

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лизиноприл, 5 мг, таблетки.

Лизиноприл, 10 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лизиноприл.

Лизиноприл, 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5 мг лизиноприла.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза моногидрат (см. раздел 4.4).

Лизиноприл, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг лизиноприла.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Лизиноприл, 5 мг, таблетки

Таблетки белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской, риской и гравировкой «5».

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

Лизиноприл, 10 мг, таблетки

Таблетки белого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской и риской.

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Артериальная гипертензия (АГ)

Лечение артериальной гипертензии.

Сердечная недостаточность

Лечение симптоматической сердечной недостаточности.

Острый инфаркт миокарда

Краткосрочное (6 недель) лечение гемодинамически стабильных пациентов в течение 24 часов после острого инфаркта миокарда.

Диабетическое поражение почек

Лечение почечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и начинающейся нефропатией (см. раздел 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

При необходимости назначения лизиноприла в дозе 2,5 мг следует рассмотреть другие формы лекарственного препарата, позволяющие дозировать препарат в дозе 2,5 мг.

Доза должна быть индивидуализирована в соответствии с состоянием пациента и реакцией артериального давления (АД) на проводимое лечение (см. раздел 4.4).

Артериальная гипертензия (АГ)

Препарат Лизиноприл можно использовать в качестве монотерапии или в сочетании с другими классами антигипертензивной терапии (см. разделы 4.4, 4.5 и 5.1).

Начальная доза

У пациентов с АГ рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки.

У пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (в частности, при реноваскулярной гипертензии, снижении объема циркулирующей крови (ОЦК), ионно-обменных нарушениях, сердечной декомпенсации или тяжелой АГ) может наблюдаться чрезмерное падение артериального давления после приема первой дозы. Таким пациентам рекомендуется начинать лечение под наблюдением врача с приемом начальной дозы 2,5–5 мг. При наличии почечной недостаточности требуется более низкая начальная доза (см. таблицу 1).

Поддерживающая доза

Обычная поддерживающая доза составляет 20 мг 1 раз в сутки.

В целом, если желаемый терапевтический эффект не может быть достигнут в течение 2–4 недель при определенном уровне дозы, дозу можно увеличить. Максимальная доза, используемая в долгосрочных контролируемых клинических исследованиях, составляла 80 мг в сутки.

Пациенты, принимающие диуретики

Симптоматическая артериальная гипотензия может возникнуть после начала терапии лизиноприлом (см. раздел 4.4). Риск возникновения симптоматической артериальной гипотензии выше у пациентов, принимающих диуретики. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность, поскольку у этих пациентов могут наблюдаться снижение ОЦК и ионно-обменные нарушения. Если возможно, диуретик следует отменить за 2–3 дня до начала терапии лизиноприлом. У пациентов с АГ, у которых нельзя отменить диуретик, терапию препаратом Лизиноприл следует начинать с дозы 5 мг. Следует контролировать функцию почек и уровень калия в крови. Последующую дозу препарата Лизиноприл следует корректировать в соответствии с реакцией артериального давления. При необходимости можно возобновить терапию диуретиками (см. разделы 4.4 и 4.5).

Корректировка дозы у пациентов с почечной недостаточностью

Рекомендуемая доза для пациентов с почечной недостаточностью должна корректироваться в соответствии с клиренсом креатинина (КК) (см. таблицу 1).

Таблица 1 - Коррекция рекомендуемой дозы при нарушении функции почек

Клиренс креатинина	Начальная доза (мг/сутки)
Менее 10 мл/мин (включая пациентов на диализе)	2,5 мг*
10–30 мл/мин	2,5–5 мг
31–80 мл/мин	5–10 мг

* Рекомендуемую дозу и/или частоту приема следует корректировать в зависимости от реакции артериального давления.

Дозу можно титровать до тех пор, пока артериальное давление не будет контролироваться, или до максимальной суточной дозы – 40 мг.

Применение у детей с АГ в возрасте от 6 до 16 лет

Рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг 1 раз в сутки для пациентов весом от 20 до 50 кг и 5 мг 1 раз в сутки для пациентов весом 50 кг и более.

Дозу следует подбирать индивидуально до максимальной суточной дозы 20 мг для пациентов весом от 20 до 50 кг и 40 мг для пациентов весом 50 кг и более. Дозы выше 0,61 мг/кг (или более 40 мг) не изучались у пациентов детского возраста (см. раздел 5.1).

У детей со сниженной функцией почек следует рассмотреть возможность назначения более низкой начальной дозы или увеличения интервала дозирования.

