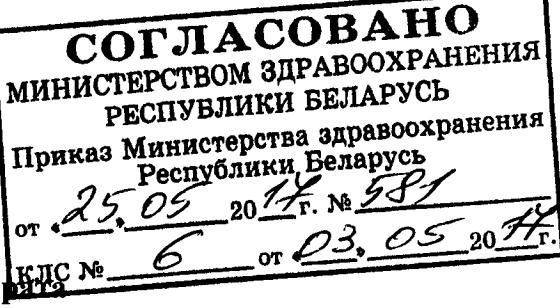


НД РБ

1201 - 2017

ДАПРИЛ
(DAPRIL)

Инструкция
по применению препарата



Торговое название препарата: Даприл (Dapril).

Международное название препарата: Лизиноприл (Lisinopril).

Состав:

Каждая таблетка содержит *активное вещество* – лизиноприла дигидрат 5,45 мг, 10,89 мг и 21,78 мг, эквивалент лизиноприла 5 мг, 10 мг и 20 мг соответственно и *вспомогательные вещества* – маннитол, двусосновной фосфат кальция дигидрат, оксид железа красный (Е172), крахмал кукурузный, крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500), магния стеарат.

Описание:

Таблетки 5 мг: круглые, выпуклые таблетки от розовато-желтого до оранжевого цвета диаметром 6 мм, допустимы мраморность и вкрапления.

Таблетки 10 мг: круглые, выпуклые таблетки от розовато-желтого до оранжевого цвета диаметром 7 мм, допустимы мраморность и вкрапления.

Таблетки 20 мг: круглые, выпуклые таблетки от розовато-желтого до оранжевого цвета диаметром 8 мм, допустимы мраморность и вкрапления.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Код ATC: C09AA03.

Фармакологические свойства

ONTARGET было исследование, проведенное у пациентов с сердечно-сосудистыми и сосудисто-мозговыми заболеваниями, или сахарным диабетом 2 типа, сопровождаемый признаками повреждения конечного органа. VA NEPHRON-D провел исследование у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Данные исследования не выявили существенного положительного влияния на функции почек и / или исходов сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и / или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая их аналогичные фармакодинамические свойства, данные результаты также относятся и к другим ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II. Поэтому не рекомендуется одновременно применять ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II у больных с диабетической нефропатией. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) исследование было предназначено для проверки пользы от внедрения алискирена к стандартной терапии ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания, или обоих случаях. Исследование было досрочно прекращено в связи с повышенным риском неблагоприятных исходов. Смертность в результате сердечно-сосудистого заболевания и инсульта встречалась численно чаще в группе лечения алискиреном, чем в группе плацебо, а также чаще сообщалось о побочных эффектах и серьезных побочных эффектах (гиперкалиемия, гипотензия и нарушения функции почек) в группе лечения алискиреном, чем в группе плацебо".

Фармакодинамика

Лизиноприл является ингибитором пептидил-дипептидазы. Он блокирует ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), который катализирует превращение ангиотензина I в сосудосуживающий фермент, ангиотензин II. 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 плазме крови.

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

Фармакокинетика

Лизиноприл - не содержащий сульфгидрильной группы ингибитор АПФ, активный при приеме внутрь.

Всасывание

После приема внутрь максимальные концентрации лизиноприла в сыворотке крови наблюдаются приблизительно через 7 часов, при этом отмечалась тенденция к незначительному увеличению времени достижения максимальных концентраций в сыворотке крови у пациентов с острым инфарктом миокарда. На основании данных о выведении с мочой средняя степень всасывания лизиноприла составляет приблизительно 25%, вариабельность у разных пациентов составляет от 6 до 60% в исследованном диапазоне доз (от 5 до 80 мг). У пациентов с сердечной недостаточностью абсолютная биодоступность лизиноприла снижается примерно до 16%. Прием пищи не влияет на всасывание лизиноприла.

Распределение

Лизиноприл не связывается с другими белками плазмы крови, кроме АПФ, циркулирующего в крови. Исследования на крысах указывают на то, что лизиноприл плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Выведение

Лизиноприл не метаболизируется и полностью выводится с мочой в неизмененном виде. При многократном приеме эффективный кумулятивный полупериод лизиноприла составляет 12,6 часа. Клиренс лизиноприла у здоровых добровольцев составляет приблизительно 50 мл/мин. Снижение концентрации в сыворотке крови имеет пролонгированную терминалную фазу, которая не влияет на аккумуляцию препарата. Эта заключительная фаза, вероятно, свидетельствует об интенсивном связывании с АПФ и не пропорциональна дозе.

