

НД РБ

6730 - 2018

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

от «09» 2018 г. № 936

К.ЛС № 8 от «27» 08 2018 г.

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
ЛИЗИНОПРИЛ ГРИНДЕКС таблетки 10 мг или 20 мг

2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Международное непатентованное название: Лизиноприл (*Lisinoprilum*)

Описание

Таблетки 10 мг: круглые плоскоцилиндрические таблетки белого цвета с фаской и риской (для деления на 4 равные части/дозы, или для облегчения глотания) на одной стороне.

Таблетки 20 мг: круглые плоскоцилиндрические таблетки белого цвета с фаской.

3. СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1 таблетка содержит:

активное вещество – 10 мг или 20 мг лизиноприла (в виде лизиноприла дигидрата),
вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный; крахмал кукурузный;
кальция гидрофосфат, безводный; маннитол; кремния диоксид коллоидный,
безводный; магния стеарат.

4. ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки.

5. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА, КОД АТХ

Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы АПФ.

Код АТХ: C09AA03

6. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Лизиноприл ингибирует АПФ, который является пептидилдипептидазой, катализирующей преобразования ангиотензина I в вазоконстрикторный пептид, ангиотензин II. Ангиотензин II также стимулирует секрецию альдостерона в коре надпочечников. Угнетение АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что приводит к снижению активности вазопрессоров и секреции альдостерона, а также может привести к увеличению концентрации калия в сыворотке крови.

Поскольку механизм действия при артериальной гипертензии осуществляется посредством угнетения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, лизиноприл оказывает гипотензивное действие даже у гипертензивных пациентов с низким уровнем ренина. АПФ идентичен киназе II, ферменту, который расщепляет брадикинин. Роль повышенного уровня брадикинина (который имеет выраженные вазодилатирующие свойства) в ходе лечения лизиноприлом полностью не выяснена и требует дальнейшего изучения.

Применение лизиноприла пациентам с артериальной гипертензией вызывает приблизительно одинаковое понижение кровяного давления как в лежачем положении, так и в положении стоя, не вызывая компенсаторную тахикардию. Симптоматическую ортостатическую гипотензию обычно не наблюдают, однако у пациентов с водно-электролитным нарушением она возможна, поэтому необходимо





учитывать. У большинства пациентов гипотензивное действие можно наблюдать через 1 час после перорального применения разовой дозы лизиноприла; максимальный гипотензивный эффект лизиноприла наблюдают через 6 часов. Хотя гипотензивное действие наблюдается в течение 24 часов после применения рекомендованной суточной дозы, в некоторых исследованиях действие было продолжительнее и более выраженным при применении дозы 20 мг или больше, по сравнению с меньшими дозами. Для достижения оптимального понижения кровяного давления может быть необходимо 2-4 недели лечения.

При длительном применении лизиноприла его действие сохраняется. Внезапное прекращение применения лизиноприла не было связано с резким повышением кровяного давления по сравнению с уровнем перед лечением. Пациентам, принимавшим большие дозы лизиноприла, понижение кровяного давления лизиноприлом было более быстрым. Эффективность и безопасность лизиноприла была одинаковой у пожилых и молодых пациентов.

Клиническая эффективность и безопасность

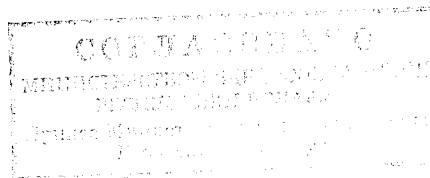
Влияние лизиноприла на заболеваемость и смертность при сердечной недостаточности было изучено путем сравнения высокой дозы лизиноприла (32,5 мг или 35 мг один раз в день) с низкой дозой (2,5 мг или 5 мг один раз в день). В исследовании принимали участие 3164 пациента со средним периодом последующего 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 сердечной недостаточности снизилось на 24% ($p=0,002$) у пациентов, получавших высокие дозы лизиноприла, по сравнению с пациентами, получавшими низкие дозы.

Изменения симптомов у пациентов, получавших высокие и низкие дозы лизиноприла, были одинаковыми.

Результаты исследования показали, что общие профили нежелательных явлений у пациентов, получавших высокие или низкие дозы лизиноприла, являются схожими как по характеру, так и по количественным параметрам. Прогнозируемые нежелательные явления, возникавшие 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.

В исследовании GISSI-3 использовался 2x2 факториальный дизайн для сравнения эффектов лизиноприла и глицерилтринитрата (нитроглицерина), которые применялись отдельно или в комбинации в течение 6 недель, относительно контрольной группы. В исследовании, в котором участвовали 19394 пациента, получавших лечение в течение 24 часов после острого инфаркта миокарда, лизиноприл обеспечивал статистически значимое снижение риска смерти, составлявшее 11%, по сравнению с контролем ($2p=0,03$). Снижение риска при приеме нитроглицерина не являлось статистически значимым, однако комбинация лизиноприла и нитроглицерина приводила к статистически значимому снижению





риска смерти, составлявшему 17%, по сравнению с контролем ($2p=0,02$). В подгруппах пожилых людей (возраст >70 лет) и женщин, заранее определенных как пациенты, подверженные высокому риску смерти, значительное преимущество наблюдалось в отношении комбинированной конечной точки: смертности и функции сердца. Комбинированная конечная точка для всех пациентов, а также подгрупп, подверженных высокому риску, через 6 месяцев также значительно улучшалась у пациентов, получавших лизиноприл или лизиноприл плюс нитроглицерин в течение 6 недель, что указывало на профилактическое действие лизиноприла. Как при применении любой вазодилатирующей терапии, при лечении лизиноприлом отмечалась повышенная частота развития артериальной гипотензии и нарушения функции почек, однако данные явления не сопровождалось пропорциональным увеличением смертности.

