

ИНСТРУКЦИЯ**ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****Лизиноприл****Регистрационный номер:****Торговое наименование препарата:** Лизиноприл**Международное непатентованное наименование:** лизиноприл**Лекарственная форма:** таблетки**Состав**

1 таблетка содержит:

действующее вещество: лизиноприла дигидрат – 5,445 мг, 10,89 мг и 21,78 мг (в пересчете на лизиноприл – 5 мг, 10 мг и 20 мг соответственно);*вспомогательные вещества:* маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, повидон – К30, повидон – К25, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, кроскармеллоза натрия, кальция гидрофосфат.**Описание**

Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской с двух сторон и риской с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).**Код АТХ:** [C09AA03]**Фармакологические свойства****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. Угнетает тканевую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в т. ч. сосудистой стенки. Как следствие - снижается артериальное давление (АД), общее периферическое сопротивление сосудов, преднагрузка, давление в легочных капиллярах; увеличивается минутный объем крови, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) повышается

толерантность миокарда к нагрузке. Лизиноприл расширяет артерии в большей степени, чем вены.

Антигипертензивный эффект начинает развиваться через 1 час, достигая максимума через 6-7 часов, и сохраняется в течение 24 часов. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни лечения, стабильный – через 1-2 месяца. При резкой отмене препарата выраженного повышения АД не наблюдается.

Лизиноприл уменьшает альбуминурию. У пациентов с гипергликемией способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия.

При длительном применении приводит к обратному развитию гипертрофии миокарда и патологического ремоделирования в сердечно-сосудистой системе, улучшает функцию эндотелия и кровоснабжение ишемизированного миокарда.

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

Фармакокинетика

Всасывание

Абсорбция из желудочно-кишечного тракта составляет 30%. Прием пищи не влияет на абсорбцию препарата. Биодоступность в среднем составляет 25-30%. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) – 6-7 часов, в раннем постинфарктном периоде – 8-10 часов. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляет 90 нг/мл.

Распределение

Лизиноприл не липофилен и практически не связывается с белками плазмы (менее 5%). Проникновение через гематоэнцефалический и плацентарный барьер слабое.

Метаболизм

Лизиноприл не биотрансформируется в организме.

Выведение

Выводится почками в неизмененном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 12 часов. Кумулятивными свойствами не обладает. Накопление в организме наблюдается только при выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин).

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью абсорбция и клиренс лизиноприла снижены. Абсолютная биодоступность составляет 16%.

У пациентов с циррозом печени снижено всасывание (на 30%), однако повышена системная экспозиция лизиноприла (приблизительно на 50% по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени), что связано с уменьшением клиренса препарата у данной категории пациентов.

У пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин) концентрация лизиноприла в плазме крови в несколько раз превышает концентрацию в плазме крови у здоровых добровольцев, увеличены время достижения максимальной концентрации в плазме крови и период полувыведения.

У пациентов пожилого возраста концентрация препарата в плазме крови и площадь под кривой «концентрация-время» 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 (в составе комбинированной терапии для лечения пациентов, принимающих сердечные гликозиды и/или диуретики).
- Острый инфаркт миокарда (раннее (в первые 24 часа) лечение пациентов со стабильными показателями гемодинамики для поддержания этих показателей и профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности).
- Диабетическая нефропатия (для снижения альбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с нормальным АД и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к лизиноприлу, другим компонентам препарата или другим ингибиторам АПФ;
- ангионевротический отек в анамнезе (в т. ч. связанный с применением ингибиторов АПФ), наследственный отек Квинке и/или идиопатический ангионевротический отек;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность, период грудного вскармливания;
- одновременное применение с алискиреном и/или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);

- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (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;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

С осторожностью

Аортальный или митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, артериальная гипотензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), коронарная недостаточность, диета с ограничением поваренной соли, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, азотемия, состояние после трансплантации почки, тяжелые нарушения функции почек, гемодиализ с использованием высокопроточных диализных мембран (AN69®), первичный гиперальдостеронизм, цереброваскулярные заболевания (в т. ч. недостаточность мозгового кровообращения), системные заболевания соединительной ткани (в т. ч. склеродермия, системная красная волчанка), угнетение костномозгового кроветворения, гиповолемические состояния (в т. ч. в результате диареи, рвоты), пожилой возраст (старше 65 лет), сахарный диабет, аферез липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с использованием декстрана сульфата, десенсибилизирующая терапия к яду перепончатокрылых (пчелы, осы).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Лизиноприл противопоказан к применению во время беременности, у женщин, планирующих беременность, а также у женщин репродуктивного возраста, не применяющих надежных методов контрацепции. Женщины репродуктивного возраста, принимающие препарат, должны применять надежные методы контрацепции. При установлении факта беременности прием препарата следует прекратить как можно раньше.

