

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лизиноприл-OBL, 2,5 мг, таблетки.

Лизиноприл-OBL, 5 мг, таблетки.

Лизиноприл-OBL, 10 мг, таблетки.

Лизиноприл-OBL, 20 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лизиноприл.

Лизиноприл-OBL, 2,5 мг

Каждая таблетка содержит 2,723 мг лизиноприла дигидрата, в пересчете на лизиноприл 2,5 мг.

Лизиноприл-OBL, 5 мг

Каждая таблетка содержит 5,445 мг лизиноприла дигидрата, в пересчете на лизиноприл 5 мг.

Лизиноприл-OBL, 10 мг

Каждая таблетка содержит 10,89 мг лизиноприла дигидрата, в пересчете на лизиноприл 10 мг.

Лизиноприл-OBL, 20 мг

Каждая таблетка содержит 20,78 мг лизиноприла дигидрата, в пересчете на лизиноприл 20 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Лизиноприл-OBL, 2,5 мг

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета, с фаской.

Лизиноприл-OBL, 5 мг

Двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, продолговатой формы со скругленными концами, с риской.

Лизиноприл-OBL, 10 мг

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

Лизиноприл-OBL, 20 мг

Двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, продолговатой формы со скругленными концами, с риской.

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами).
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии для лечения пациентов, принимающих сердечные гликозиды и/или диуретики).
- Раннее лечение острого инфаркта миокарда (у пациентов со стабильными показателями гемодинамики в первые 24 часа для профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности).
- Диабетическая нефропатия (для снижения альбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с нормальным АД и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

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

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

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

Начальная доза лизиноприла составляет 2,5–5 мг в сутки под контролем артериального давления, функции почек, концентрации калия в плазме крови. Поддерживающую дозу устанавливают в зависимости от величины АД.

Хроническая сердечная недостаточность

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

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

Раннее лечение острого инфаркта миокарда

Стартовая терапия (первые 3 суток острого инфаркта миокарда)

В первые 24 ч после острого инфаркта миокарда назначают 5 мг лизиноприла однократно. Через 24 часа (1 сутки) назначают 5 мг лизиноприла однократно, через 48 часов (двое суток) – 10 мг лизиноприла однократно.

Нельзя начинать лечение при систолическом АД менее 100 мм рт. ст. Пациентам с низким систолическим АД (≤ 120 мм рт. ст.) в начале лечения и в течение первых 3-х суток после острого инфаркта миокарда назначают меньшую дозу лизиноприла – 2,5 мг 1 раз в сутки.

Поддерживающая терапия

Поддерживающая доза лизиноприла составляет 10 мг 1 раз в сутки. Курс лечения – не менее 6 недель. В дальнейшем следует оценить целесообразность продолжения терапии. Пациентам с симптомами сердечной недостаточности рекомендуется продолжать прием лизиноприла.

В случае развития артериальной гипотензии (систолическое АД ≤ 100 мм рт. ст.) суточную дозу лизиноприла временно снижают до 5 мг, при необходимости – до 2,5 мг.

В случае длительного выраженного снижения АД (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. в течение более 1 ч) применение лизиноприла необходимо прекратить.

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

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Поскольку лизиноприл выводится почками, при почечной недостаточности начальная доза определяется в зависимости от клиренса креатинина. При клиренсе креатинина (КК) 31–80 мл/мин начальная доза лизиноприла составляет 5–10 мг в сутки, при КК 10–30 мл/мин – 2,5–5 мг в сутки, при КК менее 10 мл/мин, в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе – 2,5 мг в сутки. Поддерживающая доза определяется в зависимости от артериального давления (при регулярном контроле функции почек, концентрации калия и натрия в крови).