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании ($N=335$), в котором сравнивали лизиноприл с блокатором кальциевых каналов у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с начальной нефропатией с микроальбуминурией, прием 10-20 мг лизиноприла один раз в сутки в течение 12 месяцев, снижал систолическое/диастолическое артериальное давление на 13/10 мм рт. ст., а экскрецию альбумина с мочой на 40 %. По сравнению с блокатором кальциевых каналов, который вызвал такое же снижение артериального давления, у пациентов, получавших лизиноприл, было выявлено значительно большее снижение экскреции альбумина с мочой, что свидетельствует о том, что АПФ-ингибирующее действие лизиноприла, в дополнение к антигипертензивному эффекту, также уменьшало микроальбуминурию прямым воздействием на ткани почек.

Лечение лизиноприлом не влияет на контроль гликемии, что подтверждается отсутствием значительного влияния на уровни гликозилированного гемоглобина ($HbA1c$).

Вещества, действующие на ренин-ангиотензиновую систему (РАС)

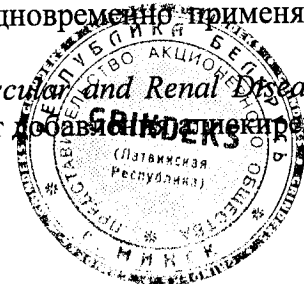
В двух больших рандомизированных контролируемых клинических исследованиях *ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)* и *VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)* было изучено комбинированное применение ингибиторов АПФ с блокаторами рецепторов ангиотензина II.

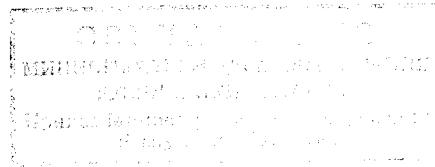
В исследовании *ONTARGET* участвовали пациенты, у которых в анамнезе имелось заболевание сердечно-сосудистой системы или цереброваскулярная болезнь, или сахарный диабет 2 типа с доказательствами повреждения органа-мишени. В исследовании *VA NEPHRON-D* участвовали пациенты с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

В этих исследованиях не наблюдали значительного и благотворного влияния на функции почек и/или сердечно-сосудистой системы и смертность, в свою очередь, наблюдали увеличенную гиперкалиемию, острое повреждение почек и/или риск появления артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией. Принимая во внимание похожие фармакодинамические свойства этих лекарств, эти результаты можно отнести также к другим ингибиторам АПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II.

Поэтому пациентам с диабетической нефропатией нельзя одновременно применять ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) было исследованием, в котором изучалась польза от добавления алскирена





дополнительно к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II пациентам с сахарным диабетом 2 типа и хронической почечной болезнью, болезнью сердечно-сосудистой системы или обеими этими болезнями. Исследование было преждевременно прекращено из-за повышенного риска нежелательных результатов. В группе алискирена, по сравнению с группой плацебо, статистически чаще наблюдали сердечно-сосудистую смерть и случаи инсульта, и в группе алискирена, по сравнению с группой плацебо, чаще сообщали о нежелательных побочных действиях и серьезных побочных действиях, представляющих интерес (гиперкалиемии, артериальной гипотензии и нарушениях деятельности почек).

Дети и подростки

В клиническом исследовании 115 детей с артериальной гипертензией в возрасте 6-16 лет, пациенты с весом менее 50 кг получали 0,625 мг, 2,5 мг или 20 мг лизиноприла один раз в день, а пациенты с весом 50 кг и более получали 1,25 мг, 5 мг или 40 мг лизиноприла один раз в день. Через 2 недели лизиноприл, принимавшийся один раз в день, снижал артериальное давление в дозозависимой манере с устойчивой антигипертензивной эффективностью, которая проявлялась в дозах выше 1,25 мг.

Данный эффект был подтвержден в фазе отмены, когда диастолическое артериальное давление поднялось примерно на 9 мм рт. ст. больше у пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, чем у пациентов, которые были рандомизированы в группы средних и высоких доз лизиноприла. Дозозависимый антигипертензивный эффект лизиноприла в нескольких демографических подгруппах был одинаковым: возраст, стадии Таннера, пол и раса.

Фармакокинетика

Лизиноприл – это перорально активный ингибитор АПФ, который не содержит сульфгидрила.

Абсорбция

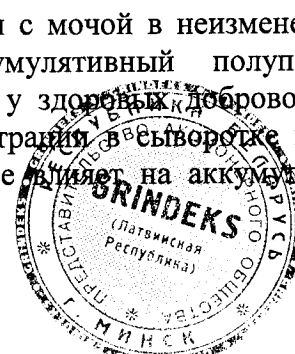
После перорального приема лизиноприла максимальная его концентрация в сыворотке крови достигается в течение 7 часов. У пациентов с острым инфарктом миокарда наблюдается тенденция к незначительному увеличению времени, необходимого для достижения максимальной концентрации в сыворотке крови. Среднее значение абсорбции лизиноприла составляет примерно 25 % и варьирует у отдельных пациентов в зависимости от величины принятой дозы (5-80 мг) в диапазоне от 6 до 60 %. Эти данные основаны на количестве препарата, определенного в моче. У пациентов с сердечной недостаточностью абсолютная биодоступность снижается примерно на 16 %. Наличие пищи в желудочно-кишечном тракте не влияет на абсорбцию 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 неизменном 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 терминальную 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

Нарушение 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.