Пациенты с сердечной недостаточностью

У пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью препарат Лизиноприл следует назначать в качестве дополнительной терапии к диуретикам и, при необходимости, дигиталису (препаратам наперстянки) или β-блокаторам.

Начальная доза составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. Лечение следует начинать под наблюдением врача, чтобы определить начальный эффект препарата на артериальное давление.

Доза подбирается индивидуально в зависимости от клинического эффекта. Дозу препарата Лизиноприл следует увеличивать:

- с шагом не более 10 мг;
- с интервалом не менее 2 недель;
- до максимальной дозы, переносимой пациентом (максимальная суточная доза – 35 мг).

Пациенты с высоким риском развития симптоматической гипотензии

Пациентам с высоким риском развития симптоматической гипотензии, например, пациентам с ионно-обменными нарушениями (с гипонатриемией или без нее), пациентам с гиповолемией или пациентам, получавшим интенсивную диуретическую терапию, следует скорректировать эти состояния, если это возможно, до начала терапии лизиноприлом. Следует контролировать функцию почек и уровень калия в крови (см. раздел 4.4).

Острый инфаркт миокарда (ИМ)

Пациенты должны получать, по мере необходимости, стандартные рекомендуемые методы лечения, такие как тромболитики, ацетилсалициловая кислота и β-блокаторы. Внутривенный

или трансдермальный глицерил тринитрат (нитроглицерин) можно применять совместно с лизиноприлом.

Начальная доза (первые 3 дня после ИМ)

Лечение лизиноприлом можно начинать в течение 24 часов с момента появления симптомов острого инфаркта миокарда. Лечение не следует начинать, если систолическое АД ниже 100 мм рт. ст. Первая доза лизиноприла должна составлять 5 мг перорально, затем 5 мг через 24 часа, 10 мг через 48 часов и затем 10 мг 1 раз в сутки. Пациентам с низким систолическим АД (120 мм рт. ст. или ниже) в начале лечения или в течение первых 3 дней после инфаркта следует назначать более низкую дозу – 2,5 мг (см. раздел 4.4).

При наличии почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) < 80 мл/мин) начальную дозу лизиноприла следует корректировать в соответствии с клиренсом креатинина пациента (см. таблицу 1).

Поддерживающая доза

Поддерживающая доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. При возникновении артериальной гипотензии (систолическое АД 100 мм рт. ст. или менее) назначают ежедневную поддерживающую дозу 5 мг, которая может быть снижена до 2,5 мг при необходимости. При возникновении длительной гипотензии (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. в течение более 1 часа) следует отменить прием препарата Лизиноприл.

Лечение следует продолжать в течение 6 недель, а затем следует повторно обследовать пациента.

При возникновении сердечной недостаточности не следует прекращать прием препарата Лизиноприл (см. раздел 4.2).

Лечение почечной недостаточности у пациентов с АГ, сахарным диабетом 2 типа и начинающейся нефропатией

У пациентов с АГ, сахарным диабетом 2 типа и начальной нефропатией рекомендуемая доза составляет 10 мг лизиноприла 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 20 мг 1 раз в сутки для достижения значений диастолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. в положении сидя.

При наличии почечной недостаточности (КК < 80 мл/мин) начальную дозу лизиноприла следует корректировать в соответствии с клиренсом креатинина пациента (см. таблицу 1).

Особые группы пациентов

Дети и подростки

Имеется ограниченный опыт эффективности и безопасности у детей старше 6 лет с АГ, но нет опыта применения при других показаниях (см. раздел 5.1). Препарат Лизиноприл следует применять у детей только для лечения АГ.

Препарат Лизиноприл не следует назначать детям младше 6 лет или детям с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²) (см. раздел 5.2).

Пожилые пациенты

В клинических исследованиях не было выявлено различий в эффективности или профиле безопасности препарата в зависимости от возраста. Однако при наличии у пациента нарушений функции почек, для определения начальной дозы препарата Лизиноприл следует использовать рекомендации, изложенные в таблице 1. После этого дозировку следует корректировать в соответствии с реакцией артериального давления.

Пациенты с трансплантацией почки

Опыт применения лизиноприла у пациентов с недавней трансплантацией почки отсутствует. Поэтому назначение препарата Лизиноприл таким пациентам не рекомендуется.

