования при необходимости применения лизиноприла в дозе 2,5 мг следует назначать препараты лизиноприла в лекарственной форме таблетки 2,5 мг или таблетки 5 мг с риской.

При монотерапии ***артериальной гипертензии*** рекомендованная начальная доза составляет 5-10 мг 1 раз в сутки в зависимости от состояния пациента. При отсутствии эффекта дозу повышают каждые 2 недели на 5 мг до средней терапевтической дозы 20-40 мг/сутки (увеличение дозы свыше 40 мг/сутки обычно не ведет к дальнейшему снижению АД). Обычная поддерживающая доза – 20 мг/сутки. Максимальная суточная доза – 40 мг 1 раз (в клинических исследованиях максимальная доза лизиноприла составляла 80 мг/сутки). Терапевтический эффект развивается обычно через 2-4 недели от начала лечения, что следует учитывать при увеличении дозы. При недостаточном терапевтическом эффекте возможно применение препарата в комбинации с другими гипотензивными препаратами.

Если пациент получает терапию диуретиками, то их прием необходимо прекратить за 2-3 дня до начала применения препарата Лизиноприл - КРКА. Если это невозможно, то начальная доза препарата Лизиноприл - КРКА не должна превышать 5 мг в сутки. В этом случае после приема первой дозы рекомендуется медицинский контроль в течение нескольких часов (максимум действия достигается примерно через 6 часов), так как может возникнуть выраженное снижение АД.

Для обеспечения нижеприведенного режима дозирования, в частности, обеспечения начальных доз применения препарата у некоторых групп пациентов возможно применение таблеток лизиноприла с возможностью дозирования 2,5 мг.

При реноваскулярной гипертензии или других состояниях с повышенной активностью РААС целесообразно назначать более низкую начальную дозу – 2,5-5 мг в сутки, тщательно контролируя состояние пациента (контроль АД, функции почек, содержания калия в плазме крови). Поддерживающая доза препарата Лизиноприл - КРКА подбирается в зависимости от динамики АД, а пациент должен находиться под постоянным медицинским наблюдением.

При почечной недостаточности ввиду того, что лизиноприл выделяется почками, начальная доза препарата Лизиноприл - КРКА должна быть определена в зависимости от КК.

Далее подбор доз следует проводить в зависимости от индивидуальных реакций при регулярном контроле функции почек, содержания калия и натрия в плазме крови.

КК, мл/мин	**Начальная доза, мг/сутки**
30-80	5-10
10-30	2,5-5
менее 10*	2,5

*включая пациентов, находящихся на гемодиализе.

При стойкой артериальной гипертензии показана длительная поддерживающая терапия по 10-15 мг/сутки.

При ХСН начальная суточная доза составляет 2,5 мг 1 раз в сутки с последующим увеличением дозы на 2,5 мг через 1-2 недели до обычной, поддерживающей суточной дозы 5-20 мг. Максимальная суточная доза – 20 мг (в клинических исследованиях максимальная доза лизиноприла составляла 35 мг/сутки).

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) часто наблюдается более выраженное длительное антигипертензивное действие, что связано с уменьшением скорости выведения лизиноприла (рекомендуется начинать лечение с 2,5 мг/сутки).

Раннее лечение острого инфаркта миокарда (в первые 24 часа у пациентов при стабильных показателях гемодинамики (систолическое АД не менее 100 мм рт. ст.) для поддержания этих показателей и профилактики развития дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности) в составе комбинированной терапии

Лечение препаратом Лизиноприл - КРКА может быть начато в течение 24 часов от начала симптомов инфаркта миокарда. Начальная доза лизиноприла в первые сутки – 5 мг, затем – 5 мг через 24 часа от первой дозы, 10 мг – через 48 часов, в дальнейшем – 10 мг 1 раз в сутки. У пациентов с острым инфарктом миокарда курс лечения препаратом должен составлять не менее 6 недель.

В начале лечения или в течение первых 3-х суток после острого инфаркта миокарда у пациентов с исходно низким систолическим АД (120 мм рт. ст. или ниже) надо назначать меньшую дозу – 2,5 мг/сутки. В случае снижения систолического АД ≤ 100 мм рт. ст. суточную дозу в 5 мг можно при необходимости уменьшить или снизить до 2,5 мг. В случае длительного выраженного снижения систолического АД < 90 мм рт. ст. в течение более 1 часа препарат Лизиноприл - КРКА следует отменить.