Нарушение функции почек

В случае нарушения функции почек уменьшается выведение лизиноприла через почки, но это является клинически важным лишь тогда, когда скорость 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.

Дети и подростки

Фармакокинетический профиль лизиноприла исследовали у 29 пациентов в возрасте от 6 до 16 лет, страдающих артериальной гипертензией, со скоростью клубочковой фильтрации более 30 мл/мин/1,73 м². После приема дозы от 0,1 до 0,2 мг/кг максимальная равновесная концентрация лизиноприла в плазме крови была достигнута в течение 6 часов, а степень всасывания, на основании данных о выведении с мочой, составляла приблизительно 28 %. Эти значения аналогичны значениям, полученным ранее у взрослых.

Значения AUC и C_{max} у детей в этом исследовании сопоставимы с теми, которые были получены для взрослых.

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.

7. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия

Лечение артериальной гипертензии.

Сердечная недостаточность

Лечение симптоматической сердечной недостаточности.

Острый инфаркт миокарда

Кратковременное лечение (6 недель) пациентов со стабильной гемодинамикой в течение 24 часов после острого инфаркта миокарда.



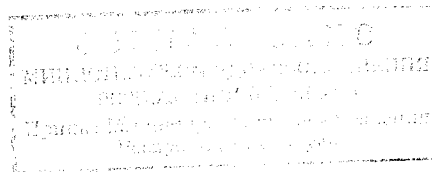


Таблица 1. Подбор дозы при почечной недостаточности

Клиренс креатинина (мл/мин)	Начальная доза (мг/день)
Меньше 10 мл/мин (в том числе пациентам, которым проведен диализ)	2,5 мг*
10-30 мл/мин	2,5-5 мг
31-80 мл/мин	5-10 мг

* Дозы и/или частоту применения следует подбирать в зависимости от реакции артериального давления. Дозу можно понижать постепенно до стабилизации артериального давления или до максимальной дозы – 40 мг в день.

Применение у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте от 6 до 16 лет

Рекомендуемая начальная доза пациентам с массой тела от 20 до 50 кг составляет 2,5 мг один раз в сутки, пациентам с массой тела ≥ 50 кг – 5 мг один раз в сутки. Дозу подбирают индивидуально до максимальной 20 мг в сутки пациентам с массой тела от 20 до 50 кг, и 40 мг в сутки – пациентам с массой тела ≥ 50 кг.

Дозы больше 0,61 мг/кг (или превышающие 40 мг) не исследованы у педиатрических пациентов (см. раздел «Фармакодинамика»).

Детям с пониженной функцией почек следует оценить необходимость применения меньшей начальной дозы или увеличения интервалов между дозами.

Сердечная недостаточность

При лечении пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью, лизиноприл следует применять в качестве дополнительной терапии с диуретическими средствами и, при необходимости, сердечными гликозидами или бета-адреноблокаторами. Лечение лизиноприлом можно начать с начальной дозы 2,5 мг один раз в день, применяя лекарства под медицинским наблюдением, для определения начального влияния лекарства на артериальное давление. Дозу лизиноприла можно повышать:

- не больше чем на 10 мг;
- соблюдая интервал не меньше 2 недель;
- до наибольшей дозы, которую переносит пациент, но не больше 35 мг один раз в сутки.

Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от клинической ответной реакции пациента.

Пациентам с высоким риском симптоматической артериальной гипотензии, т.е., пациентам с избыточным выведением солей и гипонатриемией или без нее, пациентам с гиповолемией или пациентам, получившим интенсивную терапию диуретическими средствами, эти состояния следует корректировать, по возможности, перед началом лечения лизиноприлом. Следует контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови (см. раздел «Меры предосторожности»).

Дозировка при остром инфаркте миокарда

Пациентам соответственно следует получать рекомендованную стандартную терапию, т.е. тромболитические средства, аспирин и бета-адреноблокаторы. Лизиноприл можно применять вместе с глицерилтринитратом внутривенно или трансдермально.



**Начальная доза (в течение первых 3 дней после инфаркта)**

Лечение лизиноприлом следует начинать в течение 24 часов с момента появления симптомов инфаркта миокарда. Лечение не следует начинать, если систолическое АД ниже 100 мм рт. ст. Начальная доза лизиноприла составляет 5 мг внутрь, следующая доза 5 мг через 24 часа, 10 мг через 48 часов и 10 мг один раз в сутки. Пациентам с низким систолическим АД (120 мм рт. ст. или ниже) в начале лечения или в течение первых 3 суток после инфаркта миокарда следует назначать меньшую дозу лизиноприла - 2,5 мг внутрь (см. раздел «Меры предосторожности»).

При почечной недостаточности (клиренс креатинина <80 мл/мин), начальная доза лизиноприла должна быть скорректирована в соответствии с клиренсом креатинина пациента (см. таблицу 1).