Фармакокинетика у особых групп пациентов***Пациенты с нарушением функции печени***

Нарушение функции печени у пациентов с циррозом приводит к уменьшению абсорбции лизиноприла (примерно на 30 %), а также к увеличению экспозиции (примерно на 50 %) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие снижения клиренса.

Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек снижает элиминацию лизиноприла, который выводится почками, но такое снижение является клинически важным лишь тогда, когда скорость

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь

клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин. При легком и умеренном нарушении функции почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) среднее значение AUC увеличилось на 13 %, тогда как при тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина 5-30 мл/мин) наблюдалось увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза. Лизиноприл может быть выведен с помощью диализа. В течение 4 часов гемодиализа концентрации лизиноприла в плазме снижались в среднем на 60 % с диализным клиренсом 40-55 мл/мин.

Сердечная недостаточность

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют большую экспозицию лизиноприла по сравнению со здоровыми добровольцами (увеличение значения AUC в среднем составляет 125 %), но, основываясь на количестве лизиноприла, определенному в моче, имеющееся уменьшение абсорбции составляет примерно 16 % по сравнению со здоровыми добровольцами.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста концентрации лизиноприла в плазме крови и значение площади под кривой «концентрация в плазме - время» выше (увеличение составляет около 60 %) по сравнению с пациентами младшего возраста.

Показания к применению

Артериальная гипертензия: в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными лекарственными средствами.

Хроническая сердечная недостаточность (в качестве комбинированной терапии).

Острый инфаркт миокарда: кратковременное (6 недель) лечение пациентов со стабильными показателями гемодинамики в первые 24 часа после острого инфаркта миокарда.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к препарату и другим ингибиторам АПФ;
- ангионевротический отек в анамнезе (в т.ч. при применении ингибиторов АПФ);
- наследственный и идиопатический ангионевротический отек;
- беременность, период лактации; при обнаружении беременности следует немедленно прекратить прием препарата, поскольку препараты, которые действуют непосредственно на систему ренин-ангиотензин, могут привести к травмированию и смерти развивающегося плода;
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).
- одновременное применение иАПФ, или БРА II с Алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или умеренной/ тяжелой почечной недостаточностью ($\text{СФК} < 60\text{мл}/\text{мин}/1,73\text{м}^2$).
(См. разделы «Лекарственное взаимодействие», «Фармакологические свойства»)

С осторожностью: двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; состояние после трансплантации почки; аортальный или митральный стеноз с нарушением гемодинамики или при гипертрофической кардиомиопатии; артериальная гипотензия; угнетение костномозгового кроветворения; гиперкалиемия; гипонатриемия (повышенный риск развития артериальной гипотензии у пациентов, находящихся на малосолевой или бессолевой диете); первичный гиперальдостеронизм; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (диарея, рвота); заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия), подагра, гиперурикемия, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная недостаточность, тяжелая хроническая сердечная недостаточность.

Способ применения и дозы

Лизиноприл следует принимать внутрь 1 раз в сутки, примерно в одно и то же время, запивая достаточным количеством воды. Прием пищи не влияет на абсорбцию лизиноприла. Дозу и курс лечения устанавливает врач индивидуально для каждого пациента в зависимости от тяжести заболевания и уровня артериального давления. Таблетка не предназначена для деления. По этой причине дозировка 2,5 мг не может быть обеспечена препаратом в дозировке 5 мг.

Артериальная гипертензия

Лизиноприл можно применять в качестве монотерапии и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Начальная доза Для больных с артериальной гипертензией рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг. У пациентов с очень активной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (в частности с реноваскулярной гипертензией, повышенным выведением соли из организма и/или сниженным объемом межклеточной жидкости, сердечной недостаточностью или тяжелой артериальной гипертензией) возможно чрезмерное снижение артериального давления после приема начальной дозы. Для таких пациентов рекомендуемая доза составляет 2,5-5 мг, начало лечения должно проходить под непосредственным наблюдением врача. Уменьшение начальной дозы рекомендуется также при почечной недостаточности (см. Таблицу1).