Диабетическая нефропатия

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа препарат Лизиноприл - КРКА применяется в дозе 10 мг в сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 20 мг в сутки с целью достижения диастолического АД < 75 мм рт. ст. в положении «сидя». Пациентам с сахарным диабетом 2 типа препарат Лизиноприл - КРКА применяют в той же дозе с целью достижения диастолического АД < 90 мм рт. ст. в положении «сидя».

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100-< 1/10), нечасто (≥ 1/1000-< 1/100), редко (≥ 1/10000-< 1/1000), очень редко (< 1/10000), включая отдельные сообщения, частота неизвестна (частоту невозможно определить по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко: снижение гемоглобина, снижение гематокрита;

очень редко: угнетение функции костного мозга, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Нарушения со стороны эндокринной системы:

редко: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ).

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: головокружение, головная боль;

нечасто: эмоциональная лабильность, парестезия, вертиго, нарушение сна, извращение вкуса, галлюцинации;

редко: угнетение сознания, нарушение обоняния;

частота неизвестна: депрессия, синкопе, растерянность, сонливость, судорожные подергивания мышц конечностей и губ.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто: инфаркт миокарда, ощущение сердцебиения, тахикардия;

частота неизвестна: боль в груди, брадикардия, усугубление симптомов сердечной недостаточности, нарушение атриовентрикулярной проводимости.

Нарушения со стороны сосудов:

часто: ортостатическая гипотензия;

нечасто: нарушение мозгового кровообращения (вследствие выраженного снижения АД у пациентов из группы повышенного риска), синдром Рейно;

частота неизвестна: выраженное снижение АД.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто: «сухой» кашель;

нечасто: ринит;

очень редко: синусит, диспноэ, бронхоспазм, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

часто: диарея, рвота;

нечасто: тошнота, диспепсия, боль в области живота;

редко: сухость слизистой оболочки полости рта;

очень редко: панкреатит, интестинальный ангионевротический отек, гепатит, печеночно-клеточная или холестатическая желтуха, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто: кожная сыпь, кожный зуд;

редко: крапивница, алопеция, псориаз, фотосенсибилизация, реакции гиперчувствительности, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, глотки и/или гортани;

очень редко: повышенное потоотделение, пузырчатка (пемфигус), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), экссудативная мультиформная эритема, псевдолимфома кожи.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто: нарушение функции почек;

редко: уремия, острая почечная недостаточность;

очень редко: олигурия, анурия;

частота неизвестна: протеинурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

нечасто: снижение потенции;

редко: гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

нечасто: астения, повышенная утомляемость;

частота неизвестна: анорексия, лихорадка.

Лабораторные и инструментальные данные:

нечасто: повышение концентрации мочевины в плазме крови, КК, повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови, гиперкалиемия;

редко: увеличение концентрации билирубина в плазме крови, гипонатриемия;

очень редко: снижение концентрации глюкозы крови (гипогликемия), повышение титра антинуклеарных антител в плазме крови, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Описан симптомокомплекс, который может включать в себя лихорадку, васкулит, миалгию, артралгию/артрит, повышение титра антинуклеарных антител в плазме крови, увеличение СОЭ, эозинофилию, лейкоцитоз, возможно также развитие кожной сыпи, реакции фоточувствительности или других кожных проявлений.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота для внутривенного введения (натрия ауротиомалат) описан симптомокомплекс, включающий гиперемию лица, тошноту, рвоту и снижение АД.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД вплоть до развития коллапса, нарушение водно-электролитного баланса, сухость слизистой оболочки полости рта, сонливость, задержка мочеиспускания, запор, беспокойство, повышенная раздражительность, почечная недостаточность, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, «сухой» кашель, нарушение водно-электролитного баланса, коллапс, гипервентиляция легких.

