

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Лизиноприл

Регистрационный номер

ЛП-001207

Торговое наименование

Лизиноприл

Международное непатентованное наименование

Лизиноприл

Лекарственная форма

Таблетки

Состав

1 таблетка содержит:

действующее вещество – лизиноприла дигидрат 5,44 мг, 10,87 мг, 21,74 мг (эквивалентно 5,00 мг, 10,00 мг, 20,00 мг лизиноприла);

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат безводный 33,31 мг/27,88 мг/55,76 мг, крахмал кукурузный 31,97 мг/31,97 мг/63,94 мг, маннитол 18,00 мг/18,00 мг/36,00 мг, крахмал прежелатинизированный 1,35 мг/1,35 мг/2,70 мг, магния стеарат 0,90 мг/0,90 мг/1,80 мг, краситель железа оксид красный 0,25 мг/-/-, краситель железа оксид желтый -/0,25 мг/0,50 мг.

Описание

Дозировка 5 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, светло-красного цвета, с гравировкой «L» на одной стороне и гравировкой «5» на другой стороне с разделительной линией.

Дозировка 10 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, светло-желтого цвета, с гравировкой «L» на одной стороне и гравировкой «10» на другой стороне.

Дозировка 20 мг: капсуловидные, двояковыпуклые таблетки, светло-желтого цвета, с гравировкой «L» на одной стороне и гравировкой «20» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Код АТХ

C09AA03

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Механизм действия

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

Клиническая эффективность и безопасность

- *Артериальная гипертензия*

Считается, что в основе механизма, посредством которого лизиноприл снижает артериальное давление (АД), лежит, прежде всего, угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, лизиноприл снижает АД даже у пациентов с артериальной гипертензией с низкой концентрацией ренина. АПФ идентичен кининазе II, ферменту, который разрушает брадикинин, являющийся мощным вазодилаторным пептидом. Лизиноприл препятствует деградации брадикинина.

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

- *Хроническая сердечная недостаточность*

Влияние лизиноприла на заболеваемость и смертность при ХСН было изучено путем сравнения высокой и низкой дозы лизиноприла (32,5 мг или 35 мг один раз в день & 2,5 мг или 5 мг один раз в день) при среднем периоде последующего наблюдения, равным 46 месяцам (для выживших пациентов). Высокая доза лизиноприла обеспечивала 12 % снижение риска по комбинированной конечной точке: смертность от всех причин и госпитализация по всем причинам ($p = 0,002$) и 8 % снижение риска смерти от всех причин и госпитализации по поводу сердечно-сосудистого заболевания ($p = 0,036$) по сравнению с низкой дозой. Наблюдалось снижение риска смерти от всех причин (8%; $p = 0,128$) и смерти от сердечно-сосудистого заболевания (10%; $p = 0,073$). В ретроспективном анализе количество госпитализаций по причине ХСН снизилось на 24 % ($p = 0,002$) у пациентов, получавших высокие дозы лизиноприла по сравнению с пациентами, получавшими низкие

дозы. Общие профили нежелательных явлений у пациентов, получавших высокие или низкие дозы лизиноприла, были схожими как по характеру, так и по количественным параметрам. Прогнозируемые нежелательные явления, возникшие в результате ингибирования АПФ, такие как артериальная гипотензия или нарушение функции почек, хорошо поддавались коррекции и редко приводили к отмене лечения. Кашель реже встречался у пациентов, получавших высокие дозы лизиноприла, чем у пациентов, получавших низкие дозы.

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

- *Острый инфаркт миокарда*

Лизиноприл улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Оценка эффективности и безопасности лизиноприла (до 10 мг/сутки) проводилась у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Лизиноприл, назначаемый в первые 24 часа после ОИМ, в течение 6 недель приводил к статистически значимому снижению общей смертности на 11 % ($2p = 0,03$).

- *Диабетическая нефропатия*

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

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

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

Фармакокинетика

Всасывание

Средняя степень абсорбции лизиноприла составляет около 25 %, при значительной межиндивидуальной вариабельности (6-60 %). Пища не влияет на всасывание лизиноприла.