Поддерживающая доза

Поддерживающая доза составляет 10 мг один раз в сутки. При возникновении артериальной гипотензии (систолическое АД ниже или равняется 100 мм рт. ст.) суточную поддерживающую дозу 5 мг можно кратковременно снизить до 2,5 мг, по необходимости. Если сохраняется длительная артериальная гипотензия (систолическое АД ниже, чем 90 мм рт. ст. дольше 1 часа), применение лизиноприла следует прекратить.

Лечение следует продолжать 6 недель, и потом повторно оценить состояние пациента. Если у пациента развились симптомы сердечной недостаточности, лечение лизиноприлом следует продолжить.

Диабетическая нефропатия

У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с начальной стадией нефропатией доза лизиноприла составляет 10 мг один раз в сутки, которую можно увеличить до 20 мг один раз в сутки, по необходимости, для понижения диастолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. в сидячем положении.

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

Дети и подростки

Ограничен опыт эффективности и безопасности применения лизиноприла гипертензивным детям старше 6 лет, но отсутствует опыт применения в случае других показаний (см. раздел «Фармакодинамика»). Лизиноприл не рекомендуется для применения детям в случае других показаний, кроме артериальной гипертензии. Это лекарство не рекомендуется детям в возрасте до 6 лет или детям с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) (см. раздел «Фармакокинетика»).

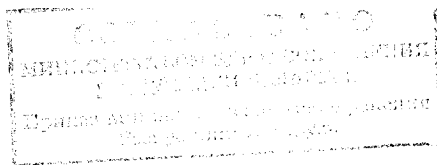
Пожилые люди

В клинических исследованиях не наблюдались отличия эффективности и безопасности лекарства, связанные с возрастом. Однако, если возраст пациента связан с понижением функции почек, то для определения начальной дозы лизиноприла следует учитывать показания таблицы 1. Далее дозы следует подбирать в зависимости от понижения артериального давления.

Применение пациентам с трансплантированной почкой

Отсутствует опыт применения лизиноприла у пациентов после недавно перенесенной трансплантации почки. Поэтому лечение лизиноприлом не рекомендуется.





Если Вы пропустили очередной прием препарата, примите его незамедлительно. Не применяйте двойную дозу для замены пропущенной. Продолжайте прием согласно рекомендациям врача.

9. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редкие: снижение гемоглобина, снижение гематокрита.

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

Нарушения питания и метаболизма

Очень редкие: гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы и психики

Частые: головокружение, головная боль.

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

Редкие: спутанность сознания, обонятельные расстройства, галлюцинации.

Частота не известна: симптомы депрессии, потеря сознания.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Частые: ортостатические эффекты, включая гипотензию.

Нечастые: инфаркт миокарда или цереброваскулярные нарушения, возможно развитие вторичной гипотензии у пациентов с высоким риском, сильное сердцебиение, тахикардия, синдром Рейно.

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения

Частые: кашель.

Нечастые: ринит.

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы

Частые: диарея, рвота.

Нечастые: тошнота, боль в животе, диспепсия.

Редкие: сухость во рту.

Очень редкие: панкреатит, кишечная ангиодема, гепатит – или гепатоцеллюлярный, или холестатический, желтуха и печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

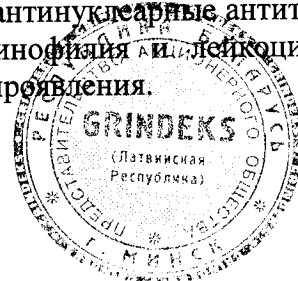
Нечастые: сыпь, зуд.

Редкие: крапивница, алопеция, псориаз, гиперчувствительность/ангионевротический отек (ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани).

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

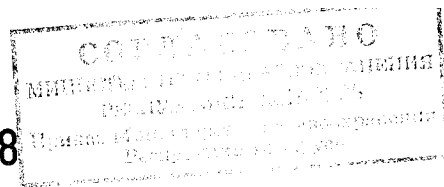
Имеется сообщение о симптомокомплексе, включающем один или более следующих симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, арталгия/артрит, антинуклеарные антитела, повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, кожная сыпь, фоточувствительность кожи и другие кожные проявления.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей



НД РБ

67 30 - 2018



Частые: почечная дисфункция.

Редкие: уремия, острая почечная недостаточность.

Очень редкие: олигурия/анурия.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Редкие: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ).

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечастые: импотенция.

Редкие: гинекомастия.

Общие нарушения и реакции 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.

При появлении перечисленных побочных реакций, а также при появлении побочных реакций, не упомянутых в инструкции, необходимо обратиться к врачу.

10. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

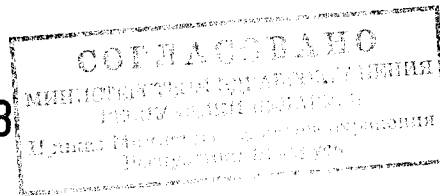
- Гиперчувствительность к лизиноприлу, любому вспомогательному веществу препарата или любому другому ингибитору ангиотензин превращающего фермента (АПФ).
- Ангионевротический отек, связанный с предыдущим применением ингибиторов АПФ, в анамнезе.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Второй и третий триместр беременности (см. раздел «Меры предосторожности» и подраздел «Беременность и кормление грудью»).
- Одновременное применение лизиноприла с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73м²) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакодинамика»).

11. ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: артериальная гипотензия, шок, нарушение водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция, тахикардия, пальпитация, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

Лечение: симптоматическое, рекомендуется внутривенное введение физиологического раствора. При артериальной гипотензии следует уложить пациента на кровать (ноги необходимо поднять). Возможна инфузия ангиотензина II и/или внутривенное введение катехоламинов. Если прием препарата был осуществлен недавно, то для его вывода рекомендуется промывание желудка, прием энтеросорбентов и сульфата натрия. Лизиноприл может быть выведен из организма с помощью гемодиализа. Для лечения стойкой брадикардии показано применение кардиостимулятора. Необходимо постоянно контролировать показатели жизненно важных функций, концентрации сывороточных электролитов и креатинина.





12. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Симптоматическая артериальная гипотензия

Симптоматическая артериальная гипотензия проявляется редко. У пациентов с артериальной гипертензией, принимающих лизиноприл, артериальная гипотензия чаще развивается вследствие гиповолемии при терапии диуретиками, ограничении употребления соли в пище, диализе, поносе или рвоте, или при тяжелых формах ренинзависимой гипертензии. У пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующей почечной недостаточностью или без нее наблюдались случаи симптоматической гипотензии. Она чаще обнаруживалась у пациентов с тяжелой формой сердечной недостаточности, которые вынуждены принимать высокие дозы петлевых диуретиков и у которых наблюдается гипонатриемия или функциональная почечная недостаточность. Пациентам с повышенным риском симптоматической гипотензии препарат следует начинать применять под наблюдением врача, при изменении дозы препарата контроль должен быть особенно тщательным. Подобный контроль необходим и для пациентов с ишемической болезнью сердца или заболеваниями сосудов мозга, у которых значительное снижение давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

В случае развития артериальной гипотензии пациента необходимо уложить на спину и при необходимости провести внутривенное вливание раствора натрия хлорида. Транзиторная артериальная гипотензия при приеме препарата не является противопоказанием для лечения, которое можно продолжить после нормализации АД и восстановления объема жидкости.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или пониженным АД препарат может дополнительно снизить уровень АД. Этот ожидаемый эффект обычно не является причиной для прекращения лечения. При возникновении симптоматической гипотензии, возможно, необходимо уменьшить дозу или прекратить применение лизиноприла.

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда

У пациентов с острым инфарктом миокарда лечение лизиноприлом нельзя начинать, если существует риск дальнейших серьезных гемодинамических нарушений после терапии вазодилататорами. Это касается пациентов с систолическим давлением 100 мм рт. ст. или ниже, или пациентов, находящихся в состоянии кардиогенного шока. Если систолическое давление 120 мм рт. ст. или ниже, то в течение первых трех дней после инфаркта следует уменьшить дозу препарата. Если систолическое давление 100 мм рт. ст. или ниже, то поддерживающую дозу препарата необходимо снизить до 5 мг или временно до 2,5 мг. При длительной артериальной гипотензии (систолическое давление менее 90 мм рт. ст. более 1 часа) применение лизиноприла следует прекратить.

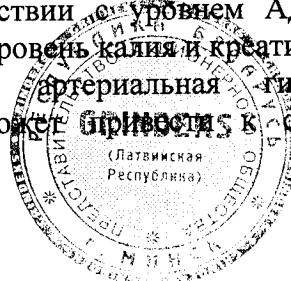
Стеноз аортального и/или митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл следует с осторожностью применять пациентам со стенозом митрального клапана и с обструкцией оттока из левого желудочка (например, при аортальном стенозе или гипертрофической кардиомиопатии).

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <80 мл/мин) начальную дозу лизиноприла следует подбирать в соответствии с уровнем клиренса креатинина (таблица), а в дальнейшем – в соответствии с уровнем АД. Таким пациентам необходимо периодически контролировать уровень калия и креатинина.

У пациентов с сердечной недостаточностью артериальная гипотензия, обусловленная применением ингибиторов АПФ, может привести к снижению



функции почек с последующим развитием обратимой (после отмены препарата) острой почечной недостаточности.

Обратимое повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови может наблюдаться у пациентов с *двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки*. Это чаще случается у пациентов с уже существующим нарушением функции почек. При наличии реноваскулярной гипертензии существует повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение следует начинать под тщательным медицинским контролем, с низких доз и с осторожной корректировкой доз. Так как применение диуретических средств может быть способствующим фактором ранее упомянутому, их применение следует прекратить и необходимо контролировать функцию почек в течение первых недель лечения лизиноприлом.