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к лизиноприлу, другим ингибиторам АПФ или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Ангioneвротический отек в анамнезе (в т. ч. и от применения других ингибиторов АПФ).
- Наследственный отек Квинке или идиопатический ангионевротический отек.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.
- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Нарушение функции почек; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; реноваскулярная гипертензия; состояние после трансплантации почки; азотемия; аортальный стеноз, митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность; острый инфаркт миокарда; первичный гиперальдостеронизм; артериальная гипотензия; цереброваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца (ИБС); коронарная недостаточность; аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (в т. ч. склеродермия, системная красная волчанка), угнетение костномозгового кроветворения, иммуносупрессивная терапия, одновременное применение аллопуринола или прокаинамида, или комбинация указанных осложняющих факторов (риск развития нейтропении и агранулоцитоза); одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен или антагонистами рецепторов ангиотензина II, котримоксазолом, ингибиторами mTOR, гиперкалиемия; одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли; одновременное применение с препаратами лития; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК), применение у пациентов, находящихся на диете с ограничением поваренной соли; сахарный диабет; отягощенный аллергологический анамнез; применение во время больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии; применение у пациентов негроидной расы; одновременное проведение десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых; гемодиализ; одновременное проведение процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата; пожилой возраст (старше 65 лет).

Артериальная гипотензия

Чаще всего выраженное снижение АД возникает при снижении объема циркулирующей крови (ОЦК), вызванного терапией диуретиками, уменьшением содержания поваренной соли в пище, диализом, диареей или рвотой, а также у пациентов, с тяжелой ренин-зависимой артериальной гипертензией.

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

подбор дозы препарата и диуретиков).

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

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

При применении препарата Лизиноприл-OBL у некоторых пациентов с хронической сердечной недостаточностью, но с нормальным или сниженным АД, может отмечаться снижение АД, что обычно не является причиной для прекращения лечения.

До начала лечения препаратом Лизиноприл-OBL по возможности следует нормализовать концентрацию натрия и/или восполнить ОЦК, тщательно контролировать действие начальной дозы препарата Лизиноприл-OBL на АД пациента.

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

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда

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

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

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

Аортальный и митральный стенозы/гипертрофическая кардиомиопатия

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

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 80 мл/мин), начальная доза лизиноприла должна быть подобрана в соответствии с КК пациента

(см. раздел «Способ применения и дозы»). Регулярный контроль калия и концентрации

креатинина в плазме крови являются обязательной тактикой лечения таких пациентов.

У пациентов с ХСН, артериальная гипотензия, возникшая вследствие применения ингибиторов АПФ, может привести к дальнейшему нарушению функции почек. У таких пациентов описаны случаи острой почечной недостаточности, обычно обратимой.

При стенозе почечных артерий (в особенности при двустороннем стенозе или при наличии стеноза артерии единственной почки), а также при недостаточности кровообращения вследствие недостатка ионов натрия и/или жидкости, применение препарата Лизиноприл-OBL может привести к увеличению концентрации сывороточного креатинина и мочевины в плазме крови, нарушению функции почек, острой почечной недостаточности, которая обычно оказывается необратимой после отмены препарата.

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

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

При остром инфаркте миокарда терапию лизиноприлом не следует начинать пациентам с признаками нарушения функции почек, т. е. при концентрации креатинина в плазме крови 177 мкмоль/л и/или протеинурии 500 мг/сут. Если функция почек нарушается на фоне применения лизиноприла (концентрация креатинина в плазме крови превышает 265 мкмоль/л или удваивается ее значение до начала лечения), необходимо решить вопрос об отмене препарата.

Реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек

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

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

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

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивается интестинальный отек (ангионевротический отек кишечника). При этом у пациентов отмечается боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливается с помощью компьютерной томографии брюшной полости, ультразвукового исследования или при хирургическом вмешательстве. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ.

Возможность развития интестинального отека необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики болей в животе у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ.

Пациенты, имеющие в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ.

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

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека.

Лечение сакубитрилом/валсартаном не следует начинать ранее, чем через 36 часов после последней дозы лизиноприла. Лечение лизиноприлом не должно начинаться ранее, чем через 36 часов после последней дозы сакубитрила/валсартана.

Увеличение риска развития ангионевротического отека наблюдалось у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ и такие лекарственные средства, как ингибиторы mTOR (темсиролимуc, сиролимус, эверолимус), ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин),

эстрамустин, ингибиторы нейтральной эндопептидазы (рацекадотрил, сакубитрил) и тканевые активаторы плазминогена.

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

Анафилактоидные реакции при гемодиализе

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

Анафилактоидные реакции при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

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

Десенсибилизация

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

Нарушение функции печени

Применение ингибиторов АПФ может приводить к развитию холестатической желтухи с прогрессированием вплоть до фульминантного некроза печени и (в редких случаях) летального исхода. Механизм развития этого синдрома не ясен. Поэтому необходимо прекратить прием препарата при повышении активности печеночных трансаминаз в плазме крови и появлении симптомов холестаза.