Лечение: специфический антидот отсутствует. Если препарат Лизиноприл - КРКА был принят недавно, то необходимо принять меры по удалению препарата из желудочно-

кишечного тракта (провокация рвоты, промывание желудка, применение энтеросорбентов и слабительных средств). При выраженном снижении АД необходимо перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми вверх ногами. Далее показано восполнить ОЦК путем внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида или других плазмозамещающих растворов. При необходимости решить вопрос о применении вазопрессорных средств. В случае развития устойчивой к лечению брадикардии необходима имплантация искусственного водителя ритма. Необходимо контролировать функцию сердечно-сосудистой и дыхательной систем, АД, концентрацию мочевины в плазме крови, КК, водно-электролитный баланс. Гемодиализ эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение ингибиторов АПФ с *другими средствами, действующими на РААС (ингибиторы АПФ, АРА II или алискирен)*, повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушений функции почек (двойная блокада РААС). Рекомендуется регулярное измерение АД, мониторинг функции почек и содержания электролитов в плазме крови у пациентов, принимающих лизиноприл, а также другие средства, оказывающие влияние на РААС. Одновременное применение препарата Лизиноприл - КРКА и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) противопоказано и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»). Одновременное применение препарата Лизиноприл - КРКА и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано и не рекомендуется у других пациентов (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими *сакубитрил* (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих *сакубитрил*. Противопоказано назначение препаратов, содержащих *сакубитрил*, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Обычно содержание калия в плазме крови остается в пределах нормы, при этом у некоторых пациентов, получающих ингибиторы АПФ, может развиться гиперкалиемия. Применение *калийсберегающих диуретиков* (например, *спиронолактона, триамтерена,*

эплеренона или *амилорида*), *калийсодержащих заменителей поваренной соли, других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови,* может привести к значительному увеличению содержания калия в сыворотке крови. Следует также соблюдать осторожность при одновременном назначении препарата Лизиноприл - КРКА с другими препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови, такими как *триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол)*, так как известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид. Поэтому одновременное применение препарата Лизиноприл - КРКА с вышеуказанными препаратами не рекомендуется. Если, тем не менее, одновременное применение показано, следует применять с соблюдением мер предосторожности и регулярным контролем содержания калия в сыворотке крови.

Одновременное применение лизиноприла с *бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, диуретиками, вазодилататорами, трициклическими антидепрессантами, нейролептиками, средствами для общей анестезии, наркотическими средствами и другими гипотензивными средствами* усиливает выраженность антигипертензивного действия.

Альфа- и бета-адреномиметики (симпатомиметики), такие как *эпинефрин (адреналин), изопротеренол, добутамин, допамин,* могут снижать антигипертензивный эффект лизиноприла.

Баклофен усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать АД и, в случае необходимости, корректировать дозу гипотензивных препаратов.

Лизиноприл замедляет выведение *препаратов лития* и, следовательно, повышает их токсичность, что может увеличивать риск развития побочных эффектов. Одновременное применение лизиноприла с препаратами лития не рекомендуется. При одновременном применении этих лекарственных препаратов необходимо регулярно контролировать содержание лития в плазме крови. Одновременное применение тиазидных диуретиков может способствовать еще большему повышению токсичности лития.

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

При одновременном применении с *инсулином и гипогликемическими средствами для приема внутрь* повышается риск развития гипогликемии. Такой эффект чаще всего наблюдается в первые недели одновременного применения препарата Лизиноприл - КРКА с гипогликемическими средствами, а также у пациентов с нарушениями функции почек.

При одновременном применении с *нестероидными противовоспалительными*

препаратами (НПВП), включая высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки), ингибиторами циклооксигеназы (ЦОГ)-2, эстрогенами, симпатомиметиками снижается антигипертензивное действие лизиноприла.

Одновременное применение НПВП и ингибиторов АПФ может приводить к нарушению функции почек вплоть до острой почечной недостаточности, способствовать увеличению содержания калия в плазме крови, в особенности у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек. Этот эффект обычно обратим. Необходимо соблюдать осторожность, в особенности у пациентов пожилого возраста, обеспечивать периодический контроль функции почек. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости.

Этанол усиливает действие лизиноприла.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и *препаратов золота для внутривенного введения (натрия ауротиомалат)* описан симптомокомплекс, включающий гиперемию лица, тошноту, рвоту и снижение АД.