Лизиноприл проникает через плаценту. Прием ингибиторов АПФ во II и III триместре беременности оказывает неблагоприятное влияние на плод (возможны выраженное снижение АД, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, внутриутробная гибель). Были описаны случаи олигогидрамниона, предположительно вследствие нарушения функции почек плода. Это осложнение может приводить к

контрактуры конечностей, черепно-лицевой деформации, гипопластическому развитию легких.

Данных о негативном влиянии лизиноприла на плод в случае применения в I триместре беременности нет. За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись воздействию ингибиторов АПФ внутриутробно, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления артериальной гипотензии, олигурии, гиперкалиемии.

Женщины репродуктивного возраста должны быть предупреждены о потенциальной опасности применения ингибиторов АПФ, включая лизиноприл, во время беременности.

Нет данных о проникновении лизиноприла в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи, 1 раз в сутки утром, предпочтительно в одно и то же время. Доза подбирается индивидуально.

Для обеспечения режима дозирования лекарственного препарата в дозе 2,5 мг рекомендуется использовать таблетки по 2,5 мг или 1/2 таблетки по 5 мг с риской.

При артериальной гипертензии (у пациентов, не получающих другие гипотензивные средства): начальная доза – 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 (доза свыше 40 мг/сутки обычно не ведет к дальнейшему снижению АД). Обычная поддерживающая доза – 20 мг/сутки. Максимальная суточная доза – 40 мг.

Терапевтический эффект обычно развивается 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 средствами.

Если пациент получает терапию диуретиками, то прием этих препаратов необходимо прекратить за 2-3 дня до начала применения лизиноприла. При невозможности отмены диуретиков начальная доза лизиноприла не должна превышать 5 мг/сутки. В этом случае после приема первой дозы рекомендуется врачебный контроль в течение нескольких часов, с учетом максимального гипотензивного эффекта через 6 часов (может развиваться выраженное снижение АД).

При реноваскулярной гипертензии или других состояниях, связанных с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (гиповолемия, диета с ограничением потребления поваренной соли, декомпенсация сердечной

деятельности или тяжелая артериальная гипотензия): начальная доза – 2,5-5 мг в сутки под строгим 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 через почки, начальная доза определяется в зависимости от клиренса креатинина. Далее в соответствии с терапевтическим эффектом и переносимостью следует установить поддерживающую дозу в условиях частого контроля функции почек, содержания калия и натрия в сыворотке крови.

Клиренс креатинина, мл/мин	Начальная доза, мг/сутки
31-80	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 хронической сердечной недостаточности начальная доза составляет 2,5 мг 1 раз в сутки с последующим увеличением дозы на 2,5 мг через 1-2 недели до поддерживающей суточной дозы 5-20 мг в зависимости от динамики АД. Максимальная суточная доза – 20 мг.

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

Острый инфаркт миокарда (в составе комбинированной терапии): при раннем (в первые 24 часа) лечении пациентов со стабильными показателями гемодинамики (систолическое АД не менее 100 мм рт. ст.) для поддержания этих показателей и профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности – в первые сутки доза составляет 5 мг, затем 5 мг через 1 сутки, 10 мг через двое суток и затем по 10 мг 1 раз в сутки в качестве поддерживающей терапии. У пациентов с острым инфарктом миокарда препарат следует применять в течение не менее 6 недель.

Пациенты с низким систолическим АД (120 мм рт. ст. или ниже) в начале лечения или в течение первых 3-х суток после острого инфаркта миокарда должны получать препарат в дозе не более 2,5 мг в сутки.

В случае снижения АД (систолическое АД ниже или равно 100 мм рт. ст.), суточную дозу в 5 мг можно при необходимости временно снизить до 2,5 мг. В случае длительного выраженного снижения АД (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. в течение более 1 часа),

препарат следует отменить.

При диабетической нефропатии применяется 10 мг лизиноприла 1 раз в сутки. Дозу при необходимости можно увеличить до 20 мг 1 раз в сутки с целью достижения значений диастолического АД ниже 75 мм рт. ст. в положении «сидя» для пациентов с сахарным диабетом 1 типа и ниже 90 мм рт. ст. в положении «сидя» у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Побочное действие

Частота развития неблагоприятных побочных реакций приведена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), 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.

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 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, печеночноклеточная 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.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто — повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение активности «печеночных» трансаминаз, 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).

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто — астения, повышенная утомляемость; частота неизвестна — анорексия, лихорадка.

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 гиперемия лица, тошноту, рвоту и снижение АД.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, кашель, сухость слизистой оболочки полости рта, головокружение, беспокойство, повышенная раздражительность, сонливость, сосудистый коллапс, учащение дыхания, ощущение сердцебиения, тахикардия, брадикардия, нарушение водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, задержка

мочеиспускания.

