

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лизиноприл Реневал, 2,5 мг, таблетки.

Лизиноприл Реневал, 5 мг, таблетки.

Лизиноприл Реневал, 10 мг, таблетки.

Лизиноприл Реневал, 20 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лизиноприл.

Лизиноприл Реневал, 2,5 мг, таблетки

В 1 таблетке содержится лизиноприла дигидрата – 2,73 мг (в пересчете на лизиноприл – 2,50 мг).

Лизиноприл Реневал, 5 мг, таблетки

В 1 таблетке содержится лизиноприла дигидрата – 5,46 мг (в пересчете на лизиноприл – 5,00 мг).

Лизиноприл Реневал, 10 мг, таблетки

В 1 таблетке содержится лизиноприла дигидрата – 10,92 мг (в пересчете на лизиноприл – 10,00 мг).

Лизиноприл Реневал, 20 мг, таблетки

В 1 таблетке содержится лизиноприла дигидрата – 21,84 мг (в пересчете на лизиноприл – 20,00 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской и риской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан к применению взрослым:

- при эссенциальной и реноваскулярной артериальной гипертензии (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами);

- при хронической сердечной недостаточности (в составе комбинированной терапии);
- для раннего лечения острого инфаркта миокарда (у пациентов со стабильными показателями гемодинамики в первые 24 часа для профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности);
- при диабетической нефропатии (снижение альбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при нормальном артериальном давлении, и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Эссенциальная гипертензия

Рекомендуемая начальная доза лизиноприла для пациентов, не принимающих гипотензивные средства – 10 мг 1 раз в сутки. При отсутствии терапевтического эффекта дозу повышают каждые 2-3 дня на 5 мг в сутки до средней терапевтической дозы 20-40 мг в сутки. Обычная поддерживающая доза составляет 20 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза лизиноприла – 40 мг 1 раз в сутки (в клинических исследованиях максимальная доза лизиноприла составляет 80 мг в сутки, однако увеличение дозы свыше 40 мг в сутки обычно не ведет к дальнейшему снижению АД). Терапевтический эффект развивается через 2-4 недели от начала лечения, что следует учитывать при увеличении дозы. При недостаточном терапевтическом эффекте возможно комбинировать лизиноприл с другими гипотензивными средствами.

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

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

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

Почечная недостаточность

Поскольку лизиноприл выводится почками, начальная доза лизиноприла зависит от

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

Печеночная недостаточность

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

Хроническая сердечная недостаточность

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

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

Раннее лечение острого инфаркта миокарда

Стартовая терапия (первые 3 суток острого инфаркта миокарда)

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

Диабетическая нефропатия

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста препарат следует применять с осторожностью.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к лизиноприлу и другим компонентам препарата, перечисленным в разделе 6.1;
- ангионевротический отек в анамнезе, в том числе связанный с применением ингибиторов АПФ, идиопатический ангионевротический отек, наследственный отек Квинке;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- одновременное применение препарата Лизиноприл Реневал с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

Особые указания

Симптоматическая артериальная гипотензия

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

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

Транзиторная гипотензивная реакция не является противопоказанием к последующему применению препарата Лизиноприл Реневал, который обычно можно применять сразу после повышения АД после увеличения ОЦК.

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда

Лечение препаратом Лизиноприл Реневал противопоказано в случае кардиогенного шока и при остром инфаркте миокарда, если назначение вазодилататора может существенно ухудшить показатели гемодинамики, например, когда систолическое АД не превышает 100 мм рт. ст.

При остром инфаркте миокарда лечение лизиноприлом не следует начинать у пациентов с признаками почечной дисфункции, которые определялись как концентрация креатинина в сыворотке крови, превышающая 177 мкмоль/л, и/или протеинурия, превышающая 500 мг/24 часа. В случае развития нарушения функции почек во время терапии лизиноприлом (концентрация креатинина в сыворотке крови, превышающая 265 мкмоль/л или в два раза превышающая соответствующее значение до начала лечения) врач должен рассмотреть целесообразность отмены лизиноприла.

Стеноз аортального и митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия

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

Почечная недостаточность

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

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

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

Повышенная чувствительность, ангионевротический отек

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

В очень редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивался ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечалась боль в животе,

как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибитора АПФ. Поэтому у пациентов с болями в животе, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

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

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

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

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

Анафилактоидные реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе

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

Анафилактоидные реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

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

Десенсибилизация

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

ингибитора АПФ.

Трансплантация почки

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

Печеночная недостаточность

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

Нейтропения / агранулоцитоз

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

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

Первичный гиперальдостеронизм

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

Раса

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

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

Хирургическое вмешательство / общая анестезия

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

Пациенты пожилого возраста

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

Кашель

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

Гиперкалиемия

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

Пациенты с сахарным диабетом

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

Препараты лития

Как правило, не рекомендуется комбинация препаратов лития и лизиноприла.

Этанол

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

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

Доказано, что при одновременном применении АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена повышается риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии, нарушения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). По этой причине не рекомендовано комбинированное применение АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена. Если применение данной терапии необходимо, рекомендуется наблюдение специалиста, тщательный мониторинг функции почек, АД и концентрации электролитов в сыворотке крови.

Противопоказано одновременное применение ингибиторов АПФ с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 АРА 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 крови 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.

Калийнесберегающие диуретики

При одновременном применении лизиноприла с калийнесберегающими 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), изопроterenол, 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 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 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.

Лекарственные препараты, которые могут повышать риск развития ангионевротического отека

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 эндапептидазы (НЭП)

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при

одновременном применении ингибиторов АПФ и ралскадотрила (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.

4.6. Беременность и лактация

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.

Кормление грудью

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать

возможность развития головокружения или усталости. При развитии указанных симптомов не рекомендуется управление транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Во время лечения лизиноприлом сообщалось о следующих нежелательных лекарственных реакциях (НЛР). НЛР представлены по системно-ограниченным классам в соответствии с классификацией MedDRA и с частотой возникновения: «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» ($< 1/10000$); «частота неизвестна» – невозможно оценить на основании имеющихся данных.

В пределах каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

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

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

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

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

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

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

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

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

риска), синдром Рейно.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется

сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Промывание желудка, прием активированного угля, придание пациенту горизонтального положения с приподнятыми ногами, восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК) – внутривенное введение плазмозамещающих растворов, симптоматическая терапия, контроль функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, ОЦК, контроль показателей мочевины, креатинина и электролитов в сыворотке крови, а также диуреза. При развитии брадикардии, устойчивой к медикаментозной терапии, показана постановка электрокардиостимулятора. Лизиноприл может быть удален из организма посредством гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ингибитор.

Код АТХ: C09AA03

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

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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.

Биотрансформация

Лизиноприл не метаболизируется.

Элиминация

Лизиноприл выводится почками в неизмененном 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.

Особые группы 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 м² 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Кальция гидрофосфат;
- маннитол;

- крахмал кукурузный;
- крахмал прежелатинизированный;
- магния стеарат.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг.

По 10, 14, 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 1, 2, 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток, или 2, 4, 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»

Юридический адрес: 633621, Новосибирская обл., Сузунский район, рп. Сузун, ул. Комиссара Зяткова, д. 18.

Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

Интернет: www.pfk-obnovlenie.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»

630096, г. Новосибирск, ул. Станционная, д. 80,

Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

e-mail: pretenzii@pfk-obnovlenie.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Лизиноприл Реневал доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.