Распределение

После приема внутрь максимальная концентрация (C_{max}) лизиноприла в плазме крови достигается через 7 часов. Лизиноприл не связывается с белками плазмы крови, за

исключением циркулирующего ангиотензинпревращающего фермента. Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкая.

Метаболизм

Лизиноприл не метаболизируется.

Выведение

Лизиноприл выводится почками в неизменном виде. После многократного приема эффективный период полувыведения лизиноприла составляет 12,6 часа. Клиренс лизиноприла у здоровых добровольцев составляет приблизительно 50 мл/мин. Лизиноприл может быть выведен из организма посредством гемодиализа.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью

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

Пациенты с острым инфарктом миокарда

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Нарушение функции почек приводит к увеличению AUC и периода полувыведения лизиноприла, но эти изменения становятся клинически значимыми только тогда, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается ниже 30 мл/мин/1,73 м площади поверхности тела. При легкой и умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) от 31 до 80 мл/мин) среднее значение AUC увеличивается на 13 %, в то время как при тяжелой почечной недостаточности (КК от 5 до 30 мл/мин) наблюдается увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с циррозом печени всасывание лизиноприла снижается (приблизительно на 30 %), однако экспозиция препарата (AUC) увеличивается (приблизительно на 50 %) по сравнению со здоровыми добровольцами из-за снижения клиренса.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста концентрация лизиноприла в плазме крови и площадь под кривой "концентрация-время" в 2 раза выше, чем у пациентов молодого возраста.

Показания к применению

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

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

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

Диабетическая нефропатия (снижение 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. и от применения других ингибиторов АПФ);
- наследственный отек Квинке или идиопатический ангионевротический отек;
- одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);
- одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека;
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- беременность, период грудного вскармливания.

С осторожностью

Аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, митральный стеноз, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, состояние после трансплантации почки, почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), первичный гиперальдостеронизм, артериальная гипотензия, угнетение костномозгового кроветворения, иммуносупрессивная терапия, одновременное применение аллопуринола или прокаинамида, или комбинация указанных осложняющих факторов (риск развития

нейтропении и агранулоцитоза), гипонатриемия (повышенный риск развития артериальной гипотензии у пациентов, находящихся на малосолевой или бессолевой диете), гиповолемические состояния (в том числе диарея, рвота), системные заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка, склеродермия), сахарный диабет, подагра, гиперурикемия, гиперкалиемия, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания (в том числе недостаточность мозгового кровообращения), хроническая сердечная недостаточность, гемодиализ с использованием высокопроточных диализных мембран с высокой проницаемостью (AN69®), пожилой возраст (старше 65 лет), одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли, одновременное применение с препаратами лития, отягощенный аллергологический анамнез, одновременное проведение десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых, одновременное проведение процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата, применение во время больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии, применение у пациентов негроидной расы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Период грудного вскармливания

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

Способ применения и дозы

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

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная доза лизиноприла для пациентов, не получающих другие гипотензивные препараты - 10 мг 1 раз/сутки. При отсутствии терапевтического эффекта дозу повышают каждые 2–3 дня на 5 мг до средней терапевтической дозы 20 мг/сутки. Обычная поддерживающая суточная доза составляет 20 мг. Максимальная суточная доза - 40 мг 1 раз в сутки (в клинических исследованиях максимальная суточная доза лизиноприла составляла 80 мг в сутки, однако увеличение дозы свыше 40 мг в сутки обычно не ведет к дальнейшему снижению АД). Для полного развития эффекта может потребоваться 2–4 недели, что следует учитывать при повышении дозы. Если применение препарата Лизиноприл в максимальной дозе не вызывает достаточного терапевтического эффекта, то возможно дополнительное назначение другого гипотензивного лекарственного средства. У пациентов, получавших предварительно диуретики, необходимо их отменить за 2–3 дня до начала применения препарата. При невозможности отмены диуретиков начальная доза препарата Лизиноприл должна составлять не более 5 мг/сут.

После приема первой дозы необходимо наблюдение врача в течение нескольких часов, так как может возникнуть выраженное снижение АД.

Реноваскулярная гипертензия или другие состояния с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Начальная доза препарата Лизиноприл составляет 2,5-5 мг/сут под контролем АД, функции почек, содержания ионов калия в сыворотке крови. Поддерживающую дозу устанавливают в зависимости от динамики АД.