Поддерживающая доза.

Обычная рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг однократно в сутки. Если назначение этой дозы не дает достаточного терапевтического эффекта в течение 2-4 недель - ее можно увеличить. Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

Пациенты, принимающие диуретические препараты.

Симптоматическая гипотензия может возникнуть после начала лечения лизиноприлом. Это вероятно у пациентов, принимающих диуретики при лечении лизиноприлом. Таким пациентам рекомендуется принимать препарат с осторожностью из-за вероятности повышенного выведения электролитов из организма и/или снижение объема межклеточной жидкости. Если есть такая возможность, необходимо прекратить лечение диуретиками за 2-3 дня до начала терапии лизиноприлом. Для больных с артериальной гипертензией, которые не могут прекратить лечение диуретиками, терапию лизиноприлом следует начинать с дозы 5 мг. Необходимо контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови. Последующие дозы лизиноприла необходимо подбирать в соответствии с реакцией артериального давления. В случае необходимости терапию диуретиками можно возобновить.

Подбор дозы для пациентов с почечной недостаточностью.

Дозировка для больных с почечной недостаточностью должна базироваться на КК, как показано ниже в таблице.

Таблица 1. Подбор дозы для пациентов с почечной недостаточностью

Клиренс креатинина (мл/мин)	Начальная доза (мг/день)
<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

- Дозировку и/или частоту приема необходимо рассчитывать, исходя из показателей реакции артериального давления.

Дозу можно постепенно увеличивать, пока артериальное давление не нормализуется, или до достижения максимальной дозы 40 мг в сутки.

Хроническая сердечная недостаточность.

Пациентам с симптомной сердечной недостаточностью следует принимать лизиноприл в качестве вспомогательной терапии к диуретикам, препаратам наперстянки или β-адреноблокаторам. Терапию лизиноприлом можно начинать с дозы 2,5 мг 1 раз в сутки, прием препарата необходимо проводить под наблюдением врача, чтобы выявить первоначальный эффект препарата на артериальное давление.

Дозировку препарата лизиноприл необходимо повышать:

- увеличивая дозу не более чем на 10 мг;
- интервалы между повышением дозы должны составлять не менее 2 недель
- в высшей дозе, которую переносит пациент, максимум до 35 мг 1 раз в сутки.

Подбор дозы должен базироваться на клинической реакции каждого отдельного пациента. Пациентам, которые имеют высокий риск симптоматической гипотензии, например, пациентам с повышенным уровнем вывода соли из организма с или без гипонатриемии, пациентам с гиповолемией или пациентам, которые проходили интенсивную терапию диуретиками, необходимо улучшить свое состояние, если это возможно, до начала терапии лизиноприлом. Необходимо контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови.

Острый инфаркт миокарда.

В зависимости от обстоятельств, пациент должен пройти стандартную рекомендуемую терапию, такую как лечение тромболитиками, аспирином и блокаторами β-адренорецепторов. Вместе с этим можно применять нитроглицерин (в т.ч. и трансдермально).

Начальная доза (первые 3 дня после перенесенного инфаркта).

Лечение лизиноприлом можно начать в первые 24 часа после появления первых симптомов. Лечение не следует начинать, если показатель систолического АД составляет менее 100 мм рт. ст. Начальная доза лизиноприла составляет 5 мг перорально, затем принимать 5 мг через 24 часа, 10 мг через 48 часов и 10 мг ежедневно. Пациентам с систолическим давлением, не превышающим 120 мм рт. ст., перед началом или во время терапии в первые 3 дня после инфаркта лечения следует начинать с низкой дозы - 2,5 мг. При почечной недостаточности (клиренс креатинина < 80 мл / мин) начальную дозу лизиноприла необходимо подбирать в соответствии с показателями клиренса креатинина пациента (см. таблицу 1).

Поддерживающая доза.

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. В случае возникновения артериальной гипотензии (системическое давление менее 100 мм рт. Ст.) Поддерживающая суточная доза не должна превышать 5 мг, в случае необходимости указанную дозу можно уменьшить до 2,5 мг. Если после приема лизиноприла наблюдается пролонгированное артериальная гипотензия (системическое давление остается меньше 90 мм рт. Ст. В течение более 1 часа), необходимо отменить терапию препаратом. Рекомендуется терапия в течение 6 недель, затем необходимо провести повторную оценку состояния пациента. Пациентам с симптомами сердечной недостаточности необходимо и дальше продолжать лечение лизиноприлом.

