

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лизиноприл, 5 мг, таблетки.

Лизиноприл, 20 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лизиноприл.

Лизиноприл, 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит лизиноприла дигидрат, эквивалентный 5 мг лизиноприла.

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

Лизиноприл, 20 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит лизиноприла дигидрат, эквивалентный 20 мг лизиноприла.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

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

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Лизиноприл показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами);
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (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 артериальным давлением (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 (РААС)

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

Нарушение функции почек

Поскольку лизиноприл выводится почками, при почечной недостаточности начальная доза определяется в зависимости от клиренса креатинина (КК): при 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 АД (при регулярном контроле функции почек, концентрации калия и натрия в крови).

Хроническая сердечная недостаточность

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

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

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

Поддерживающая терапия

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

В случае развития артериальной гипотензии (систолическое АД ≤ 100 мм рт. ст.) суточную дозу лизиноприла временно снижают до 5 мг, при необходимости – до 2,5 мг. В случае длительного выраженного снижения АД (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. в течение более 1 ч) применение лизиноприла необходимо прекратить.

Диабетическая нефропатия (для снижения альбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с нормальным АД, и 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 АД (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 КК (см. выше).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста препарат следует применять с осторожностью.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Лизиноприл у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

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 или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- ангионевротический отек в анамнезе, в том числе связанный с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), идиопатический ангионевротический отек, наследственный ангионевротический отек;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- одновременное применение лизиноприла с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);
- одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией;
- одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- артериальная гипотензия, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- реноваскулярная гипертензия;

- почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин);
- состояние после трансплантации почки;
- аортальный или митральный стеноз;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- ишемическая болезнь сердца или цереброваскулярные заболевания;
- системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия и др.), угнетение костномозгового кроветворения, иммуносупрессивная терапия, одновременное применение аллопуринола или прокаинамида, или комбинация указанных осложняющих факторов (риск развития нейтропении и агранулоцитоза);
- печеночная недостаточность;
- сахарный диабет;
- гиперкалиемия;
- одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли;
- одновременное применение с препаратами лития;
- отягощенный аллергологический анамнез;
- одновременное проведение десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых;
- одновременное проведение процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата;
- гемодиализ с использованием высокопроточных мембран (таких как AN69®);
- состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в том числе при терапии диуретиками, соблюдении диеты с ограничением поваренной соли, диализе, диарее или рвоте);
- гипонатриемия;
- подагра, гиперурикемия;
- применение во время больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии;
- применение у пациентов негроидной расы;
- применение у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

Особые указания

Артериальная гипотензия

Чаще всего выраженное снижение АД возникает при снижении ОЦК, вызванного терапией диуретиками, уменьшением содержания поваренной соли в пище, диализом, диареей или рвотой, а также у пациентов с тяжелой ренинзависимой артериальной гипертензией.

При ХСН, 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 надо начинать под строгим контролем врача (с осторожностью проводить подбор дозы препарата и диуретиков).

Подобных правил следует придерживаться при назначении препарата Лизиноприл пациентам с ишемической болезнью сердца, 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 у некоторых пациентов с ХСН, но с нормальным или сниженным АД, может отмечаться снижение АД, что обычно не является причиной для прекращения лечения.

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

В случае развития 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 АД ≤ 100 мм рт. ст. или с кардиогенным шоком. В первые 3 дня после инфаркта следует снизить дозу препарата, если систолическое АД ≤ 120 мм рт. ст. При систолическом АД ≤ 100 мм рт. ст. поддерживающую дозу следует снизить до 5 мг или временно до 2,5 мг. При устойчивой артериальной гипотензии (систолическое АД ≤ 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), β -адреноблокаторы).

Возможно применение препарата Лизиноприл 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 (КК менее 80 мл/мин) начальная доза лизиноприла должна быть подобрана в соответствии с КК пациента (см. раздел 4.2). Регулярный контроль калия и концентрации креатинина в плазме крови является 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 лизиноприла 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 существует высокий 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 лечение диуретиками может способствовать развитию указанных выше состояний, в течение лечения лизиноприлом прием диуретиков должен быть прекращен, при этом функцию почек следует контролировать 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 сыворотки 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, то есть при концентрации креатинина в плазме крови 177 мкмоль/л и/или протеинурии 500 мг/сутки. 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, получавших лечение ингибиторами АПФ, включая лизиноприл. В таких случаях лечение препаратом необходимо как можно быстрее прекратить, и за пациентом установить медицинское наблюдение до полной регрессии симптомов.