Хроническая сердечная недостаточность

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

По возможности до начала приема лизиноприла следует уменьшить дозу диуретика. До начала лечения лизиноприлом и далее в ходе лечения следует регулярно контролировать АД, функцию почек, содержание калия и натрия в сыворотке крови во избежание развития артериальной гипотензии и связанного с ней нарушения функции почек.

Раннее лечение острого инфаркта миокарда

Стартовая терапия (первые 3 суток острого инфаркта миокарда).

В первые 24 часа после острого инфаркта миокарда назначают доза 5 мг лизиноприла однократно. Через 24 часа (1 сутки) назначают 5 мг лизиноприла однократно, через 48 часов (двое суток) – 10 мг лизиноприла однократно. Нельзя начинать лечение при систолическом АД менее 100 мм рт.ст. Пациентам с низким систолическим АД (<120 мм рт.ст.) в начале лечения и в течение первых 3-х суток после острого инфаркта миокарда назначают меньшую дозу лизиноприла – 2,5 мг 1 раз в сутки.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая доза лизиноприла составляет 10 мг 1 раз в сутки. Курс лечения – не менее 6 недель. В дальнейшем следует оценить целесообразность продолжения терапии. Пациентам с симптомами сердечной недостаточности рекомендуется продолжать прием лизиноприла. В случае развития артериальной гипотензии (систолическое АД <100 мм рт.ст.) суточную дозу лизиноприла временно снижают до 5 мг, при необходимости – до 2,5 мг. В случае длительного выраженного снижения АД (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст. в течение более 1 ч) применение лизиноприла необходимо прекратить.

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

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

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

Нарушение функции почек

Начальную дозу определяют в зависимости от клиренса креатинина (КК): КК 30–80 мл/мин – 5-10 мг в сутки, КК 10-29 мл/мин – 2,2-5 мг в сутки, КК менее 10 мл/мин – 2,5 мг в сутки. Поддерживающая доза определяется в зависимости от уровня АД под контролем функции почек, концентрации калия и натрия плазмы крови.

Побочное действие

Частота нежелательных реакций, которые наблюдались или во время проведения клинических исследований оригинального препарата, или/и были получены из спонтанных сообщений в пострегистрационном периоде, классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: очень часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редко (>1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); частота

неизвестна (частоту возникновения нежелательных реакций невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – снижение гемоглобина, снижение гематокрита; очень редко – угнетение функции костного мозга, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, эозинофилия, эритропения, гемолитическая анемия, лимфоаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко – анафилактическая/анафлактоидная реакция.

Нарушения со стороны эндокринной системы: редко – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ).

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

Нарушение со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль; нечасто – лабильность настроения, парестезия, изменения вкуса, нарушения сна, галлюцинации, вертиго; редко – спутанность сознания, нарушение обоняния, астенический синдром, судорожные подергивания мышц конечностей и губ, сонливость; очень редко – симптомы депрессии, обморок.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – инфаркт миокарда или цереброваскулярный инсульт, возможно вторичный из-за выраженного снижения артериального давления у пациентов группы высокого риска, тахикардия, ощущение сердцебиения; редко – брадикардия, усугубление симптомов сердечной недостаточности, нарушение АВ проводимости (атриовентрикулярной проводимости), боль в груди.

Нарушения со стороны сосудов: часто – ортостатические эффекты (включая гипотензию); нечасто – синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель; нечасто – ринит; очень редко – синусит, бронхоспазм, аллергический альвеолит/ эозинофильная пневмония, одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, рвота; нечасто – тошнота, диспепсия, боль в животе; редко – сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко – панкреатит, желтуха (гепатоцеллюлярная или холестатическая), гепатит, печеночная недостаточность, кишечный отек, анорексия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожный зуд, кожная сыпь; редко – гиперчувствительность/ ангионевротический отек: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, гортани и/или глотки, крапивница, алоpecia, псориаз; очень редко – повышенное потоотделение, васкулит, пузырчатка, фотосенсибилизация, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона,

мультиформная эритема, псевдолимфома кожи. Сообщалось о синдроме, включающем в себя один или несколько симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, появление положительных антинуклеарных антител (АНА), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, сыпь, фотосенсибилизация или другие кожные проявления.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна – артралгия/артрит, миалгия.