Способ применения

Препарат Лизиноприл следует принимать внутрь 1 раз в сутки примерно в одно и то же время каждый день. Прием пищи не влияет на абсорбцию лизиноприла (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к лизиноприлу, другим ингибиторам АПФ и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- ангионевротический отек в анамнезе (в том числе и от применения других ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ));
- одновременное применение препарата Лизиноприл с сакубитрилом/валсартаном. Прием препарата Лизиноприл нельзя начинать раньше, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы 4.4 и 4.5);
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- период беременности (2 и 3 триместры) (см. разделы 4.4 и 4.6);
- одновременное применение 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) (см. разделы 4.5 и 5.1).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Симптоматическая артериальная гипотензия

Симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдается у неосложненных пациентов с АГ. У пациентов с АГ, получающих лизиноприл, гипотензия чаще возникает, если у пациента наблюдается уменьшение ОЦК, например, из-за терапии диуретиками, ограничения соли в рационе, диализа, диареи или рвоты, или при тяжелой ренин-зависимой АГ (см. разделы 4.5 и 4.8).

У пациентов с сердечной недостаточностью, с сопутствующей почечной недостаточностью или без нее, наблюдалась симптоматическая артериальная гипотензия. Это чаще всего происходит у пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточности, что отражается в применении высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемии или функциональной почечной недостаточности. У пациентов с повышенным риском симптоматической артериальной гипотензии начало терапии и корректировка дозы должны тщательно контролироваться. Данные рекомендации применимы и к пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное падение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Если возникает артериальная гипотензия, пациента следует положить на спину и, при необходимости, сделать внутривенную инфузию физиологического раствора. Транзиторная гипотензивная реакция не является противопоказанием к последующему применению препарата Лизиноприл, который обычно можно применять сразу после восстановления ОЦК и после повышения артериального давления.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью, имеющих нормальное или низкое артериальное давление, может возникнуть дополнительное снижение артериального давления при приеме лизиноприла. Этот эффект ожидаем и обычно не является причиной прекращения

лечения. Если гипертензия становится симптоматической, может потребоваться снижение дозы или прекращение приема препарата Лизиноприл.

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда

Лечение препаратом Лизиноприл нельзя начинать у пациентов с острым инфарктом миокарда, у которых существует риск дальнейшего серьезного ухудшения гемодинамики после лечения вазодилататором. Это пациенты с систолическим АД 100 мм рт. ст. или ниже или пациенты с кардиогенным шоком. В течение первых 3 дней после инфаркта дозу следует уменьшить, если систолическое АД составляет 120 мм рт. ст. или ниже (см. раздел 4.2).

Поддерживающие дозы следует уменьшить до 5 мг или временно до 2,5 мг, если систолическое АД составляет 100 мм рт. ст. или ниже. Если гипотензия сохраняется (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. более 1 часа), то следует отменить препарат Лизиноприл.

Стеноз аортального и митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл следует назначать с осторожностью пациентам со стенозом митрального клапана, аортальным стенозом или гипертрофической кардиомиопатией.

Нарушение функции почек

В случаях нарушения функции почек ($КК < 80$ мл/мин) начальную дозу лизиноприла следует корректировать в соответствии с клиренсом креатинина (см. таблицу 1 в разделе 4.2), а затем в зависимости от клинического эффекта. Рутинный мониторинг калия и креатинина является частью обычной медицинской практики для данных пациентов.

У пациентов с сердечной недостаточностью артериальная гипотензия после начала терапии ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему нарушению функции почек. В этой ситуации сообщалось о развитии острой почечной недостаточности, обычно обратимой.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки, которые лечились ингибиторами АПФ, наблюдалось повышение мочевины и креатинина в крови, обычно обратимое после прекращения терапии ингибиторами АПФ. Это особенно вероятно у пациентов с почечной недостаточностью. Если также присутствует реноваскулярная гипертензия – повышается риск тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз и осторожного титрования дозы под строгим медицинским наблюдением. Поскольку лечение диуретиками может быть фактором, способствующим развитию нарушения или ухудшению функции почек, их прием следует прекратить, а функцию почек следует контролировать в течение первых недель терапии лизиноприлом.

У некоторых пациентов с АГ без явных ранее существовавших нарушений почек наблюдалось повышение мочевины и креатинина в крови, обычно незначительное и преходящее, особенно у пациентов, принимающих одновременно лизиноприл и диуретические препараты. Это более вероятно у пациентов с ранее существовавшей почечной недостаточностью. Может потребоваться снижение дозировки и/или прекращение приема диуретика и/или лизиноприла.

При остром инфаркте миокарда терапию лизиноприлом не следует начинать пациентам с признаками нарушения функции почек, т.е. при повышении концентрации креатинина в крови (более 177 мкмоль/л) и/или появлении протеинурии (более 500 мг/сутки). Если функция почек нарушается на фоне приема лизиноприла (концентрация креатинина в крови превышает 265 мкмоль/л или вдвое выше по сравнению с исходным значением), необходимо решить вопрос об отмене препарата Лизиноприл.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани редко отмечался у пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая лизиноприл (см. раздел 4.8).

