ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ЛИСТРИЛ®

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: ЛИСТРИЛ®
Международное непатентованное название (МНН): Лизиноприл
Лекарственная форма: таблетки
Состав
Таблетки 5 мг: *Активное вещество:* лизиноприла дигидрат (5,444 мг) в пересчете на лизиноприл (безводный) 5 мг; *Вспомогательные вещества:* маннитол, натрия дигидрофосфат (безводный), крахмал, магния стеарат;
Таблетки 10 мг: *Активное вещество:* лизиноприла дигидрат (10,900 мг) в пересчете на лизиноприл (безводный)10 мг; *Вспомогательные вещества:* маннитол, натрия дигидрофосфат (безводный), крахмал, магния стеарат, тальк.

Описание
Таблетки 5 мг: Круглые плоские таблетки белого цвета с риской на одной стороне и фаской.
Таблетки 10 мг: Круглые плоские таблетки белого цвета с фаской, с маркировкой "10", нанесенной методом тиснения, на одной стороне и крестообразной риской на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензинпревращающего фермента ингибитор (АПФ)

Код АТХ C09 AA 03

Фармакологическое действие
Фармакодинамика
Ингибитор АПФ, уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I. Снижение содержания ангиотензина II ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона. Уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез простагландинов. Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), артериальное давление (АД), преднагрузку, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышение толерантности миокарда к нагрузкам у больных с хронической сердечной недостаточностью. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты объясняются воздействием на тканевые ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.
Ингибиторы АПФ удлиняют продолжительность жизни у больных хронической сердечной недостаточностью, замедляют прогрессирование дисфункции левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда без клинических проявлений сердечной недостаточности.
Антигипертензивный эффект начинается приблизительно через 6 часов и сохраняется в течение 24 часов. Продолжительность эффекта зависит также от величины дозы. Начало действия – через 1 ч. Максимальный эффект определяется через 6-7 часов. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1-2 месяца. При резкой отмене препарата не наблюдали выраженного повышения АД.
Помимо снижения АД лизиноприл уменьшает альбуминурию. 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 %. Биодоступность составляет 25 %. Прием пищи не влияет на абсорбцию лизиноприла.

Распределение. Почти не связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация в плазме крови 90 нг/мл достигается через 7 ч. Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкая.

Метаболизм. Лизиноприл не биотрансформируется в организме.

Выведение. Выводится почками в неизменном виде. Период полувыведения составляет 12 ч.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью абсорбция и клиренс лизиноприла снижены, биодоступность составляет 16 %.

У пациентов с почечной недостаточностью концентрация лизиноприла в несколько раз превышает концентрацию в плазме крови у здоровых добровольцев, причем отмечается увеличение времени достижения максимальной концентрации в плазме крови и увеличение периода полувыведения.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами).

Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии для лечения пациентов, принимающих сердечные гликозиды и/или диуретики).

Раннее лечение острого инфаркта миокарда в составе комбинированной терапии (в первые 24 ч со стабильными показателями гемодинамики для поддержания этих показателей и профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ.

Ангионевротический отек в анамнезе, в т. ч. на фоне применения ингибиторов АПФ.

Наследственный отек Квинке или идиопатический ангионевротический отек.

Беременность и период лактации.

Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью:

Выраженные нарушения функции почек, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией, состояние после трансплантации почки, азотемия, гиперкалиемия, стеноз устья аорты, гипертрофическая обструктивная кардимиопатия, первичный гиперальдостеронизм, артериальная гипотензия, цереброваскулярные заболевания (в том числе недостаточность мозгового кровообращения), ишемическая болезнь сердца, коронарная недостаточность, аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (в том числе склеродермия, системная красная волчанка); угнетение костномозгового кроветворения; диета с ограничением поваренной соли; гиповолемические состояния (в т. ч. в результате диареи, рвоты); пожилой возраст, гемодиализ с использованием высокопроточных диализных мембран с высокой проницаемостью (AN69®).

Применение при беременности и в период лактации

Применение препарата Листрил® во время беременности противопоказано.

При установлении беременности прием препарата Листрил® нужно прекратить как можно раньше. 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). Данных о негативных влияниях препарата на плод в случае применения во время I триместра нет. За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии.
Лизиноприл проникает через плаценту. Нет данных о выделении лизиноприла в грудное молоко. Если прием препарата Листрил® необходим в период лактации, то грудное вскармливание необходимо отменить.