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

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

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

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – повышение концентрации мочевины в крови, гиперкреатининемия, гиперкалиемия, повышение активности "печеночных" трансаминаз; редко – гипербилирубинемия, гипонатриемия, повышение СОЭ, положительные результаты теста на антинуклеарные антитела.

Передозировка

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

Лечение: симптоматическая терапия, промывание желудка, применение энтеросорбентов и слабительных средств, 0,9% раствор натрия хлорида внутривенно, при необходимости - вазопрессорные лекарственные средства, контроль АД, водно-электролитного баланса. В случае устойчивой брадикардии необходима постановка временного электрокардиостимулятора. При резком снижении АД пациенту следует принять горизонтальное положение, целесообразно проведение внутривенной инфузии с применением 0,9% раствора натрия хлорида (с целью увеличения объема циркулярной крови).

Гемодиализ эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

У пациентов с атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, 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.

Калийсберегающие диуретики

При одновременном применении лизиноприла с калийсберегающими диуретиками гипокалиемия, вызванная их применением, может быть уменьшена.

Другие гипотензивные лекарственные средства

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

Препараты лития

При одновременном применении лизиноприла с препаратами лития выведение лития из организма замедляется (риск усиления кардиотоксического и нейротоксического действия лития). Одновременное применение лизиноприла с препаратами лития не рекомендуется. В случае необходимости применения данной комбинации 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 антигипертензивных препаратов.

Этанол

При одновременном применении этанола усиливается антигипертензивное действие лизиноприла.

Эстрогены

Эстрогены ослабляют антигипертензивный эффект лизиноприла вследствие задержки жидкости.

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

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

Препараты золота

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

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

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

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.

Фармакокинетические взаимодействия

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

Особые указания

Артериальная гипотензия

Чаще всего выраженное снижение АД возникает при снижении объема циркулирующей крови (ОЦК), вызванного терапией диуретиками, уменьшением содержания поваренной

соли в пище, диализом, диареей или рвотой, а также у пациентов с тяжелой ренин-зависимой артериальной гипертензией.

При хронической сердечной недостаточности, с одновременной почечной недостаточностью или без нее, возможно выраженное снижение АД. Чаще всего выраженное снижение АД выявляется у пациентов с сердечной недостаточностью в тяжелой степени, как следствие применения «петлевых» диуретиков в высоких дозах, гипонатриемии или нарушения функции почек. У таких пациентов лечение препаратом Лизиноприл надо начинать под строгим контролем врача (с осторожностью проводить подбор дозы препарата и диуретиков).

Подобных правил следует придерживаться при назначении препарата Лизиноприл пациентам с ИБС, цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Транзиторная гипотензивная реакция не является противопоказанием для приема следующей дозы препарата.

При применении препарата Лизиноприл 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 препаратом Лизиноприл, по возможности, следует нормализовать концентрацию натрия и/или восполнить ОЦК, тщательно контролировать действие начальной дозы препарата Лизиноприл на АД пациента.

При возникновении симптоматической артериальной гипотензии может быть необходимо снижение дозы или прекращение приема лизиноприла.

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда

При остром инфаркте миокарда нельзя начинать терапию лизиноприлом, если из-за предыдущего лечения сосудорасширяющими препаратами существует риск дальнейшего серьезного ухудшения гемодинамических показателей. Это касается пациентов с систолическим артериальным давлением ≤ 100 мм рт. ст. или с кардиогенным шоком. В первые 3 дня после инфаркта следует снизить дозу препарата, если систолическое артериальное давление ≤ 120 мм рт.ст. При систолическом артериальном давлении ≤ 100 мм рт. ст. поддерживающую дозу следует снизить до 5 мг или временно до 2,5 мг. При устойчивой артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление ≤ 90 мм рт. ст. на протяжении более 1 часа) терапию лизиноприлом следует прекратить.

Показано применение стандартной терапии (тромболитики, ацетилсалициловая кислота (в дозах, применяемых в качестве антиагрегантного средства), β -адреноблокаторы).

Возможно применение препарата Лизиноприл совместно с внутривенным введением или с применением терапевтических трансдермальных систем нитроглицерина.