Это может произойти в любой момент лечения препаратом Лизиноприл. В таких случаях лечение препаратом необходимо как можно скорее прекратить, а за пациентом установить наблюдение до полного разрешения 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. В таких случаях показано проведение неотложной терапии, которая может включать введение адреналина и/или поддержание проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под пристальным медицинским наблюдением до полного и устойчивого разрешения симптомов.

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

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 (см. раздел 4.3).

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 приема последней дозы лизиноприла. Лечение лизиноприлом не должно начинаться ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы 4.3 и 4.5).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и вилдаглиптином может привести к повышению риска развития ангионевротического отека (см. раздел 4.5). Следует соблюдать осторожность при назначении лизиноприла пациентам, уже принимающим рацекадотрил, ингибиторы mTOR и вилдаглиптин (см. раздел 4.5).

Анафилактоидные реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе

Анафилактоидные реакции были зарегистрированы у пациентов, проходящих диализ с использованием высокопроточных мембран (например, AN 69) и одновременно получающих ингибитор АПФ. У таких пациентов следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или назначения другого антигипертензивного препарата.

Анафилактоидные реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности

Редко у пациентов во время афереза липопротеинов низкой плотности с декстрансульфатом, получающих ингибиторы АПФ, возникали опасные для жизни анафилактоидные реакции. Этих реакций удалось избежать, временно приостановив терапию ингибиторами АПФ перед каждым аферезом.

Десенсибилизация

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующего лечения (например, ядом перепончатокрылых), наблюдались анафилактоидные реакции. Этого можно избежать, если временно прекратить лечение ингибитором АПФ. Однако непреднамеренный повторный прием лекарственного препарата 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 (см. раздел 4.8). Механизм этого синдрома не изучен. Пациенты, принимающие лизиноприл, у которых развивается желтуха или выраженное повышение уровня печеночных ферментов, должны прекратить прием препарата Лизиноприл и получить соответствующее медицинское наблюдение.

Нейтропения/агранулоцитоз

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, были зарегистрированы нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия (см. раздел 4.8). У пациентов с нормальной функцией почек и отсутствием других осложняющих факторов нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз обратимы после отмены ингибитора АПФ.

Лизиноприл следует назначать с особой осторожностью пациентам с заболеваниями соединительной ткани с сосудистыми проявлениями, проходящим курс лечения иммунодепрессантами, а также в комбинации с аллопуринолом или прокаинамидом, особенно если у пациентов имеются нарушения функции почек. У таких пациентов вследствие большой вероятности развития выраженной нейтропении и агранулоцитоза повышен риск развития тяжелых инфекций, в некоторых случаях устойчивой к интенсивной терапии антибиотиками. В случае назначения препарата Лизиноприл данным пациентам, рекомендуется проводить регулярный лабораторный контроль показателей крови, а пациентов следует предупредить о необходимости сообщать врачу о любых признаках инфекции.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные, что сопутствующее применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) или алискирена увеличивает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС в результате сочетания ингибитора АПФ с БРА II или алискиреном не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если терапия двойной блокадой считается абсолютно необходимой, ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, электролитов и артериального давления.

Не следует назначать одновременный прием ингибиторов АПФ и БРА II пациентам с диабетической нефропатией.

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

Кашель

При применении ингибиторов АПФ сообщалось о возникновении кашля. Кашель, как правило, постоянный, непродуктивный и прекращается после отмены препарата. При дифференциальной диагностике кашля следует учитывать возможность кашля, индуцированного ингибиторами АПФ.

Оперативное вмешательство / анестезия

У пациентов, которым проводится обширное хирургическое вмешательство или анестезия средствами, которые вызывают артериальную гипотензию, лизиноприл может блокировать образование ангиотензина II на фоне компенсаторной секреции ренина. При развитии

артериальной гипотензии, возникающей за счет этого механизма, состояние может быть скорректировано увеличением ОЦК.

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызвать развитие гиперкалиемии за счет ингибирования высвобождения альдостерона. У пациентов с нормальной функцией почек этот эффект обычно незначительный. Однако у пациентов с нарушением функции почек, сахарным диабетом и/или у пациентов, принимающих средства, содержащие калий (в том числе калийсодержащие заменители соли), калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), другие препараты, вызывающие повышение уровня калия в крови (например, гепарин, триметоприм или ко-тримоксазол), и особенно антагонисты альдостерона или антагонисты рецепторов ангиотензина, может возникнуть гиперкалиемия. Пациентам, получающим ингибиторы АПФ, назначать калийсберегающие диуретики и антагонисты рецепторов ангиотензина следует с осторожностью, необходимо контролировать уровень калия в крови и функцию почек (см. раздел 4.5).