Пациенты пожилого возраста.

В клинических испытаниях не было выявлено изменений в эффективности или безопасности препарата, связанных с возрастом. Однако при достижении возраста, ассоциируется со снижением функции почек, начальную дозу лизиноприла необходимо подбирать в соответствии с указаниями, приведенными в таблице. После этого дозу нужно подбирать в соответствии с реакцией и артериального давления.

Применение у пациентов после пересадки почки.

Опыт в отношении применения лизиноприла у пациентов с недавней трансплантацией почки отсутствует. Поэтому прием лизиноприла в данном случае не рекомендуется.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Меры предосторожности

Симптоматическая гипотензия

Симптоматическая гипотензия редко возникает у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией на фоне применения лизиноприла артериальная гипотензия с большей вероятностью возникнет на фоне гиповолемии, например, при применении диуретиков, ограничения поваренной соли в диете, при проведенииodializa, диареи или рвоте или наличия выраженной ренин-зависимой гипертензии (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Побочное действие»). У пациентов с сердечной недостаточностью, независимо от наличия сопутствующей почечной недостаточности, наблюдалось развитие симптоматической гипотензии. Наиболее вероятно развитие симптоматической гипотензии у пациентов с более тяжелой сердечной недостаточностью, при которой используются более высокие дозы петлевых диуретиков, гипонатриемией или функциональной почечной недостаточностью. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической гипотензии необходим тщательный контроль состояния при начале терапии или коррекции дозы. То же самое относится к пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярным заболеванием, у которых слишком сильное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

При возникновении артериальной гипотензии следует придать пациенту горизонтальное положение, при необходимости рекомендована внутривенная инфузия 0,9% раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия, как правило, не является противопоказанием для дальнейшего лечения; дальнейшее лечение обычно проходит без осложнений после восстановления артериального давления в результате коррекции гиповолемии.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или сниженным артериальным давлением возможно дополнительное снижение системного артериального давления при применении лизиноприла. Данный эффект ожидаем и не является поводом для прекращения лечения. Если гипотензия приводит к клиническим проявлениям, то может быть показано снижение дозы или отмена лизиноприла.

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда.

При остром инфаркте миокарда нельзя начинать лечение лизиноприлом, если через предварительное применение вазодилататоров существует риск дальнейших серьезных гемодинамических нарушений. Это касается пациентов с систолическим артериальным давлением 100 мм рт. ст. или меньше, или кардиогенным шоком. В течение первых 3 дней после инфаркта миокарда дозу препарата необходимо уменьшить, если систолическое давление не превышает 120 мм рт. ст. Если показатель систолического артериального давления равен или составляет менее 100 мм рт. ст., подобранные дозы необходимо снизить до 5 мг или временно до 2,5 мг. Если после приема лизиноприла наблюдается пролонгированная артериальная гипотензия (системическое давление остается меньше 90 мм рт. ст. В течение более 1 часа), необходимо отменить лечение лизиноприлом.

Стеноз аортального и митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и при приеме других ингибиторов АПФ, лизиноприл следует принимать осторожно пациентам со стенозом митрального клапана или затруднением выброса левого желудочка, такими как аортальный стеноз или гипертрофическая кардиомиопатия.

Нарушение функции почек

В случае почечной недостаточности (клиренс креатинина < 80 мл/мин), начальную дозу лизиноприла необходимо скорректировать в соответствии с показателем клиренса креатинина пациента (см. таблицу 1), а затем - в зависимости от реакции больного на

лечение. У этих пациентов необходимо ежедневно контролировать уровень калия в сыворотке крови и клиренс креатинина.

У пациентов с *сердечной недостаточностью* гипотензия после начала лечения ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. В таких случаях сообщалось о развитии острой почечной недостаточности, обычно обратимой.