Нейтропения/агранулоцитоз

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

С особой осторожностью необходимо применять лизиноприл у пациентов с заболеваниями соединительной ткани, с сосудистыми проявлениями, проходящих курс лечения

иммунодепрессантами, а также в комбинации с аллопуринолом или прокаиномидом, особенно у пациентов с нарушением 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 применения препарата Лизиноприл-OBL у таких пациентов, рекомендуется проводить регулярный контроль лейкоцитов крови, причем пациентов следует предупредить о необходимости сообщать врачу о любых признаках инфекции.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Сообщалось о случаях артериальной гипотензии, обмороке, инсульте, гиперкалиемии и нарушениях функции почек (включая острую почечную недостаточность) у восприимчивых пациентов, особенно при одновременном применении с лекарственными препаратами, которые влияют на эту систему. Поэтому двойная блокада РААС в результате сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Расовая принадлежность

Ингибиторы АПФ чаще вызывают развитие ангионевротического отека у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами другой расовой принадлежности. Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл может быть менее эффективным в снижении артериального давления у пациентов негроидной расы, возможно, вследствие более высокой частоты лиц с низким уровнем ренина в популяции пациентов негроидной расы, страдающих артериальной гипертензией.

Кашель

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

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологическую хирургию) следует информировать врача/анестезиолога о применении ингибитора АПФ. При обширных

хирургических вмешательствах, а также при применении других лекарственных средств, вызывающих снижение АД, лизиноприл, блокируя образование ангиотензина II, может вызывать выраженное непрогнозируемое снижение АД.

Гиперкалиемия

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

Пациенты с сахарным диабетом

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

Литий

Обычно не рекомендуется сочетать прием лития и лизиноприла.

Пожилой возраст

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

Трансплантация почки

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

Алкоголь

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

Первичный гиперальдостеронизм

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

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

У пациентов с атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС.

Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и регулярным контролем АД.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и другие лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови

При одновременном применении лизиноприла с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон), препаратами калия или калийсодержащими заменителями пищевой поваренной соли и другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая антагонисты рецепторов к ангиотензину II, гепарин, такролимус, циклоспорин; препараты, содержащие ко-тримоксазол [триметоприм + сульфаметоксазол]), повышается риск развития гиперкалиемии (особенно у пациентов с нарушениями функции почек). Поэтому данные комбинации назначают с осторожностью, под контролем содержания калия в плазме и функции почек.

У пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции почек одновременный прием ингибиторов АПФ с сульфаметоксазолом/триметопримом сопровождался тяжелой гиперкалиемией, которая, как считается, была вызвана триметопримом, поэтому лизиноприл следует применять с осторожностью с препаратами, содержащими триметоприм, регулярно контролируя содержание калия в плазме крови.

Калийнесберегающие диуретики

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

Другие гипотензивные лекарственные средства

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

Препараты лития

При одновременном применении лизиноприла с препаратами лития выведение лития из организма замедляется (риск усиления кардиотоксического и нейротоксического действия лития). Одновременное применение лизиноприла с препаратами лития не рекомендуется. В случае необходимости применения данной комбинации следует регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки)

Нестероидные противовоспалительные препараты (в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2) и ацетилсалициловая кислота в дозах более 3 г/сутки, снижают антигипертензивный эффект лизиноприла.

У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП (в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2), одновременное применение ингибиторов АПФ или АРА II может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и гиперкалиемию. Данные эффекты обычно обратимы. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП должно проводиться с осторожностью (особенно у пожилых пациентов и у пациентов с нарушенной функцией почек). Пациенты должны получать адекватное количество жидкости. Рекомендуется тщательно контролировать функцию почек как в начале, так и в процессе лечения.

Не противопоказано применение лизиноприла в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в качестве антиагрегантного средства.

Гипогликемические лекарственные средства

Одновременный прием лизиноприла и инсулина, а также пероральных гипогликемических средств может приводить к развитию гипогликемии. Наибольший риск развития наблюдается в течение первых недель совместного применения, а также у пациентов с нарушением функции почек.

Трициклические антидепрессанты / нейролептики / средства для общей анестезии / наркотические средства

При одновременном применении с трициклическими антидепрессантами, нейролептиками, средствами для общей анестезии, барбитуратами, миорелаксантами наблюдается усиление антигипертензивного действия лизиноприла.