Способ применения и дозы
Внутрь, 1 раз в сутки утром, независимо от приема пищи, предпочтительно в одно и то же время.

При *артериальной гипертензии* больным, не получающим другие гипотензивные средства, применяют по 5 мг (1 таблетка по 5 мг или ½ таблетки по 10 мг) 1 раз в сутки. При отсутствии эффекта дозу повышают каждые 2-3 дня на 5 мг до средней терапевтической дозы 20-40 мг/сут (увеличение дозы свыше 40 мг/сутки обычно не ведет к дальнейшему снижению АД). Обычная суточная поддерживающая доза – 20 мг.

Максимальная суточная доза – 40 мг.

Полный эффект развивается обычно через 2-4 недели от начала лечения, что следует учесть при увеличении дозы. При недостаточном терапевтическом эффекте возможно комбинирование препарата с другими гипотензивными средствами.

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

При *реноваскулярной гипертензии* или других состояниях с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы целесообразно назначать также низкую начальную дозу 5 мг в день (1 таблетка по 5 мг или ½ таблетки по 10 мг) под усиленным врачебным контролем (контроль АД, функции почек, содержания калия в сыворотке крови). Поддерживающую дозу, продолжая строгий врачебный контроль, следует определить в зависимости от динамики АД.

При почечной недостаточности ввиду того, что лизиноприл выводится почками, начальная доза должна быть определена в зависимости от клиренса креатинина. Далее подбор доз следует производить в зависимости от индивидуальных реакций при регулярном контроле функции почек, содержания калия, натрия в сыворотке крови.

Клиренс креатинина мл/мин	Начальная доза мг/день
30-70	5-10
10-30	5

(включая и больных, находящихся на гемодиализе).

При стойкой артериальной гипертензии показана длительная поддерживающая терапия по 1-15 мг/сут.
При хронической сердечной недостаточности: начальная доза – 2,5 мг ((½ таблетки по 5 мг или ¼ таблетки по 10 мг) в сутки, с постепенным повышением через 3-5 дней до 5-10 мг в сутки. Максимальная суточная доза - 20 мг.

Острый инфаркт миокарда (в составе комбинированной терапии): в первые 24 ч - 5 мг, затем 5 мг через сутки, 10 мг через двое суток и затем по 10 мг 1 раз в сутки. Курс лечения - не менее 6 недель.

В случае длительного выраженного снижения АД (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. более 1 ч) лечение препаратом следует прекратить.

Побочное действие

Частота возникновения побочных эффектов характеризуется как часто (≥ 1%), редко (<1 %).

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, диарея, сухой кашель, тошнота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия; редко - боль в груди, тахикардия, брадикардия, усугубление симптомов хронической сердечной недостаточности, нарушение атриовентрикулярной проводимости, инфаркт миокарда.

Со стороны центральной нервной системы: часто – парестезии, лабильность настроения, растерянность, сонливость, судорожные подергивания мышц конечностей и губ, редко – астенический синдром.

Со стороны органов кроветворения: редко - лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, при длительном лечении - анемия (снижение гемоглобина, гематокрита, эритропения).

Со стороны дыхательной системы: редко - одышка, бронхоспазм.

Со стороны пищеварительной системы: редко - сухость слизистой оболочки полости рта, анорексия, диспепсия, изменения вкуса, абдоминальная боль, панкреатит, желтуха (гепатоцеллюлярная или холестатическая), гепатит.

Со стороны кожных покровов: редко - крапивница, кожный зуд, повышенное потоотделение, алопеция, фотосенсибилизация.

Со стороны мочеполовой системы: редко - нарушение функции почек, олигурия, анурия, острая почечная недостаточность, уремия, протеинурия, снижение потенции.

Лабораторные показатели: часто - гиперкалиемия, гипонатриемия; редко - гипербилирубинемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины и креатинина.

Аллергические реакции: редко – ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани, кожные высыпания, кожный зуд, лихорадка, ложноположительные результаты теста на антинуклеарные антитела, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия, лейкоцитоз. В редких случаях – интестинальный ангионевротический отек.

Прочие: редко - артралгия/артрит, васкулит, миалгия.

Передозировка

Симптомы (возникают при приеме однократной дозы 50 мг): выраженное снижение АД, сухость слизистой оболочки полости рта, сонливость, задержка мочеиспускания, запор, беспокойство, повышенная раздражительность.