У некоторых пациентов с *артериальной гипертензией* без явных признаков поражения кровеносных сосудов почек может наблюдаться незначительное временное повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, особенно когда лизиноприл применялся одновременно с диуретиками. Это чаще случается у пациентов с уже существующим нарушением функции почек. Такое состояние требует снижения дозы и/или прекращения применения диуретика и/или лизиноприла. Лечение *острого инфаркта миокарда* лизиноприлом не показано пациентам с признаками дисфункции почек (концентрация креатинина (КК) превышает 177 мкмоль/л и/или протеинурия превышает 500 мг/сутки). Если во время терапии лизиноприлом развивается нарушение функции почек (КК превышает 265 мкмоль/л или этот показатель вдвое превышает таковой до лечения), препарат следует отменить.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

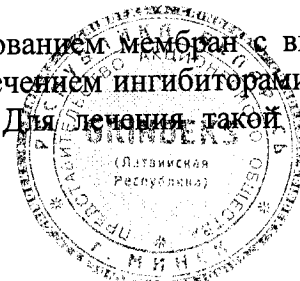
Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани в отдельных случаях наблюдался у пациентов, которые лечились ингибиторами АПФ, включая лизиноприл. В период лечения ангионевротический отек может развиваться в любое время. В таком случае применение лизиноприла следует немедленно прекратить, провести соответствующее лечение и наблюдать за пациентом до полного исчезновения симптомов. Даже в случаях, когда отек ограничивается только языком и признаки нарушения дыхания отсутствуют, пациенты могут нуждаться в длительном наблюдении, поскольку лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточным.

Очень редко были зарегистрированы летальные случаи вследствие ангионевротического отека гортани или языка. Если отек распространяется на язык, голосовые связки или гортань, то может возникнуть обструкция дыхательных путей, особенно у пациентов, ранее перенесших хирургическое вмешательство на органах дыхания. В таких случаях необходимо принять меры неотложной терапии (введение адреналина (эпинефрина) и/или поддержание проходимости дыхательных путей). Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

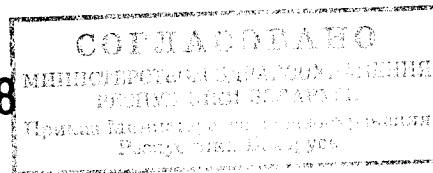
У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с терапией ингибиторами АПФ, может повышаться риск его развития при применении ингибиторов АПФ.

Анафилактоидные реакции при гемодиализе

У пациентов, которые находятся на диализе с использованием мембран с высокой проницаемостью (например, AN 69) и сопутствующим лечением ингибиторами АПФ, существует риск развития анафилактоидных реакций. Для лечения такой группы



НДРБ
6730 - 2018



пациентов рекомендуется для диализа использовать мембрану другого типа или другой антигипертензивный препарат.

Анафилактоидные реакции при аферезе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

Редко при аферезе ЛПНП с декстрансульфонатом у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, могут возникать опасные для жизни анафилактоидные реакции. Таких реакций можно избежать с помощью временной отмены терапии ингибиторами АПФ перед каждым аферезом.

Анафилактоидные реакции при десенсибилизирующей терапии

У пациентов, применявших ингибиторы АПФ, во время проведения десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых (например, пчелиный яд), развивались анафилактоидные реакции. Если такие пациенты воздерживались от приема ингибиторов АПФ на время десенсибилизации, реакций не наблюдалось, однако случайное введение ингибиторов АПФ провоцировало анафилактоидные реакции.

Нарушение функции печени

Очень редко с применением ингибиторов АПФ связывают синдром, который начинается с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирует до некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм этого синдрома неизвестен. Если у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, развивается желтуха или значительно повышается активность печеночных ферментов, препарат необходимо отменить и оставить пациента под наблюдением врача до исчезновения симптомов.

Нейтропения/агранулоцитоз

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

Лизиноприл следует применять особенно осторожно пациентам с заболеваниями соединительной ткани с сосудистыми проявлениями, при проведении лечения иммунодепрессантами, аллопуринолом или прокаинамидом, а также при комбинации этих факторов, особенно при наличии уже существующего нарушения функции почек. У некоторых таких пациентов развиваются тяжелые инфекции, которые иногда не реагируют на интенсивную терапию антибиотиками. При применении лизиноприла этой группе пациентов рекомендуется проводить периодический мониторинг лейкоцитов, а также следует предупредить пациента о необходимости информирования врача о любых признаках инфекции.

Этнические особенности

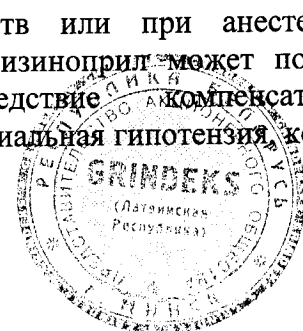
У представителей негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, чаще возникали ангионевротические отеки по сравнению с пациентами других рас. Как и у других ингибиторов АПФ, антигипертензивное действие лизиноприла менее выражено у пациентов негроидной расы, чем у пациентов другой расы, что, возможно, объясняется низким уровнем ренина в крови этих пациентов.

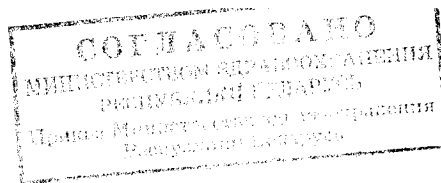
Кашель

При лечении ингибиторами АПФ может появиться непродуктивный постоянный кашель, который исчезает после отмены препарата. Кашель, вызванный ингибиторами АПФ, необходимо дифференцировать от кашля при других заболеваниях.