Аортальный и митральный стенозы/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и в случае с другими ингибиторами АПФ, лизиноприл следует применять с осторожностью у пациентов со стенозом митрального клапана и обструкцией выносящего тракта левого желудочка (при аортальном стенозе или гипертрофической кардиомиопатии).

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 80 мл/мин) начальная доза лизиноприла должна быть подобрана в соответствии с КК пациента (см. раздел «Способ применения и дозы»). Регулярный контроль калия и концентрации креатинина в плазме крови являются обязательной тактикой лечения таких пациентов.

У пациентов с ХСН, артериальная гипотензия, возникшая вследствие применения ингибиторов АПФ, может привести к дальнейшему нарушению функции почек. У таких пациентов описаны 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 недостатка ионов натрия и/или жидкости, применение препарата Лизиноприл может привести к увеличению концентрации сывороточного креатинина и мочевины в плазме крови, нарушению функции почек, острой почечной недостаточности, которая обычно оказывается необратимой после отмены препарата.

При наличии реноваскулярной гипертензии высок риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Для таких пациентов лечение следует начинать под тщательным медицинским наблюдением с малых доз, которые должны быть точно подобраны. Поскольку диуретики могут внести вклад в описанную выше клиническую динамику, в течение лечения лизиноприлом их прием должен быть прекращен, а функция почек нуждается в тщательном наблюдении в течение первых недель.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без явного заболевания сосудов почек прием лизиноприла, особенно на фоне диуретиков, вызывает повышение уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови; эти изменения, как правило, бывают незначительными и преходящими. Вероятность их возникновения выше у пациентов с нарушением функции почек. В таких случаях может возникнуть необходимость в снижении дозы и/или прекращении приема диуретика и/или лизиноприла.

При остром инфаркте миокарда терапию лизиноприлом не следует начинать пациентам с признаками нарушения функции почек, т.е. при концентрации креатинина в плазме крови 177 мкмоль/л и/или протеинурии 500 мг/сут. Если функция почек нарушается на фоне

применения лизиноприла (концентрация креатинина в плазме крови превышает 265 мкмоль/л или удваивается ее значение до начала лечения), необходимо решить вопрос об отмене препарата.

Реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, глотки и/или гортани, который может возникнуть в любой период лечения, редко отмечался у пациентов, лечившихся ингибитором АПФ, включая лизиноприл. В таких случаях лечение препаратом необходимо как можно скорее прекратить, а за пациентом установить наблюдение до полной регрессии симптомов.

Даже в тех случаях, когда отек затрагивает только язык без признаков нарушения дыхания, может понадобиться длительное наблюдение за пациентом, поскольку терапия антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами может быть недостаточна.

В редких случаях ангионевротический отек с отеком гортани или языка может быть летальным. Отек языка, надгортанника или гортани может быть причиной обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов, ранее перенесших хирургическое вмешательство на органах дыхания, поэтому необходимо немедленно проводить соответствующую терапию (0,3–0,5 мл 1:1000 раствора эпинефрина (адреналина) подкожно) и/или меры по обеспечению проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптоматики.

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.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрилом/валсартаном не следует начинать ранее, чем через 36 часов после последней дозы лизиноприла. Лечение лизиноприлом не должно начинаться ранее, чем через 36 часов после последней дозы сакубитрила/валсартана.

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

Следует проявлять осторожность при начале лечения рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптином у пациентов, уже принимающих ингибиторы АПФ.

Анафилактоидные реакции при гемодиализе

Анафилактоидные реакции отмечаются и у пациентов, подвергнутых гемодиализу с использованием высокопроточных диализных мембран (например, AN 69®), которые одновременно принимают ингибиторы АПФ. В таких случаях надо рассмотреть возможность применения другого типа мембраны для диализа или другого гипотензивного средства.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

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

Десенсибилизация

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, на фоне десенсибилизирующей терапии (например, против яда перепончатокрылых), развиваются анафилактоидные реакции. Этого можно избежать, если временно прекратить лечение ингибитором АПФ перед каждой десенсибилизацией на гиеноптере, однако случайное применение АПФ может спровоцировать анафилактоидную реакцию.