Лечение: промывание желудка, абсорбирующие средства, придание больному горизонтального положения с приподнятыми ногами, внутривенное введение 0,9% раствора натрия хлорида, при необходимости - вазопрессорные лекарственные средства, контроль АД, водно-электролитного баланса, креатинина. При стойкой брадикардии - применение искусственного водителя ритма. Гемодиализ эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Одновременная терапия ингибитором АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II (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 м² 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, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови

При одновременном применении лизиноприла с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон), препаратами калия или калийсодержащими заменителями пищевой поваренной соли и другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая антагонисты рецепторов к ангиотензину II, гепарин, такролимус, циклоспорин; препараты, содержащие ко-тримоксазол [триметоприм + сульфаметоксазол]), повышается риск развития гиперкалиемии (особенно у пациентов с нарушениями функции почек). Поэтому данные комбинации назначают с осторожностью, под контролем содержания калия в плазме и функции почек.

У пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции почек одновременный прием ингибиторов АПФ с сульфаметоксазолом/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.

Другие гипотензивные лекарственные средства

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

Препараты лития

При одновременном применении лизиноприла с препаратами лития выведение лития из организма может снижаться. Поэтому следует регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥3 г/сутки)

Нестероидные противовоспалительные препараты (в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2) и ацетилсалициловая кислота в дозах более 3 г/сутки, снижают антигипертензивный эффект лизиноприла.

У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП (в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2), одновременное применение ингибиторов АПФ или АРА II может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и гиперкалиемию. Данные эффекты обычно обратимы. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП должно проводиться с осторожностью (особенно у пожилых пациентов и у пациентов с нарушенной функцией почек). Пациенты должны получать адекватное количество жидкости. Рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

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

Гипогликемические лекарственные средства

Одновременный прием лизиноприла и инсулина, а также пероральных гипогликемических средств 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

При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами, нейролептиками, средствами для общей анестезии, барбитуратами, миорелаксантами наблюдается усиление антигипертензивного действия лизиноприла.

Альфа- и бета-адреномиметики

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.

Этанол

При одновременном применении этанол усиливает 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

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

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

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (темсиролимус, сиролимус, эверолимус), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

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

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

Эстрамустин

Увеличение частоты развития ангионевротического отека при одновременном применении с ингибиторами АПФ.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП)

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

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.

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.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

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

Фармакокинетические взаимодействия

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

Особые указания

Симптоматическая артериальная 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 лизиноприл у пациентов с 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 лизиноприла у некоторых пациентов 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 лизиноприлом, по возможности, следует нормализовать содержание натрия и/или восполнить объем циркулирующей крови, тщательно контролировать действие начальной дозы лизиноприла на пациента. В случае стеноза почечных артерий (в особенности, при двустороннем стенозе или при наличии стеноза артерии единственной почки), а также при недостаточности кровообращения вследствие недостатка натрия и/или жидкости, применение лизиноприла может привести к нарушению функции почек, острой почечной недостаточности, которая обычно оказывается необратимой даже после отмены препарата.

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.), т. к. у таких пациентов применение вазодилатора 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 ниже 90 мм рт. ст. в течение более 1 ч) применение лизиноприла следует прекратить.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Лизиноприл, как и другие ингибиторы АПФ, должен с осторожностью применяться у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также у пациентов с митральным стенозом.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (КК менее 80 мл/мин) начальная доза

лизиноприла должна быть изменена в соответствии с КК. Регулярный контроль содержания калия и концентрация креатинина в плазме крови является обязательной тактикой лечения таких пациентов. У пациентов с ХСН артериальная гипотензия может привести к ухудшению функции почек. У таких пациентов отмечались случаи острой почечной недостаточности, обычно обратимой.

Реноваскулярная гипертензия

При двустороннем стенозе или при наличии стеноза артерии единственной почки, а также при недостаточности кровообращения вследствие недостатка натрия и/или жидкости, применение препарата может привести к нарушению функции почек, острой почечной недостаточности, которая обычно оказывается необратимой после отмены препарата.

Трансплантация почки

Опыт применения лизиноприла у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия может развиваться во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе, и лизиноприлом. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, снижение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), пищевых добавок/препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в крови (например, гепарин). Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям сердечного ритма. Если необходим одновременный прием лизиноприла и указанных выше препаратов, лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в плазме крови.