У некоторых пациентов с *двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки*, которые принимали ингибиторы АПФ, повышались уровни мочевины и креатинина сыворотки, которые обычно возвращались к норме после прекращения терапии. Чаще уровни мочевины и креатинина росли у пациентов с почечной недостаточностью. В случае наличия реноваскулярной гипертензии увеличивается риск развития тяжелой артериальной гипертензии и почечной недостаточности. Лечение подобных больных следует начинать под наблюдением врача, низкими дозами и их тщательным подбором. Поскольку терапия диуретиками может способствовать всему выше указанному, их прием следует прекратить и контролировать функцию почек в течение первых недель лечения лизиноприлом.

У некоторых больных с *артериальной гипертензией* без явных заболеваний сосудов почек прием лизиноприла, особенно на фоне диуретиков, вызывает повышение уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови эти изменения, как правило, бывают незначительными и преходящими. Чаще у пациентов с почечной недостаточностью в анамнезе. В таком случае, возможно, потребуется снижение дозы препарата и/или прекращение приема диуретика и/или лизиноприла.

Лечение *острого инфаркта миокарда* лизиноприлом не показано пациентам с признаками дисфункции почек, при которой отмечается повышенный уровень креатинина в сыворотке крови > 177 мкмоль/л и/или протеинурия > 500 мг/сут. Если почечная недостаточность развивается при лечении лизиноприлом (концентрация креатинина в сыворотке крови > 265 мкмоль/л или увеличение в 2 раза показателя до лечения), тогда врач может рассматривать возможность прекращения приема лизиноприла.

Гиперчувствительность/англоневротический отек.

В очень редких случаях сообщалось о ангионевротическом отеке лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или горлани у пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ. В период лечения ангионевротический отек может возникнуть в любое время. В таких случаях прием препарата необходимо немедленно прекратить, начать соответствующую терапию и установить наблюдение для обеспечения полного исчезновения симптомов. В случаях, когда отек локализован в области языка, что не приводит к нарушению дыхания, пациент может потребовать длительного наблюдения, поскольку терапия антигистаминными средствами и ГКС может оказаться недостаточной.

В очень редких случаях сообщалось о летальном исходе в связи с развитием ангионевротического отека горлани или языка. У пациентов с вовлечением языка, голосовой щели или горлани риск обструкции дыхательных путей выше, особенно при наличии хирургического вмешательства в области дыхательных путей. В таких случаях показана неотложная терапия, которая может включать введение адреналина и/или поддержание проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под строгим медицинским наблюдением до полного и устойчивого разрешения симптомов.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов, принадлежащих к негроидной расе, чем у пациентов других рас. Пациенты, у которых ранее отмечался ангионевротический отек, не связанный с лечением ингибиторами АПФ, могут быть подвержены большему риску развития ангионевротического отека при приеме ингибитора АПФ (см. раздел «Противопоказания»).

Анафилактические реакции у пациентов, проходящих гемодиализ.

Сообщалось об анафилактических реакциях у пациентов, проходивших гемодиализ с использованием высокопроточных мембран (например, AN 69) и одновременно

лечившихся ингибиторами АПФ. Этим пациентам необходимо **предложить изменить диализные мембранны на мембранны другого типа или применять антигипертензивный препарат другого класса.**

Анафилактоидные реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)
В редких случаях возможно развитие опасных для жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, во время афереза ЛПНП с применением декстрана сульфата. Подобные реакции удавалось избежать, если перед каждым проведением афереза временно прекратить прием ингибитора АПФ.

Десенсибилизация.

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, к яду перепончатокрылых), развиваются стойкие анафилактоидные реакции. Этих реакций удалось избежать у таких пациентов путем временного прекращения приема ингибиторов АПФ, но после неосторожного повторного применения медицинского препарата реакции восстанавливались.

Печеночная недостаточность.

Очень редко ингибиторы АПФ ассоциировались с синдромом, который начинается с холестатической желтухи и быстро прогрессирует до некроза и (иногда) к летальному исходу. Механизм этого синдрома не выявлен. Пациентам, у которых во время приема лизиноприла развилась желтуха или наблюдались значительное повышение печеночных ферментов, следует прекратить прием препарата и предоставить соответствующую медицинскую помощь.

Нейтропения/агранулоцитоз.