Одновременное применение с *селективными ингибиторами обратного захвата серотонина* может приводить к выраженной гипонатриемии.

Одновременное применение с *аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками, иммунодепрессантами, глюкокортикостероидами (при системном применении)* увеличивает риск развития нейтропении/агранулоцитоза.

Одновременное применение с *тканевыми активаторами плазминогена* может увеличить риск развития ангионевротического отека.

Не противопоказано применение лизиноприла в комбинации с *ацетилсалициловой кислотой в качестве антиагрегантного средства, тромболитиками, бета-адреноблокаторами и/или нитратами.*

Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin – мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, темсиролимус, эверолимус, сиролимус: у пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR, наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-IV (ДПП-IV) (глиптины), например, ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин: у пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы ДПП-IV, наблюдалось увеличение риска развития ангионевротического отека.

Эстрамустин: при одновременном применении повышен риск развития побочных эффектов, таких как ангионевротический отек (отек Квинке).

Рацекадотрил: известно, что при применении ингибиторов АПФ повышен риск развития ангионевротического отека. Этот риск может быть повышен при одновременном применении с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (энкефалиназы) (рацекадотрил – препарат, применяемый для лечения острой диареи).

Барбитураты могут усиливать антигипертензивный эффект гипотензивных препаратов.

Циклоспорин: при одновременном применении ингибиторов АПФ с циклоспорином возможно развитие гиперкалиемии. Рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Гепарин: возможное повышение содержания калия в сыворотке крови. Рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Особые указания

Симптоматическая артериальная гипотензия

Чаще всего выраженное снижение АД возникает при снижении ОЦК, вызванного терапией диуретиками, уменьшением поваренной соли в пище, диализом, диареей или рвотой, а также у пациентов, страдающих тяжелой ренин-зависимой артериальной гипертензией. У пациентов с ХСН с одновременной почечной недостаточностью или без нее возможно выраженное снижение АД. Чаще всего такие симптомы наблюдаются у пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени вследствие применения больших доз «петлевых» диуретиков, гипонатриемии и нарушения функции почек. Пациентам с ИБС, цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или к инсульту, препарат Лизиноприл - КРКА можно назначать только под строгим контролем врача. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для приема следующей дозы препарата.

При применении препарата Лизиноприл - КРКА у некоторых пациентов с ХСН с нормальным или пониженным АД может отмечаться снижение АД, что обычно не является причиной для прекращения лечения.

До начала лечения препаратом по возможности следует нормализовать содержание натрия в плазме крови и/или восполнить ОЦК, далее тщательно контролировать состояние пациента в начале терапии препаратом Лизиноприл - КРКА.

Двойная блокада РААС

Доказано, что одновременное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Одновременное применение препарата Лизиноприл - КРКА с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с

сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») и не рекомендуется у других пациентов.

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда

При остром инфаркте миокарда применение лизиноприла противопоказано при кардиогенном шоке и выраженной артериальной гипотензии (систолическое АД менее 100 мм рт. ст.), так как у таких пациентов применение вазодилататора может существенно ухудшить показатели гемодинамики. У пациентов с низким систолическим АД (> 100 мм рт. ст. и < 120 мм рт. ст.) в течение первых 3-х суток после острого инфаркта миокарда следует применять низкие дозы лизиноприла (2,5 мг 1 раз в сутки). В случае развития артериальной гипотензии (систолическое АД < 100 мм рт. ст.) поддерживающую дозу лизиноприла временно снижают до 5 мг в сутки, при необходимости – до 2,5 мг в сутки. В случае длительного выраженного снижения АД (систолическое АД < 90 мм рт. ст. в течение более 1 часа) применение лизиноприла следует прекратить.

Аортальный и митральный стеноз/ГОКМП

Как и в случае с другими ингибиторами АПФ, препарат Лизиноприл - КРКА следует применять с осторожностью у пациентов со стенозом митрального клапана и обструкцией выходного тракта левого желудочка (при аортальном стенозе или ГОКМП).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (КК менее 80 мл/мин) начальная доза препарата Лизиноприл - КРКА должна быть подобрана в соответствии с КК (см. раздел «Способ применения и дозы»). У таких пациентов следует проводить регулярный контроль содержания калия и концентрации креатинина в плазме крови.