Нарушение функции печени

Применение ингибиторов АПФ может приводить к развитию холестатической желтухи с прогрессированием вплоть до фульминантного некроза печени, и (в редких случаях)

летального исхода. Механизм развития этого синдрома не ясен. Поэтому необходимо прекратить прием препарата при повышении активности печеночных трансаминаз в плазме крови и появлении симптомов холестаза.

Нейтропения/агранулоцитоз

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, могут развиваться нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. При нормальной функции почек и в отсутствии осложнений нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз обратимы и проходят после прекращения приема ингибитора АПФ.

С особой осторожностью необходимо применять лизиноприл у пациентов с заболеваниями соединительной ткани, с сосудистыми проявлениями, проходящим курс лечения иммунодепрессантами, а также в комбинации с аллопурином или прокаинамидом, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

У таких пациентов вследствие большой вероятности развития выраженной нейтропии и агранулоцитоза повышен риск развития тяжелых инфекций, в некоторых случаях устойчивой к интенсивной терапии антибиотиками. В случае применения препарата Лизиноприл у таких пациентов, рекомендуется проводить регулярный контроль лейкоцитов крови, причем пациентов следует предупредить о необходимости сообщать врачу о любых признаках инфекции.

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 с лекарственными препаратами, которые влияют на эту систему. Поэтому двойная блокада РААС в результате сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или 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 (АРА II) противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Расовая принадлежность

Ингибиторы АПФ чаще вызывают развитие ангионевротического отека у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами другой расовой принадлежности. Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл может быть менее эффективным в снижении

артериального давления у пациентов негроидной расы, возможно, вследствие более высокой частоты лиц с низким уровнем ренина в популяции пациентов негроидной расы, страдающих артериальной гипертензией.

Кашель

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

Хирургическое вмешательство/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 лекарственных средств, вызывающих снижение АД, лизиноприл, блокируя образование ангиотензина II, может вызывать выраженное непрогнозируемое снижение АД.

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. У пациентов с нормальной функцией почек эффект обычно незначительный, однако у пациентов с нарушениями функции почек и/или у пациентов, принимающих калийсодержащие пищевые добавки (включая калийсодержащие заменители соли), калийсберегающие диуретики, триметоприм, ко-тримоксазол [триметоприм+сульфаметоксазол], и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина возможно возникновение гиперкалиемии. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецепторов ангиотензина следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, а также следует контролировать почечную функцию и содержание калия в сыворотке крови. Если прием перечисленных выше препаратов на фоне лечения ингибитором АПФ признается необходимым, рекомендуется регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические средства или инсулин, необходимо тщательно контролировать уровень глюкозы в крови в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ.

Литий

Обычно не рекомендуется сочетать прием лития и лизиноприла.

Пожилые возраст

У пациентов пожилого возраста применение стандартных доз приводит к более высокой концентрации препарата в крови, поэтому требуется особая осторожность при определении

дозы несмотря на то, что различий в гипотензивном действии препарата Лизиноприл у пожилых и молодых пациентов не выявлено.

Трансплантация почки

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

Алкоголь

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

Первичный гиперальдостеронизм

При первичном гиперальдостеронизме гипотензивные препараты, воздействие которых основано на ингибировании ренин-ангиотензиновой системы, зачастую неэффективны, поэтому применение лизиноприла не рекомендуется.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В период лечения следует воздержаться от вождения автотранспорта и занятиями потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как возможно развитие слабости или головокружения, особенно в начале курса лечения.

Форма выпуска

Таблетки, 5 мг, 10 мг, 20 мг.

По 14 таблеток в блистер из двухслойной ПВХ/ПВДХ пленки/алюминиевой фольги.

По 1, 2, 3 или 20 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Ауробиндо Фарма Лимитед

Подразделение III, участки № 313 и 314, Бачупалли, Бачупалли Мандал, округ Медчал-Малкаджгири, штат Телангана, Индия.

Организация, принимающая претензии от потребителей

АНО "Национальный научный центр фармаконадзора"

105005, Россия, г. Москва, ул. Бауманская, д. 6, стр. 2, этаж 9, офис 925

Тел.: 8-800-777-86-04

Адрес электронной почты: adversereaction@drugsafety.ru

Ведущий специалист по регистрации



Епимахова Е.А.