Альфа- и бета-адреномиметики

Альфа- и бета-адреномиметики (симпатомиметики), такие как эпинефрин (адреналин), изопроterenол, добутамин, допамин, могут снижать антигипертензивный эффект лизиноприла.

Баклофен

Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать АД и в случае необходимости корректировать дозу антигипертензивных препаратов.

Этанол

При одновременном применении этанола усиливается антигипертензивное действие лизиноприла.

Эстрогены

Эстрогены ослабляют антигипертензивный эффект лизиноприла вследствие задержки жидкости.

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

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

Препараты золота

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

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

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

Ингибиторы mTOR (mammalian Target of Rapamycin — мишень рапамицина в клетках млекопитающих) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус)

У пациентов, принимающих одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы mTOR (темсиролимус, сиролимус, эверолимус), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

Ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (ДПП-IV) (глиптины), например, ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин

У пациентов, принимавших одновременно ингибиторы АПФ и ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа (глиптины), наблюдалось увеличение частоты развития ангионевротического отека.

Эстрамустин

Увеличение частоты развития ангионевротического отека при одновременном применении с ингибиторами АПФ.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП)

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Тканевые активаторы плазминогена

В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Фармакокинетические взаимодействия

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Лизиноприл-OBL при беременности противопоказано. Лизиноприл

проникает через плацентарный барьер. При установлении беременности прием препарата следует прекратить как можно раньше. Прием ингибиторов АПФ во II и III триместрах беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (возможны выраженное снижение АД, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, внутриутробная смерть). Данных о негативных влияниях препарата на плод в случае применения в I триместре нет. За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется установить тщательное наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии.

Лактация

Данных о проникновении лизиноприла в грудное молоко нет. При необходимости назначения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

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

Нет данных о влиянии лизиноприла на способность к управлению транспортными средствами и механизмами, однако необходимо учитывать, что возможно возникновение головокружения, поэтому следует соблюдать осторожность.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$) и очень редкие ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (частоту невозможно определить по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко: снижение гемоглобина, снижение гематокрита;

очень редко: подавление деятельности костного мозга, анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, эозинофилия, эритропения, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Нарушения со стороны иммунной системы:

очень редко: анафилактическая/анафлактоидная реакция.

Нарушения со стороны эндокринной системы:

редко: неадекватная секреция антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

очень редко: гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: головокружение, головная боль;

нечасто: лабильность настроения, парестезия, изменения вкуса, нарушения сна, галлюцинации, вертиго;

редко: спутанность сознания, нарушение обоняния, астенический синдром, судорожные подергивания мышц конечностей и губ, сонливость;

очень редко: симптомы депрессии, обморок.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто: инфаркт миокарда или цереброваскулярный инсульт, возможно вторичный из-за выраженного снижения артериального давления у пациентов группы высокого риска, тахикардия, ощущение сердцебиения;

редко: брадикардия, усугубление симптомов сердечной недостаточности, нарушение AV проводимости (атриовентрикулярной проводимости), боль в груди.

Нарушения со стороны сосудов:

часто: ортостатические эффекты (включая гипотензию);

нечасто: синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто: кашель;

нечасто: ринит;

очень редко: синусит, бронхоспазм, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония, одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто: диарея, рвота;

нечасто: тошнота, диспепсия, боль в животе;

редко: сухость слизистой оболочки полости рта;

очень редко: панкреатит, желтуха (гепатоцеллюлярная или холестатическая), гепатит, печеночная недостаточность, кишечинальный отек, анорексия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто: кожный зуд, кожная сыпь;

редко: гиперчувствительность/ангионевротический отек: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, гортани и/или глотки, крапивница, алоpecia, псориаз;

очень редко: повышенное потоотделение, васкулит, пузырчатка, фотосенсибилизация, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса – Джонсона, мультиформная эритема, псевдолимфома кожи.