Сообщалось о случаях нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получавших ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения наблюдается редко. После прекращения приема ингибитора АПФ нейтропения и агранулоцитоз имеют обратимый характер. Необходимо с чрезвычайной осторожностью лизиноприл пациентам с коллагенозом сосудов, а также при получении пациентами иммунодепрессивной терапии, при лечении аллопуринолом или прокаинамидом, или при комбинации этих осложняющих факторов, особенно на фоне нарушения функции почек. При применении препарата таким пациентам рекомендуется проводить периодический контроль количества лейкоцитов в крови и предупредить пациента о необходимости сообщать о любых признаках инфекции.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Получены данные, что сопутствующее применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Двойная блокада РААС за счет комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена по этой причине не рекомендована (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакодинамика»).

Если двойная блокада абсолютно необходима, то такое лечение следует проводить под врачебным наблюдением при частом тщательном контроле функции почек, содержания электролитов и артериального давления. У пациентов с диабетической нефропатией не следует применять комбинированную терапию ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Расовая принадлежность.

Ингибиторы АПФ могут вызвать более выраженный ангионевротический отек у пациентов с темным цветом кожи, чем у больных европеоидной расы. Также у данной группы больных гипотензивный эффект лизиноприла является менее выраженным вследствие преобладания низких фракций ренина.

Кашель.

1201 - 2017

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Приказом Министерства здравоохранения

Приказом Министерства здравоохранения

После применения ингибиторов АПФ возможно появление кашля. Обычно кашель носит непродуктивный характер и прекращается после отмены терапии.

Хирургические вмешательства/анестезия.

У пациентов, перенесших общее хирургическое вмешательство или анестезию средствами, вызывающими гипотензию, лизиноприл может блокировать образование аngiotenzina II после компенсаторного секреции ренина. Если наблюдается артериальная гипотензия, возникшая благодаря этому механизму, необходимо откорректировать уровень ОЦК.

Гиперкалиемия

Сообщалось о нескольких случаях повышения уровня калия в сыворотке крови пациентов, проходивших терапию ингибиторами АПФ, включая лизиноприл. Среди пациентов, имеющих высокий риск развития гиперкалиемии, находятся пациенты с почечной недостаточностью, сахарным диабетом или, одновременно применяют калийные добавки, калийсберегающие диуретики или заменители соли с содержанием калия, или пациенты, которые принимают другие препараты, повышающие уровень калия в сыворотке крови (например, гепарин). Если одновременное применение этих препаратов считается целесообразным, рекомендуется регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови.

Пациенты, больные сахарным диабетом.

У больных сахарным диабетом, принимающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин, необходимо осуществлять тщательный гликемический контроль во время первого месяца терапии ингибиторами АПФ.

Литий.

Комбинация лития и лизиноприла не рекомендуется.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами
Препарат может влиять на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами, особенно в начале лечения, когда риск развития артериальной гипотензии более вероятен.

Беременность и лактация

Применение ингибиторов АПФ не рекомендуется в первом триместре беременности и противопоказано во втором и третьем триместрах.

Эпидемиологические данные о риске проявления тератогенности при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не позволяют сделать окончательное заключение, однако некоторое повышение риска не исключается. За исключением тех случаев, когда невозможно произвести замену ингибитора АПФ на иную альтернативную терапию, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на антигипертензивную терапию лекарственными средствами, у которых профиль безопасности для беременных женщин является хорошо изученным. При наступлении беременности прием ингибитора АПФ должен быть прекращен незамедлительно и при необходимости назначена иная антигипертензивная терапия.

При применении ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах беременности установлено проявление фетотоксического действия (нарушение функции почек, олигогидрамниоз, задержка окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). В случае, если прием ингибитора АПФ осуществлялся со второго триместра беременности, рекомендуется УЗИ функции почек и костей черепа. У новорожденных, матери которых принимали ингибиторы АПФ, необходимо тщательно контролировать артериальное давление для предотвращения возможного развития гипотензии.

Поскольку информация о применении лизиноприла в период кормления грудью отсутствует, не рекомендуется его назначение в данный период. Следует рассмотреть возможность назначения антигипертензивной терапии лекарственными средствами, у которых профиль безопасности для кормящих женщин является хорошо изученным.

Нежелательные реакции

При применении лизиноприла, как и других ингибиторов АПФ, может возникать ряд побочных эффектов со следующей частотой: очень частые (1/10), частые (1/100 < 1/10), нечастые (1/1000 < 1/100), редкие (1/10000 < 1/1000), очень редкие (< 1/10000), неизвестные (не могут быть оценены на основании доступных данных).