Хирургические вмешательства/анестезия

Во время значительных хирургических вмешательств или при анестезии с применением препаратов, вызывающих гипотензию, лизиноприл может повторно блокировать образование ангиотензина II вследствие компенсаторного высвобождения ренина. Если при этом развивается артериальная гипотензия, которую





можно объяснить этим механизмом, то ее следует корректировать путем увеличения объема жидкости.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов при приеме ингибиторов АПФ, в том числе лизиноприла, отмечалось увеличение концентрации калия в сыворотке крови. К факторам риска развития гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, сахарный диабет, одновременное применение калийсберегающих диуретиков, пищевых добавок, содержащих калий, или заменителей соли с калием, или других препаратов, вызывающих повышение концентрации калия в сыворотке крови (например, гепарин). Если прием вышеперечисленных препаратов на фоне лечения ингибиторами АПФ признается необходимым, рекомендуется регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) ассоциируется с повышенным риском развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с монотерапией. Двойная блокада РААС с применением ингибиторов АПФ, БРА II или алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Фармакологические свойства»).

В отдельных случаях, когда совместное применение ингибиторов АПФ и БРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления. Это относится к назначению кандесартана или валсартана в качестве дополнительной терапии к ингибиторам АПФ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Проведение двойной блокады РААС под тщательным наблюдением специалиста и обязательным мониторингом функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления, возможно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при переносимости антагонистов альдостерона (спиронолактона), у которых наблюдается персистенция симптомов хронической сердечной недостаточности, несмотря на проведение иной адекватной терапии.

Сахарный диабет

Пациентам, которые принимают пероральные антидиабетические препараты или инсулин, необходим тщательный гликемический контроль, особенно в первый месяц лечения ингибиторами АПФ.

Пациенты после трансплантации почки

Опыта применения препарата для лечения пациентов с недавно пересаженной почкой нет, поэтому препарат не применяют для этой группы пациентов.

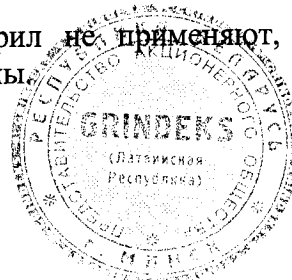
Литий

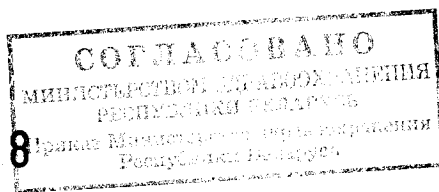
Обычно не рекомендуется одновременное применение лития и лизиноприла.

У больных пожилого возраста более высокая концентрация препарата в крови, поэтому требуется особая осторожность при определении дозы.

Дети и подростки

Детям и подросткам в возрасте до 18 лет лизиноприл не применяют, так как безопасность и эффективность его применения не изучены.



***Беременность и кормление грудью*****Беременность**

Применение ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не рекомендуется. Применение ингибиторов АПФ во втором и третьем триместре беременности противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Отсутствуют убедительные эпидемиологические доказательства тератогенного риска при применении ингибиторов АПФ в первом триместре беременности, однако нельзя исключить немного повышенный риск. Пациенткам, планирующим беременность, следует назначать другое антигипертензивное средство с установленным профилем безопасности для применения во время беременности, если только продолжение применения ингибиторов АПФ не считается необходимым. Сразу после диагностирования беременности применение ингибиторов АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, назначить альтернативную терапию.

Известно, что лечение ингибиторами АПФ во втором и третьем триместре беременности вызывает фетотоксичность (нарушение функции почек, олигогидрамнион, замедленное окостенение черепа) и неонатальную токсичность (почечную недостаточность, артериальную гипотензию, гиперкалиемию).

Если, начиная со второго триместра беременности, пациентка применяла ингибиторы АПФ, рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек и черепа плода.

В связи с риском возникновения артериальной гипотензии следует тщательно наблюдать за младенцами, чьи матери применяли ингибиторы АПФ (см. раздел «Противопоказания»).

Кормление грудью

Так как информация о применении лизиноприла в период кормления грудью недоступна, его применение в этот период не рекомендуется. Пациенткам следует назначать альтернативную терапию с лучшим профилем безопасности во время кормления грудью, особенно при кормлении грудью новорожденного или преждевременно рожденного младенца.

Влияние на способность управления автотранспортом и работу с движущимися механизмами

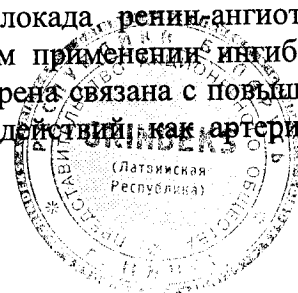
Во время лечения лизиноприлом в результате артериальной гипотензии возможно головокружение, особенно после приема начальных доз пациентами, принимающими диуретические средства. В этих случаях не рекомендуется управление транспортными средствами, а также выполнение работы, связанной с риском.

13. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**Антигипертензивные средства**

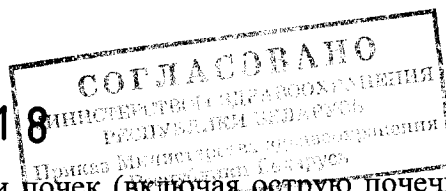
При применении лизиноприла с другими антигипертензивными средствами (например, глицерилтринитратом или другими нитратами, или другими вазодилататорами) артериальное давление может еще больше понизиться.

Средства, влияющие на РААС

Клинические данные свидетельствуют, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при комбинированном применении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с повышенным риском возникновения таких нежелательных побочных действий, как артериальная



НД РБ
67 30 - 20 18



гипотензия, гиперкалиемия и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). по сравнению с применением одного лекарства, которое влияет на РААС (см. разделы «Противопоказания», «Меры предосторожности», «Фармакодинамика»).