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин, необходимо осуществлять постоянный гликемический контроль во время первого месяца терапии ингибиторами АПФ (см. раздел 4.5).

Литий

Комбинация лития и лизиноприла, как правило, не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Беременность

Ингибиторы АПФ не следует назначать во время беременности. За исключением случаев, когда продолжение терапии ингибиторами АПФ является жизненно необходимым. Пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на терапию альтернативными антигипертензивными препаратами с установленным профилем безопасности применения во время беременности. Когда диагностируется беременность, терапию ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

Вспомогательные вещества

Препарат Лизиноприл содержит вспомогательное вещество лактоза моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Другие антигипертензивные препараты

При применении лизиноприла с другими антигипертензивными препаратами (например, нитроглицерин и другие нитраты или другие вазодилататоры) может возникнуть резкое снижение артериального давления (аддитивный эффект).

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада РААС посредством комбинированного использования ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с более высокой частотой возникновения таких нежелательных реакций, как гипотензия, гиперкалиемия и снижение почечной функции (в т.ч. острая почечная недостаточность) по сравнению с применением одного препарата (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарственные препараты, повышающие риск возникновения ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку это увеличивает риск развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4).

Сопутствующее лечение ингибиторами АПФ с ингибитором mTOR (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус) или ингибиторами нейтральной эндопептидазы (NEP-ингибиторы) (например, рацекадотрил), вилдаглиптином или активатором тканевого плазминогена может увеличить риск развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Диуретические препараты

При дополнительном назначении диуретика пациенту, которому проводится лечение лизиноприлом, как правило, наступает аддитивный антигипертензивный эффект. При назначении лизиноприла пациентам, которые уже принимают диуретики, особенно тем, которым диуретики назначены недавно, возможно чрезмерное снижение артериального давления. Риск возникновения симптоматической артериальной гипотензии может быть снижен при прекращении приема диуретиков до начала лечения лизиноприлом (см. разделы 4.2 и 4.4).

Калийные добавки, калийсберегающие диуретики или заменители соли, содержащие калий, и другие препараты, которые могут повысить уровень калия в крови

Хотя уровень калия в сыворотке обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, принимающих лизиноприл, может возникнуть гиперкалиемия (см. раздел 4.8). Применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, триамтерена или амилорида), калийных добавок или заменителей соли, содержащих калий, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке.

Также следует соблюдать осторожность при совместном приеме лизиноприла с другими препаратами, повышающими уровень калия в крови, такими как триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, как и амилорид. Поэтому сочетание лизиноприла с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется. При необходимости совместного применения следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать содержание калия в крови.

Если лизиноприл применяется совместно с калийсберегающим диуретиком, гипокалиемия индуцированная приемом диуретика, может быть уменьшена.

Циклоспорин

Гиперкалиемия может возникнуть при одновременном применении ингибиторов АПФ с циклоспорином. При совместном применении рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в крови.

Гепарин

Гиперкалиемия может возникнуть при одновременном применении ингибиторов АПФ с гепарином. При совместном применении рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в крови.

Препараты лития

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов лития сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в крови и появлении токсических эффектов. Одновременное применение тиазидных диуретиков может увеличить риск токсичности лития и усилить уже повышенную токсичность лития с ингибиторами АПФ. Одновременное применение лизиноприла и препаратов лития не рекомендуется, но в случае обоснованной необходимости применения данной комбинации следует тщательно контролировать содержание лития в крови (см. раздел 4.4).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту (≥ 3 г/сутки)

При совместном применении ингибиторов АПФ и нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе ацетилсалициловой кислоты в противовоспалительных дозах, ингибиторов циклооксигеназы второго типа (ЦОГ-2) и неселективных НПВП) возможно ослабление антигипертензивного эффекта. Совместный прием НПВП и ингибиторов АПФ может привести к повышению риска ухудшения почечной функции, включая возможную острую почечную недостаточность, и к повышению уровня калия в крови, особенно у пациентов с исходно сниженной функцией почек. Эти эффекты обычно являются обратимыми. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пожилым пациентам. Необходимо обеспечить пациентам адекватное потребление жидкости, а также рассмотреть необходимость контроля функции почек после назначения комбинированной терапии и проводить его периодически в дальнейшем.

Препараты золота

Нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации включают приливы, тошноту, головокружение и гипотензию, которые могут быть очень тяжелыми), возникающие после инъекции препаратов золота (например, натрия ауротиомалат), чаще наблюдались у пациентов, получающих терапию ингибиторами АПФ.