Расстройства системы крови и лимфатической системы.

Редкие: снижение гемоглобина, снижение гематокрита.

Очень редкие: угнетение костного мозга, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лимфоаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Нарушения питания и метаболизма.

Очень редкие: гипогликемия.

Расстройства нервной системы и психики.

Частые: головокружение, головная боль.

Нечастые: колебания настроения, парестезии, головокружение, расстройство вкусовых ощущений, расстройство сна.

Редкие: спутанность сознания, обонятельные расстройства.

Частота не известна: симптомы депрессии, потеря сознания.

Расстройства со стороны сердца и сосудов.

Частые: ортостатические эффекты, включая гипотензию.

Нечастые: чувство учащенного сердцебиения, тахикардия, инфаркт миокарда или цереброваскулярные нарушения, возможно на фоне развития вторичной гипотензии у пациентов с высоким риском, Синдром Рейно.

Расстройства со стороны органов дыхания и грудной клетки.

Частые: кашель.

Нечастые: ринит.

Очень редкие: бронхоспазм, синусит, аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония.

Желудочно-кишечные расстройства.

Частые: диарея, рвота.

Нечастые: тошнота, боль в животе, диспепсия.

Редкие: сухость во рту.

Очень редкие: панкреатит, кишечная ангидема, гепатит - или гепатоцеллюлярный или холестатический, желтуха и печеночная недостаточность.

Расстройства со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Нечастые: покраснение, зуд, повышенная чувствительность/ангионевротический отек (англоневротический отек лица, губ, языка, глотки и/или горлани).

Редкие: крапивница, алопеция, псориаз.

Очень редкие: потливость, пузырчатка, токсический некролиз эпидермиса, Синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, кожная псевдолимфома.

Имеется сообщение о симптомокомплексе, включающем один или более следующих симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артрит/артралгия, антинуклеарные антитела, повышенная СОЭ, эозинофilia и лейкоцитоз, кожная сыпь, фоточувствительность кожи и другие кожные проявления.

Расстройства со стороны почек и мочевыводящих путей.

Частые: почечная дисфункция.

Редкие: уремия, почечная недостаточность.

Очень редкие: олигурия/анурия.

Эндокринные нарушения.

Редко: неадекватная секреция антидиуретического гормона.

Расстройства со стороны репродуктивной системы и молочных желез.

Нечастые: импотенция.

Редкие: гинекомастия.

Общие расстройства и расстройства в месте введения.

Нечастые: усталость, астения.

Лабораторные исследования.

Нечастые: повышение мочевины в крови, повышение сывороточного креатинина, повышение активности печеночных ферментов, гиперкалиемия.

Редкие: повышение сывороточного билирубина, гипонатриемия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Гипотензивные препараты

При применении лизиноприла совместно с другими гипотензивными препаратами (например, нитроглицерин и другие нитраты или другие сосудорасширяющие средства) возможно резкое снижение артериального давления (аддитивный эффект). Следует избегать одновременного применения лизиноприла и алискирен-содержащих препаратов (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Диуретики

Одновременный прием диуретических средств с лизиноприлом, как правило, оказывает дополнительное гипотензивное действие. При назначении лизиноприла пациентам, которые уже принимают диуретики или которым недавно назначены диуретики, возможно чрезмерное снижение артериального давления. Риск развития симптоматической гипотензии может быть снижен при прекращении приема диуретиков до начала лечения лизиноприлом (см. разделы «Меры предосторожности» и «Способ применения и дозы»),

Препараты калия, калийсберегающие диуретики

Несмотря на то, что в клинических исследованиях содержание калия в сыворотке крови обычно оставалось в пределах нормальных значений, у некоторых пациентов наблюдалась гиперкалиемия. Факторы риска развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, сахарный диабет и сопутствующее применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, триамтерена или амилорида), калийсодержащих пищевых добавок или калийсодержащих заменителей соли. Применение калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих пищевых добавок или калийсодержащих заменителей соли, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, может привести к значительному повышению содержания калия в сыворотке крови. Если лизиноприл назначают одновременно с калийнесберегающим диуретиком, гипокалиемия, индуцированная приемом диуретика, может уменьшиться.