У пациентов с ХСН артериальная гипотензия, возникшая вследствие применения ингибиторов АПФ, в частности, препарата Лизиноприл - КРКА, может привести к нарушению функции почек. У таких пациентов отмечались случаи острой почечной недостаточности, обычно обратимой.

При стенозе почечных артерий (в особенности при двустороннем стенозе или при наличии стеноза артерии единственной почки), а также при недостаточности кровообращения вследствие снижения сывороточного содержания натрия и/или жидкости

применение препарата Лизиноприл - КРКА может привести к увеличению концентраций креатинина и мочевины в плазме крови, нарушению функции почек, острой почечной недостаточности, которая обычно регрессирует после отмены препарата.

При остром инфаркте миокарда терапию препаратом Лизиноприл - КРКА не следует начинать у пациентов с признаками нарушения функции почек, т. е. при концентрации креатинина в плазме крови 177 мкмоль/л и/или протеинурии более 500 мг/сутки. Если функция почек нарушается на фоне применения препарата Лизиноприл - КРКА (концентрация креатинина в плазме крови превышает 265 мкмоль/л или удваивается ее значение до начала лечения), необходимо решить вопрос об отмене препарата Лизиноприл - КРКА.

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, так как они ингибируют высвобождение альдостерона. Этот эффект обычно незначительный у пациентов с нормальной функцией почек. Однако у пациентов с нарушением функции почек и/или у пациентов, одновременно принимающих препараты, содержащие калий (включая калийсодержащие заменители поваренной соли), калийсберегающие диуретики, триметоприм или ко-тримоксазол, также известный как триметоприм + сульфаметоксазол, и в особенности антагонисты альдостерона или АРА II, возможно развитие гиперкалиемии. К группе риска развития гиперкалиемии также относятся пациенты пожилого возраста (старше 70 лет), пациенты с декомпенсированным сахарным диабетом или пациенты в состоянии обезвоживания, пациенты с острой сердечной недостаточностью, метаболическим ацидозом. Гиперкалиемия может привести к серьезным нарушениям сердечного ритма, иногда с летальным исходом. Калийсберегающие диуретики и АРА II следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, и регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови и функцию почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Нарушения функции печени

Ингибиторы АПФ могут приводить к развитию холестатической желтухи с прогрессированием вплоть до фульминантного некроза печени и (в редких случаях) летального исхода, поэтому необходимо прекратить прием препарата при повышении активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови и появлении симптомов холестаза.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

При применении ингибиторов АПФ, в том числе лизиноприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека конечностей, лица, губ, языка, глотки

и/или гортани. При появлении этих симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, пациент должен находиться под контролем врача до тех пор, пока признаки не исчезнут полностью. Если ангионевротический отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, или для лечения его симптомов могут применяться антигистаминные препараты. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком языка, гортани и глотки, может привести к обструкции дыхательных путей и к летальному исходу (особенно у пациентов с хирургическим вмешательством на дыхательных путях в анамнезе). При появлении таких симптомов следует немедленно ввести подкожно эпинефрин (адреналин) в разведении 1:1000 (0,3 мл или 0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного исчезновения симптомов.

Даже в тех случаях, когда отек затрагивает только язык без нарушения дыхания, может понадобиться длительное наблюдение за пациентом, поскольку применение антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов может быть недостаточно.

У пациентов, у которых в анамнезе отмечался отек Квинке, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при применении препаратов этой фармакотерапевтической группы.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается интестинальный ангионевротический отек. При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и нормальном содержании С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы исчезают после прекращения применения ингибиторов АПФ. У пациентов с болью в области живота, принимающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать возможность развития интестинального ангионевротического отека.

При одновременном применении ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, темсиролимус, эверолимус, сиролимус) или ингибиторами ДПП-IV (глиптины) наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека (например, отек верхних дыхательных путей или языка с нарушением функции дыхания или без).

Анафилактоидные реакции

У пациентов при применении ингибиторов АПФ и *проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®)* были отмечены

анафилактоидные реакции. Поэтому желательно использовать мембраны другого типа или применять гипотензивный препарат другой фармакотерапевтической группы.