Диуретические средства

При добавлении диуретического средства к терапии лизиноприлом антигипертензивное действие дополняется. У пациентов, которые уже принимают диуретики, особенно у тех, кому диуретики были назначены недавно, применение лизиноприла иногда может вызвать чрезмерное снижение АД. Риск развития симптоматической артериальной гипотензии во время терапии лизиноприлом можно уменьшить при прекращении применения диуретического средства до начала применения лизиноприла (см. разделы «Меры предосторожности» и «Способ применения и дозировка»).

Калийсодержащие пищевые добавки, калийсберегающие диуретические средства или калийсодержащие солезаменители

Хотя в клинических исследованиях уровень калия в сыворотке обычно сохранялся в пределах нормы, у некоторых пациентов появлялась гиперкалиемия. Факторами риска гиперкалиемии является почечная недостаточность, сахарный диабет и одновременное применение калийсберегающих диуретических средств (например, спиронолактона, триамтерена или амилорида), калийсодержащих пищевых добавок или калийсодержащих заменителей соли.

Применение калийсодержащих пищевых добавок, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих солезаменителей, особенно у пациентов с нарушениями почечной деятельности, может существенно повысить уровень калия в сыворотке. При применении лизиноприла с калийвыводящими диуретиками, гипокалиемия, вызванная диуретическим средством, может уменьшиться.

Литий

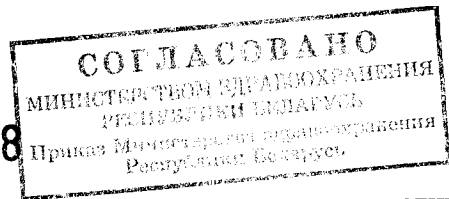
В связи с одновременным применением лития и ингибиторов АПФ получены сообщения об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и его токсичности. Одновременное применение диуретических средств группы тиазидов может повысить риск литиевой интоксикации и усиливать ее, если она уже вызвана одновременным приемом ингибиторов АПФ. Применять лизиноприл одновременно с литием не рекомендуется, однако, если одновременное применение необходимо, следует проводить тщательный контроль уровня лития в сыворотке крови (см. раздел «Меры предосторожности»).

Нестероидные противовоспалительные средства (НПС), в том числе и ацетилсалициловая кислота в дозе ≥ 3 г в сутки

При одновременном применении ингибиторов АПФ с НПС (например, с ацетилсалициловой кислотой в противовоспалительных дозах, с ингибиторами ЦОГ-2 и неселективными НПС) возможно уменьшение антигипертензивного эффекта. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПС может повысить риск ухудшения деятельности почек с возможной острой почечной недостаточностью и повышение уровня калия в сыворотке, особенно у пациентов с нарушениями деятельности почек. Обычно эти эффекты обратимы. При одновременном применении этих лекарств, следует соблюдать осторожность, особенно пожилым людям. Пациентам необходимо обеспечить прием достаточного количества жидкости и



НД РБ
67 30 - 2018



следует контролировать функцию почек в начале одновременного применения этих лекарств и периодически в дальнейшем.

Препараты, содержащие золото

Нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации, включая приливы, тошноту, головокружение, артериальную гипотензию, которая может быть очень тяжелой) после инъекции препаратов, содержащих золото (например, натрия ауротиомалата) отмечались чаще у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ.

Трициклические антидепрессанты/антипсихотические средства/анестетики

Одновременное применение некоторых анестетиков, трициклических антидепрессантов и антипсихотических средств с ингибиторами АПФ может еще больше понизить артериальное давление (см. раздел «Меры предосторожности»).

Симпатомиметические средства

Симпатомиметические средства могут уменьшить антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Противодиабетические средства

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических средств (инсулина, пероральных гипогликемизирующих средств) может способствовать понижению уровня глюкозы, вызывая риск гипогликемии. Вероятность появления таких явлений особенно высока в течение первых недель одновременного лечения, а также при нарушении функций почек.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики, бета-адреноблокаторы, нитраты

Лизиноприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками, бета-адреноблокаторами и/или нитратами.

Активаторы тканевого плазминогена

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

Алкоголь потенцирует гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

14. УСЛОВИЯ И СРОК ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения – 5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

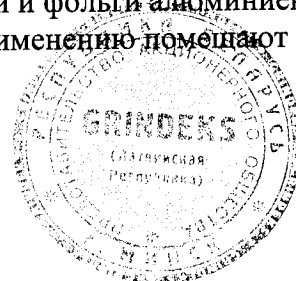
15. УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

16. УПАКОВКА

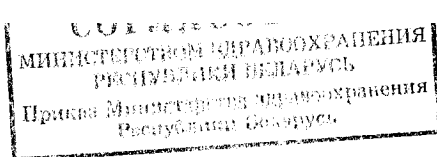
По 14 таблеток в блистере из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.



НД РБ

67 30 - 2018



17. ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ (ЗАЯВИТЕЛЕ)

ЗАЯВИТЕЛЬ

АО ГРИНДЕКС. Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Телефон: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Электронная почта: grindeks@grindeks.lv

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

АО ГРИНДЕКС, Латвия.

Дата корректировки текста: октябрь 2017 г.