Литий

Обратимое повышение сывороточных концентраций лития и его токсичности были зарегистрированы во время совместного применения лития с ингибиторами АПФ. Одновременное применение тиазидных диуретиков с ингибиторами АПФ может дополнительно повысить риск токсичности лития. Одновременный прием лизиноприла с литием не рекомендуется, но если такая комбинация необходима, необходим тщательный мониторинг содержания лития в сыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), включая ацетилсалициловую кислоту 3 г/сут

Когда ингибиторы АПФ применяют одновременно с нестероидными противовоспалительными препаратами (например, ацетилсалициловой кислотой при противовоспалительном режиме дозирования, ингибиторами ЦОГ-2 и неселективными НПВС), может произойти ослабление антигипертензивного эффекта. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС может привести к повышенному риску ухудшения функции почек, включая возможность острой почечной недостаточности, а также увеличение концентрации калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с

1201 - 2017

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
от 12.01.2017 № 2017

нарушеннной функцией почек. Эти эффекты обычно обратимы. Комбинации ингибиторов АПФ и НПВС следует назначать с осторожностью, особенно у **пожилых пациентов**.
должны поддерживать адекватный водный баланс; после проведения курса терапии необходимо проверить функцию почек.

Препараты золота

Нитратоподобные реакции (симптомы вазодилатации, в том числе приливы, тошнота, головокружение и гипотензия, которые могут быть очень тяжелыми) чаще могут развиваться при одновременном назначении ингибиторов АПФ и препаратов золота в виде инъекций.

Трициклические антидепрессанты / Нейролептики / анестетики

Одновременное применение определенных анестетиков, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему снижению артериального давления.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Противодиабетические препараты

Эпидемиологические исследования показали, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулина, пероральных гипогликемических средств), может усиливать гипогликемическое действие последних с риском развития гипогликемии. Этот эффект более вероятен в течение первых недель комбинированного лечения и у пациентов с почечной недостаточностью.

Активаторы тканевого плазминогена

Сопутствующее лечение с тканевыми активаторами плазминогена может увеличить риск ангионевротического отека.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики, бета-блокаторы, нитраты

Лизиноприл может быть использован одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в дозировках, обеспечивающих антиагрегантный эффект), тромболитиками, бета-блокаторами и/или нитратами.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Двойная блокада РААС с применением иАПФ, БРА II, или Алискирена не рекомендуется у всех пациентов, особенно у пациентов с диабетической нефропатией.

Передозировка

Симптомы: артериальная гипотензия, циркуляторный шок, брадикардия, водно-электролитные нарушения, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, усиленное сердцебиение, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение: внутривенное введение солевых растворов. В случаях возникновения артериальной гипотензии пациента необходимо положить в горизонтальное положение. Если есть возможность, можно применить введение ангиотензина II и I или введение катехоламинов. Если препарат применяли недавно, принять меры по выводу лизиноприла из организма (например, вызвать рвоту, промывание желудка, применение абсорбентов и сульфата натрия). Использование кардиостимулятора показано при устойчивости к терапии брадикардии. Необходимо часто проверять показатели жизненно важных органов, концентрацию электролитов и креатинина в сыворотке крови.

Лизиноприл может быть удален из организма с помощью гемодиализа, при этом следует избегать использования высокопропускных мембран поликарбонатных (например AN 69).

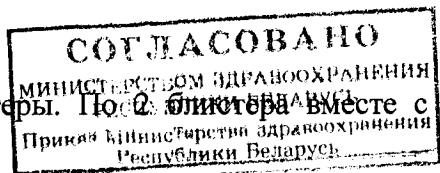
Форма выпуска

Таблетки 5 мг и 10 мг по 10 штук в ПВХ/алюминиевые блистеры. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

ПД РБ

1201 - 2017

Таблетки 20 мг по 10 штук в ПВХ/алюминиевые блистеры
инструкцией по применению в пачку картонную.



Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C. Беречь от детей!

Срок годности: 4 года.

Не использовать позже срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек:

Отпускается по рецепту врача.

Фирма-производитель, страна

Медокеми Лтд., Кипр.

Medochemie Ltd., Constantinopel Str., Limassol, P.O.Box 51409, Cyprus
тел. 8-10-357-25-560-863