Нарушение функции печени

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ наблюдался синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов на фоне приема

ингибиторов АПФ следует прекратить прием препарата, пациент должен находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следует применять лизиноприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При применении лизиноприла у таких пациентов рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка может возникнуть в любой период лечения, требует отмены препарата, применения антигистаминных препаратов и наблюдения за пациентом со стороны врача до полной регрессии симптомов. Ангионевротический отек с отеком гортани может быть причиной обструкции дыхательных путей и, как следствие, летального исхода. Необходимо проводить неотложную терапию (0,3-0,5 мл 1:1000 раствора эпинефрина (адреналина)) и обеспечить проходимость дыхательных путей.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается интестинальный отек (ангионевротический отек кишечника). 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 при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Возможность развития интестинального отека необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики болей в животе у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ.

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ.

У пациентов негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, ангионевротический отек наблюдался чаще, чем у представителей других рас.

Увеличение риска развития ангионевротического отека наблюдалось у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ и такие лекарственные средства, как ингибиторы mTOR (темсиrolimus, сиролimus, эверолимус), ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин), эстрамустин, ингибиторы нейтральной эндопептидазы (рацекадотрил, сакубитрил) и тканевые активаторы плазминогена.

Анафилактикоидные реакции во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ при проведении десенсибилизации ядом гименоптеры (перепончатокрылых), крайне редко, возможно появление угрожающей жизни анафилактикоидной реакции. Необходимо временно прекратить лечение ингибитором АПФ перед началом курса десенсибилизации.

Анафилактикоидные реакции во время проведения афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза)

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, возможно развитие анафилактикоидных реакций при проведении ЛПНП-афереза с использованием декстран сульфата. Развитие данных реакций можно предотвратить, если временно отменять ингибитор АПФ до начала каждой процедуры ЛПНП-афереза.

Гемодиализ с использованием высокопроточных мембран

Возможно возникновение анафилактикоидных реакций при одновременном проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (в т. ч. AN69®). Необходимо рассмотреть возможность применения другого типа мембраны для диализа или другого гипотензивного средства.

Сахарный диабет

При применении лизиноприла у пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические средства или инсулин, в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови.

Кашель

При применении ингибиторов АПФ отмечался сухой кашель. Кашель сухой, длительный, который исчезает после прекращения лечения ингибитором АПФ. При дифференциальном диагнозе кашля надо учитывать и кашель, вызванный применением ингибитора АПФ.

Хирургические вмешательства/общая анестезия

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологическую хирургию) следует информировать врача/анестезиолога о применении ингибитора АПФ. При обширных хирургических вмешательствах, а также при применении других средств, вызывающих снижение АД, лизиноприл, блокируя образование ангиотензина II, может вызывать выраженное непрогнозируемое снижение АД.

У пациентов пожилого возраста применение стандартных доз приводит к более высокой концентрации лизиноприла в крови, поэтому требуется особая осторожность при определении дозы, несмотря на то что различий в антигипертензивном действии лизиноприла у пожилых и молодых пациентов не выявлено. Не рекомендуется применение лизиноприла у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, если систолическое АД не превышает 100 мм рт. ст.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Сообщалось о случаях артериальной гипотензии, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность) у восприимчивых пациентов, особенно при одновременном применении нескольких лекарственных препаратов, которые влияют на РААС.

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 м² 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.

В случаях, когда одновременное назначение двух лекарственных средств, воздействующих на РААС, является необходимым, их применение должно проводиться под контролем врача с особой осторожностью и с регулярным контролем функции почек, показателей АД и содержания электролитов в плазме крови.

Этнические различия

Следует учитывать, что у пациентов негроидной расы риск развития ангионевротического отека более высок. Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл менее эффективен в отношении снижения АД у пациентов негроидной расы. Данный эффект возможно связан с выраженным преобладанием низкоренинового статуса у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Комбинированная терапия

При остром инфаркте миокарда показано применение стандартной терапии (тромболитики, ацетилсалициловая кислота в качестве антиагрегантного средства, бета-адреноблокаторы). Лизиноприл можно применять совместно с внутривенным введением или с применением терапевтических трансдермальных систем нитроглицерина.

Алкоголь

В период лечения не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, т. к. этанол усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Данных о влиянии лизиноприла в терапевтических дозах на способность к управлению транспортными средствами и механизмами нет. Однако необходимо учитывать, что возможно возникновение головокружения, поэтому следует соблюдать осторожность.

Форма выпуска

Таблетки 5 мг, 10 мг и 20 мг. По 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток или по 1 контурной ячейковой упаковке по 30 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «Хемофарм», Россия

249035, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, д. 62

тел.: (48439) 90-500, факс: (48439) 90-525

Держатель регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии

АО «Нижфарм», Россия

603105, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7

Тел.: (831) 278-80-88; факс: (831) 430-72-28

E-mail: med@stada.ru

По доверенности АО «Нижфарм»



И.П. Пашнина