Трициклические антидепрессанты / антипсихотики / анестетики

Одновременное применение некоторых анестезирующих лекарственных препаратов, трициклических антидепрессантов и антипсихотиков с ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему снижению артериального давления (см. раздел 4.4).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Гипогликемические лекарственные препараты

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических препаратов (инсулин, пероральные гипогликемические препараты) может привести к усилению гипогликемического эффекта с риском развития гипогликемии. Наибольший риск развития наблюдается в течение первых недель совместного применения, а также у пациентов с нарушением функции почек.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики, β -блокаторы, нитраты

Лизиноприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками, β -блокаторами и нитратами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется в течение первого триместра беременности (см. раздел 4.4). Применение ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах беременности противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенности при воздействии ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не являются исчерпывающими, но нельзя исключать небольшое повышение риска. Пациенткам, планирующим беременность, необходимо назначить альтернативную антигипертензивную терапию с доказанной безопасностью при беременности, за исключением случаев, когда применение ингибиторов АПФ является обоснованно

необходимым. Если диагностирована беременность, лечение ингибиторами АПФ необходимо немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативную терапию.

Применение ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах беременности может приводить к развитию токсических эффектов у плода (ухудшение функции почек, олигогидрамнион, замедление окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

В случае если прием ингибиторов АПФ осуществляется со второго триместра беременности, рекомендуется проводить ультразвуковое исследование функции почек и костей черепа плода.

Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под пристальным наблюдением для предотвращения возможного развития гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Лактация

Поскольку информация о проникновении лизиноприла во время грудного вскармливания отсутствует, лизиноприл не следует назначать в период лактации. Предпочтение следует отдать альтернативной терапии с доказанной безопасностью применения в период лактации, особенно при вскармливании новорожденных или недоношенных детей.

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

Во время приема препарата Лизиноприл могут возникнуть головокружение и усталость (см. раздел 4.8). При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать данную информацию.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены в соответствии с системно-органный классификацией и частотой встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 2 - Таблица нежелательных реакций, связанных с приемом препарата Лизиноприл

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Снижение гемоглобина, снижение гематокрита
	Очень редко	Угнетение деятельности костного мозга, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз (см. раздел 4.4), гемолитическая анемия, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Анафилактические / анафилактоидные реакции
Эндокринные нарушения	Редко	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения метаболизма и питания	Очень редко	Гипогликемия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, головная боль
	Нечасто	Колебания настроения, парестезия, вертиго, расстройство вкусовых ощущений, расстройство сна, галлюцинации
	Редко	Спутанность сознания, нарушение обоняния
	Частота неизвестна	Симптомы депрессии, обморок
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Инфаркт миокарда или цереброваскулярные нарушения вероятно на фоне чрезмерного снижения артериального давления у пациентов высокого риска (см. раздел 4.4), ощущение сердцебиения, тахикардия
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	Бронхоспазм, синусит, аллергический альвеолит / эозинофильная пневмония
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Диарея, рвота
	Нечасто	Тошнота, боль в животе и нарушения пищеварения
	Редко	Сухость во рту
	Очень редко	Панкреатит, кишечный ангионевротический отек
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), желтуха и печеночная недостаточность (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Сыпь, зуд
	Редко	Крапивница, алопеция, псориаз, гиперчувствительность / ангионевротический отек: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел 4.4)

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
	Очень редко	Потливость, пузырчатка, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, кожная псевдолимфома
		Сообщалось о симптомокомплексе, который может включать один или несколько из следующих: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительные антинуклеарные антитела, повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, сыпь, фоточувствительность кожи или другие дерматологические проявления
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Нарушение функции почек
	Редко	Уремия, острая почечная недостаточность
	Очень редко	Олигурия/анурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Импотенция
	Редко	Гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Усталость, астения
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Повышение концентрации мочевины, повышение концентрации креатинина, повышение активности печеночных ферментов, гиперкалиемия
	Редко	Повышение уровня билирубина, гипонатриемия

Дети

Данные по безопасности, полученные в ходе клинических исследований, свидетельствуют о том, что лизиноприл в целом хорошо переносится детьми с АГ, а профиль безопасности в этой возрастной группе сопоставим с профилем безопасности у взрослых.

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.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Телефон: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Телефон: (+374 10) 23-16-82, 23-08-96, 23-47-32, 23-20-91

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Факс: (+374 10) 23-21-18, 23-29-42

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

Республика Казахстан

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» КМ и ФК МЗ РК

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: + 996 (312) 21-92-88

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт: <https://www.pharm.kg>

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Имеются ограниченные данные о передозировке у людей.