Сообщалось о синдроме, включающем в себя один или несколько симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, появление положительных антинуклеарных антител

(АНА), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, сыпь, фотосенсибилизация или другие кожные проявления.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

неизвестно: артралгия/артрит, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто: нарушение функции почек;

нечасто: уремия, острая почечная недостаточность;

очень редко: анурия, олигурия, протеинурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

нечасто: импотенция;

редко: гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

нечасто: астения, повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные:

нечасто: повышение концентрации мочевины в крови, гиперкреатининемия, гиперкалиемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз;

редко: гипербилирубинемия, гипонатриемия, повышение СОЭ, положительные результаты теста на антинуклеарные антитела.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

«Горячая линия» Росздравнадзора: +7 800 550 99 03

e-mail: info@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение АД, коллапс, нарушение водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, учащение дыхания, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия,

головокружение, беспокойство, кашель, сухость слизистой оболочки полости рта, состояние тревоги, повышенная раздражительность, сонливость, задержка мочеиспускания, запор.

Лечение

Специфический антидот отсутствует. Промывание желудка, применение энтеросорбентов и слабительных средств. Показано внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида. В случае устойчивой к лечению брадикардии, необходимо применение электрокардиостимулятора. Необходим контроль АД, водно-электролитного баланса. Гемодиализ эффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: C09AA03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Ингибитор АПФ уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I. Снижение содержания ангиотензина II ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона.

Уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез простагландинов. Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), артериальное давление (АД), преднагрузку, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышение толерантности миокарда к нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты объясняются воздействием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

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

Начало действия препарата — через 1 час, достигает максимума через 6–7 ч и сохраняется в течение 24 ч. Продолжительность эффекта зависит также от величины принятой дозы. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1–2 месяца терапии. При резкой отмене лизиноприла не наблюдалось выраженного повышения АД.

Лизиноприл уменьшает альбуминурию. У пациентов с гипергликемией способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия. Не влияет на концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом и не приводит к учащению случаев гипогликемии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь лизиноприл всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в среднем на 25 %, но абсорбция может варьировать от 6 до 60 %. Биодоступность составляет 29 %. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 7 ч. Прием пищи не влияет на абсорбцию препарата.

Распределение

Лизиноприл незначительно связывается с белками плазмы крови. Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкая.

Биотрансформация

Лизиноприл не биотрансформируется в организме.

Элиминация

Выводится почками в неизменном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 12,6 ч. Клиренс лизиноприла составляет 50 мл/мин. Снижение сывороточной концентрации лизиноприла происходит двухфазно. Терминальная фаза длится дольше начальной из-за связывания молекул ингибитора с АПФ; это не приводит к кумуляции препарата.

Линейность (нелинейность)

Не применимо.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

У пациентов с ХСН абсолютная биодоступность лизиноприла снижается примерно на 16 %; однако AUC (площадь под кривой «концентрация – время») увеличивается в среднем на 125 % по сравнению со здоровыми добровольцами.

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью наблюдается повышенная концентрация лизиноприла в плазме крови, отмечается увеличение времени достижения максимальной концентрации и увеличение периода полувыведения.

Нарушение функции почек приводит к увеличению AUC и периода полувыведения лизиноприла, но эти изменения становятся клинически значимыми только тогда, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается ниже 30 мл/мин. При легкой и умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) от 31 до 80 мл/мин)

среднее значение AUC увеличивается на 13 %, в то время как при тяжелой почечной недостаточности (КК от 5 до 30 мл/мин) наблюдается увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза.

Нарушение функции печени

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

Пожилрой возраст

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) концентрация лизиноприла в плазме крови и AUC в 2 раза выше, чем у пациентов молодого возраста.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические исследования, основанные на традиционных исследованиях в области общей фармакологии, токсикологии и канцерогенеза, не показали особого риска для людей. Ингибиторы АПФ могут влиять на развитие плода, что может привести как к гибели плода, так и к врожденным изменениям, особенно затрагивающим череп. Сообщалось о случаях фетотоксичности, задержки внутриутробного развития и открытого артериального протока. Считается, что аномалии развития связаны, в частности, с прямым действием ингибиторов АПФ на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему плода, а также с ишемией, материнской гипотензией и последующим снижением внутриутробно-плацентарного кровотока и снабжения кислородом и питательными веществами плода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Кальция гидрофосфата дигидрат

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Целлюлоза микрокристаллическая

Тальк

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 15, 20, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «АЛИУМ»

Московская обл., г. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Телефон: +7 (495) 646-28-68.

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «АЛИУМ»

Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, тер. Квартал А, д. 2.

Телефон: +7 (495) 646-28-68.

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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