Лечение: специфический антидот отсутствует. Симптоматическая терапия. Промывание желудка, применение энтеросорбентов и слабительных средств. Показано внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида. В случае устойчивой к лечению брадикардии, необходимо применение искусственного водителя ритма. Необходим контроль АД, показателей водно-электролитного баланса. Гемодиализ эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении препарата с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия, заменителями соли, содержащими калий, циклоспорином, повышается риск развития гиперкалиемии,

особенно при нарушенной функции почек, поэтому их можно совместно применять только при регулярном контроле содержания ионов калия в сыворотке крови и функции почек.

Комбинированное применение лизиноприла с бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), диуретиками, трициклическими антидепрессантами/нейролептиками и другими гипотензивными средствами усиливает выраженность гипотензивного действия.

Лизиноприл замедляет выведение препаратов лития. Поэтому при совместном применении необходимо регулярно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови.

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

При совместном применении с инсулином и гипогликемическими средствами для приема внутрь возможен риск развития гипогликемии.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (в т. ч. селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)), эстрогены, адреномиметики снижают гипотензивный эффект лизиноприла.

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

При совместном применении с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина может приводить к выраженной гипонатриемии.

Совместное применение с аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками может приводить к лейкопении.

Особые указания

Симптоматическая гипотензия

Чаще всего выраженное снижение АД возникает при снижении объема циркулирующей крови (ОЦК), вызванной терапией диуретиками, уменьшением поваренной соли в пище, диализом, диареей или рвотой. У больных хронической сердечной недостаточностью с одновременной почечной недостаточностью или без нее, возможно выраженное снижение АД.

Под строгим контролем врача следует применять препарат Листрил® у больных ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или к инсульту. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для приема следующей дозы препарата.

При применении препарата Листрил®, у некоторых больных с хронической сердечной недостаточностью, но с нормальным или сниженным АД, может отмечаться снижение АД, что обычно не является причиной для прекращения лечения.

До начала лечения препаратом, по возможности, следует нормализовать содержание натрия и/или восполнить ОЦК, тщательно контролировать действие начальной дозы препарата Листрил® на больного.

В случае стеноза почечных артерий (в особенности, при двустороннем стенозе или при наличии стеноза артерии единственной почки), а также при недостаточности кровообращения вследствие недостатка ионов натрия и/или жидкости, применение препарата Листрил® может привести к нарушению функции почек, острой почечной недостаточности, которая обычно оказывается необратимой даже после отмены препарата.

При остром инфаркте миокарда

Показано применение стандартной терапии (тромболитики, ацетилсалициловая кислота, бета-адреноблокаторы). Листрил® возможно применять совместно с внутривенным введением или с применением терапевтических трансдермальных систем нитроглицерина.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия
При обширных хирургических вмешательствах, а также при применении других средств, вызывающих снижение АД, Листрил®, блокируя образование ангиотензина II, может вызывать выраженное непрогнозируемое снижение АД.
У больных пожилого возраста та же самая доза приводит к более высокой концентрации препарата в крови, поэтому требуется особая осторожность при определении дозы.
Поскольку нельзя исключить потенциальный риск возникновения агранулоцитоза, требуется периодический контроль картины крови. При применении препарата в условиях диализа с полиакрил-нитрил-мембранами может возникать анафилактический шок, поэтому рекомендуется либо другой тип мембраны для диализа, либо применение других гипотензивных средств.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами
Нет данных о влиянии препарата Листрил® на способность к управлению транспортными средствами и механизмами, примененного в терапевтических дозах, однако необходимо учитывать, что в начале лечения возможно развитие артериальной гипотензии, которая может влиять на способность к управлению транспортными средствами и работу с потенциально опасными механизмами, а также возможно возникновение головокружения и сонливости, поэтому следует соблюдать осторожность.

Форма выпуска
Таблетки по 5 и 10 мг. 10 таблеток в Ал./Ал. блистер. 3 блистера в вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения
Хранить при температуре не выше 30°С в защищенном от влаги месте.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года.
Препарат не следует применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска
Отпускают по рецепту.

Производитель
ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛТД., Индия
Претензии по качеству препарата направлять по адресу:
Представительство в России:
г. Москва 117418
ул. Новочеремушкинская, д. 61
Тел : (495) 258 59 90
Факс : (495) 258 59 89

Ответственное лицо фирмы

TORRENT PHARMACEUTICALS LTD. AHMEDABAD

Е.П. Гуськова

62743