Симптомы

Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать гипотензию, циркуляторный шок, нарушения электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию или брадикардию, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение

При передозировке рекомендуется внутривенное введение физиологического раствора. В случае развития гипотензии пациенту следует принять горизонтальное положение и приподнять ноги. При возможности рассматривается терапия внутривенным введением ангиотензина II и/или катехоламинов. В случае, если прием препарата произошел недавно, необходимо принять меры по выведению лизиноприла (например, вызвать рвоту, промыть желудок, ввести сорбенты и натрия сульфат). Лизиноприл выводится из системного кровотока

гемодиализом (см. раздел 4.4). При развитии брадикардии, устойчивой к медикаментозной терапии, показана постановка водителя ритма. Необходим постоянный контроль основных показателей жизнедеятельности, содержания электролитов и концентраций креатинина в крови.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензивную систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: C09AA03.

Механизм действия

Лизиноприл является ингибитором пептидил-дипептидазы. Он блокирует ангиотензин-превращающий фермент, который катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II (сосудосуживающий фермент). Ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона в коре надпочечников. Подавление АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II, уменьшению сосудосуживающей активности и снижению секреции альдостерона. Последнее может приводить к увеличению содержания калия в крови.

Фармакодинамические эффекты

Несмотря на то, что основной механизм, по которому лизиноприл снижает артериальное давление, заключается в подавлении активности РААС, лизиноприл также эффективен у пациентов с низкорениновой гипертензией. АПФ идентичен кининазе II, ферменту, разрушающему брадикинин, в результате чего повышается концентрация брадикинина в крови. Роль повышенного уровня брадикинина в ходе лечения лизиноприлом полностью не выяснена и требует дальнейшего изучения.

Клиническая эффективность и безопасность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Влияние лизиноприла на заболеваемость и смертность при ХСН было изучено путем сравнения высокой и низкой дозы лизиноприла (32,5 мг или 35 мг 1 раз в сутки и 2,5 мг или 5 мг 1 раз в сутки) 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 реакций у пациентов, получавших высокие или низкие дозы лизиноприла, были схожими как по характеру, так и по количественным параметрам. Прогнозируемые нежелательные реакции, 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 прогрессирующей дисфункцией левого желудочка у пациентов, перенесших инфаркт миокарда без клинических проявлений сердечной недостаточности.

Острый инфаркт миокарда

В исследовании GISSI-3, которое проводилось для сравнения эффектов лизиноприла и нитроглицерина, назначаемых по отдельности или в комбинации в течение 6 недель, лизиноприл, принимаемый в течение 24 часов после острого инфаркта миокарда, обеспечил статистически значимое снижение риска смертности на 11 % по сравнению с контролем ($2p=0,03$).

Снижение риска смертности при приеме нитроглицерина было незначительным, но комбинация лизиноприла и нитроглицерина обеспечила значимое снижение риска смертности на 17 % по сравнению с контролем ($2p=0,02$).

В подгруппе с высоким риском смертности (пожилые пациенты (> 70 лет) и женщины) наблюдалось снижение риска по комбинированной конечной точке: смертность от всех причин / госпитализация по всем причинам и снижение риска смерти от всех причин / госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.

Действие на РААС

Было проведено 2 крупных контролируемых исследования (ONTARGET и VA NEPHRON-D), в которых изучали совместное применение ингибитора АПФ с БРА II. ONTARGET было исследованием, проведенным с участием пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе или сахарным диабетом 2 типа, сопровождающимся признаками повреждения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D было проведено с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не показали существенного положительного влияния на почечные и/или сердечно-сосудистые исходы и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острого повреждения почек и/или гипотензии по сравнению с монотерапией.

Учитывая их схожие фармакодинамические свойства, эти результаты также актуальны для других ингибиторов АПФ и БРА II.

Поэтому ингибиторы АПФ и БРА II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

ALTITUDE (исследование алискирена при диабете 2 типа с использованием конечных точек сердечно-сосудистых и почечных заболеваний) было исследованием, разработанным для проверки пользы добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеванием или обоими. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт были численно более частыми в группе алискирена, чем в группе плацебо, а нежелательные реакции и серьезные нежелательные реакции, представляющие интерес (гиперкалиемия, гипотензия и почечная дисфункция), чаще сообщались в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Детская популяция

В клиническом исследовании с участием 115 детей с АГ в возрасте 6–16 лет, пациенты весом менее 50 кг получали 0,625 мг, 2,5 мг или 20 мг лизиноприла 1 раз в сутки, а пациенты весом 50 кг и более получали 1,25 мг, 5 мг или 40 мг лизиноприла 1 раз в сутки. По истечении 2 недель прием лизиноприла 1 раз в сутки снижал минимальное артериальное давление в

зависимости от дозы с постоянной продемонстрированной при дозах более 1,25 мг.