В редких случаях *при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата* у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, могут развиться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предупреждения развития анафилактоидной реакции следует прекратить применение ингибитора АПФ перед каждым сеансом афереза.

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ *во время десенсибилизирующей терапии к яду перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы).* Следует избегать применения ингибиторов АПФ пациентами при проведении десенсибилизирующей терапии к яду перепончатокрылых насекомых. Тем не менее, развития анафилактоидных реакций можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 часа до начала проведения процедуры десенсибилизации.

На фоне лечения ингибиторами АПФ может возникать «сухой» кашель, который исчезает после отмены препаратов этой фармакотерапевтической группы. Если врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, прием препарата Лизиноприл - КРКА может быть продолжен.

Гипогликемические препараты

Одновременное применение ингибиторов АПФ и инсулина или гипогликемических препаратов для приема внутрь может привести к развитию гипогликемии. Наибольший риск развития гипогликемии наблюдается в течение первых двух недель комбинированной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек. У пациентов с сахарным диабетом требуется тщательный контроль гликемического профиля, особенно во время первого месяца терапии ингибиторами АПФ.

Нейтропения/агранулоцитоз

Нейтропения/агранулоцитоз, возникшие у пациентов с нормальной функцией почек, принимающих ингибиторы АПФ, как правило, обратимы. С крайней осторожностью необходимо применять препарат Лизиноприл - КРКА у пациентов с заболеваниями соединительной ткани, получающих иммуносупрессивную терапию, в комбинации с аллопуринолом и прокаинамидом, особенно у пациентов с нарушением функции почек. У таких пациентов вследствие большей вероятности развития выраженной нейтропении и агранулоцитоза повышен риск развития тяжелой инфекции, в некоторых случаях устойчивой к интенсивной терапии антибиотиками. Поэтому необходимо регулярно контролировать клинический анализ крови с подсчетом форменных элементов, а также

дать рекомендации пациенту, что при первых клинических признаках инфекции необходимо сразу обратиться к врачу.

Этнические особенности

Препарат Лизиноприл - КРКА и другие ингибиторы АПФ менее эффективны у пациентов негроидной расы вследствие превалирования пациентов с артериальной гипертензией с низкой активностью ренина. У пациентов негроидной расы ангионевротический отек при применении препарата Лизиноприл - КРКА встречается чаще, чем у пациентов других рас.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

При обширных хирургических вмешательствах, а также при применении других средств, вызывающих снижение АД, лизиноприл, блокируя образование ангиотензина II, может вызывать выраженное непрогнозируемое снижение АД.

Рекомендуется прекратить прием ингибиторов АПФ, в том числе лизиноприла, за 12 часов до хирургического вмешательства, предупредив врача-анестезиолога о применении ингибиторов АПФ.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста перед началом приема препарата Лизиноприл - КРКА следует оценить функцию почек и содержание калия в плазме крови. Начальную дозу препарата Лизиноприл - КРКА подбирают в зависимости от степени снижения АД, особенно при уменьшении ОЦК и утяжелении течения ХСН (IV функциональный класс по классификации NYHA). Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения препаратом Лизиноприл - КРКА может возникать головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, поэтому следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, 10 мг, 20 мг.

По 10 таблеток или 14 таблеток в блистер из комбинированного материала ПВХ – фольги алюминиевой.

По 2, 3, 6 блистеров (блистер по 10 таблеток) или по 1, 2, 4 блистера (блистер по 14 таблеток) помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

КРКА-ФАРМА д.о.о., Радничка цеста 48, 10000 Загреб, Республика Хорватия

Производитель

АО «КРКА, д.д., Ново место», Новомешка цеста 22, 8310 Шентьерней, Словения

Фасовщик (Первичная упаковка)

АО «КРКА, д.д., Ново место», Новомешка цеста 22, 8310 Шентьерней, Словения

Упаковщик (Вторичная (потребительская) упаковка)

АО «КРКА, д.д., Ново место», Новомешка цеста 22, 8310 Шентьерней, Словения

Выпускающий контроль качества

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы Тамкович Т. В.