антигипертензивной

эффективностью,

Этот эффект был подтвержден в фазе отмены, когда диастолическое давление выросло примерно на 9 мм рт. ст. больше у пациентов, рандомизированных в группу плацебо, чем у пациентов, рандомизированных в группу средних и высоких доз лизиноприла. Дозозависимый антигипертензивный эффект лизиноприла был одинаковым в нескольких подгруппах, разделенных по возрасту, результатах шкалы Таннера (шкала, описывающая половое созревание детей, подростков и взрослых), полу и расе.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема лизиноприла пиковые концентрации ($C_{\max}$) в сыворотке достигаются примерно в течение 7 часов, хотя наблюдалась тенденция к небольшой задержке во времени, необходимом для достижения пиковых концентраций в сыворотке у пациентов с острым инфарктом миокарда. Абсорбция лизиноприла составляет в среднем 25 % при значительной межиндивидуальной вариабельности (6–60 %) в диапазоне исследованных доз (5–80 мг). Абсорбция лизиноприла не зависит от приема пищи.

Распределение

Лизиноприл не связывается с белками плазмы крови, за исключением циркулирующего ангиотензинпревращающего фермента. Исследования на крысах показывают, что лизиноприл плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Выведение

Лизиноприл не подвергается метаболизму и выводится полностью в неизменном виде с мочой. При многократном приеме лизиноприл имеет эффективный период полувыведения накопления 12,6 часов. Клиренс лизиноприла у здоровых людей составляет приблизительно 50 мл/мин. Снижение концентрации в крови демонстрирует длительную терминальную фазу, которая не способствует накоплению препарата. Эта терминальная фаза, вероятно, представляет собой насыщаемое связывание с АПФ и не пропорциональна дозе.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с циррозом печени абсорбция лизиноприла снижается (приблизительно на 30 %), однако AUC (площадь под кривой «концентрация-время») увеличивается (приблизительно на 50 %) по сравнению со здоровыми добровольцами из-за снижения клиренса.

Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек приводит к увеличению AUC и периода полувыведения лизиноприла, но эти изменения становятся клинически значимыми только тогда, когда скорость клубочковой фильтрации снижается ниже 30 мл/мин/1,73 м². При легкой и умеренной почечной недостаточности (КК 30–80 мл/мин) среднее значение AUC увеличивается на 13 %, в то время как при тяжелой почечной недостаточности (КК 5–30 мл/мин) наблюдается увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза.

Лизиноприл можно вывести с помощью диализа. В течение 4 часов гемодиализа плазменные концентрации лизиноприла снижаются в среднем на 60 % (при КК 40–55 мл/мин).

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью

У данной категории пациентов абсолютная биодоступность лизиноприла снижается примерно на 16 %; однако AUC увеличивается в среднем на 125 % по сравнению со здоровыми пациентами.

Пожилые пациенты

У пациентов пожилого возраста концентрация лизиноприла в плазме крови и AUC увеличиваются примерно на 60 %, по сравнению с пациентами молодого возраста.

Дети

В клиническом исследовании изучался фармакокинетический профиль лизиноприла у 29 детей (в возрасте от 6 до 16 лет) с артериальной гипертензией с СКФ выше 30 мл/мин/1,73 м². Значения AUC и C_{max} у детей в этом исследовании соответствовали значениям, наблюдаемым у взрослых.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, основанные на традиционных исследованиях общей фармакологии, токсичности повторных доз, генотоксичности и канцерогенного потенциала не выявили особой опасности для человека. Было показано, что ингибиторы АПФ, как класс, оказывают нежелательное воздействие на позднее развитие плода, приводя к гибели плода, и вызывают врожденные нарушения, в частности, касающиеся развития черепа. Также сообщалось о фетотоксичности, задержке внутриутробного развития и незаращении баталова (артериального) протока. Считается, что эти аномалии развития частично связаны с прямым воздействием ингибиторов АПФ на ренин-ангиотензиновую систему плода, и частично – с ишемией, возникающей в результате артериальной гипотензии у матери, и снижением фетоплацентарного кровотока и снабжения плода кислородом/нутриентами.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

крахмал картофельный

целлюлоза микрокристаллическая

стеариновая кислота

повидон

лактоза моногидрат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке) для защиты от света и влаги при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ и фольги алюминиевой.
3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№10×3, №10×6).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь
Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»
222518, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64
Тел/факс +375 (177) 73-56-12, 74-42-80.
Электронная почта: market@borimed.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь
Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов»
222518, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64
Тел/факс +375 (177) 73-56-12, 74-42-80.
Электронная почта: market@borimed.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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