Даже в тех случаях, когда отек затрагивает только язык без признаков нарушения дыхания, пациентам может потребоваться длительное наблюдение, поскольку терапия антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами может быть недостаточна. В редких случаях ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани или языка, может привести к летальному исходу. 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 свободной 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 C_1 -эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной области, 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, у которых ранее отмечался ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени подвержены риску развития ангионевротического отека при применении ингибиторов 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 (например, темсиrolimus, сиролimus, 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, сиролimus, эверолимус, темсиrolimus) и вилдаглиптином у пациентов, уже принимающих ингибиторы АПФ.

Анафилактоидные реакции при гемодиализе

Анафилактоидные реакции отмечаются у пациентов, подвергнутых гемодиализу с использованием высокопроточных диализных мембран (например, AN69®), которые одновременно принимают ингибиторы АПФ. У таких пациентов следует рассмотреть возможность применения другого типа мембраны для диализа или другого гипотензивного средства.

Анафилактоидные реакции при проведении ЛПНП-афереза

В редких случаях при проведении афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, могут развиваться жизнеугрожающие анафилактоидные реакции. Для предупреждения развития анафилактоидной реакции следует прекратить применение ингибиторов 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 ингибиторами АПФ перед каждой десенсибилизацией на гименоптеру, однако случайное применение ингибиторов 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 данного синдрома неясен. 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. У пациентов с нормальной функцией почек и в отсутствии осложнений нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз обратимы и проходят после прекращения приема ингибиторов АПФ.

С особой осторожностью необходимо применять лизиноприл у пациентов с заболеваниями соединительной ткани (в том числе с системной красной волчанкой, склеродермией), с сосудистыми проявлениями, проходящим курс лечения иммунодепрессантами, с угнетением костномозгового кроветворения, а также в комбинации с аллопуринолом или прокаинамидом, особенно при наличии нарушения функции почек.

У таких пациентов, вследствие большой вероятности развития выраженной нейтропении и агранулоцитоза, повышен риск развития тяжелых инфекций, в некоторых случаях устойчивых к интенсивной антибиотикотерапии. В случае применения препарата Лизиноприл у таких пациентов рекомендуется проводить регулярный контроль лейкоцитов крови, причем пациентов следует предупредить о необходимости сообщать врачу о любых признаках инфекции.

Двойная блокада 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 ингибиторов 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 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 АД 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 ингибиторов АПФ.

Хирургическое вмешательство / общая анестезия

Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологическую хирургию) следует информировать врача/анестезиолога о применении ингибиторов АПФ. При обширных хирургических вмешательствах, а также при применении других лекарственных средств, вызывающих снижение АД, лизиноприл, блокируя образование ангиотензина II, может вызвать выраженное непрогнозируемое снижение АД.

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызвать 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 принимать 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 получающих инсулин, необходимо тщательно контролировать уровень глюкозы в крови в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ.

Литий

Как правило, не рекомендуется сочетать прием лития и лизиноприла.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста применение стандартных доз лизиноприла приводит к более высокой концентрации препарата в крови, поэтому требуется особая осторожность при определении дозы, несмотря на то, что различий в антигипертензивном действии лизиноприла 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, так как этанол усиливает антигипертензивное действие ингибиторов АПФ.

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Двойная блокада РААС

У пациентов с атеросклеротическим заболеванием, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и 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 АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

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

При одновременном применении лизиноприла с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон), препаратами калия или калийсодержащими заменителями пищевой поваренной соли и другими лекарственными

препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая АРА

II, гепарин, такролимус, циклоспорин; препараты, содержащие ко-тримоксазол [триметоприм + сульфаметоксазол]), повышается риск развития гиперкалиемии (особенно у пациентов с нарушениями функции почек). Поэтому данные комбинации назначают с осторожностью, под контролем содержания калия в плазме крови и функции почек.

У пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции почек одновременный прием ингибиторов АПФ с триметоприм + сульфаметоксазол 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)

НПВП (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 / нейрорептики / средства для общей анестезии / наркотические средства

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

Альфа- и бета-адреномиметики

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

Баклофен

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

Этанол

При одновременном применении этанол усиливает антигипертензивное действие лизиноприла.

Эстрогены

Эстрогены ослабляют антигипертензивный эффект лизиноприла вследствие задержки жидкости.

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

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

Препараты золота

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

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

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

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

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы, применяемый для лечения острой диареи).

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 лизиноприла при беременности противопоказано. При установлении беременности прием препарата нужно прекратить как можно раньше. Лизиноприл проникает через плацентарный барьер. Прием ингибиторов АПФ во II и III триместре беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (возможны выраженное снижение АД, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, внутриутробная смерть). Эпидемиологические данные о риске тератогенности, связанном с приемом ингибиторов АПФ во время I триместра беременности, не являются убедительными, однако небольшое увеличение риска не может быть исключено. За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии.

Лактация

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

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

Нет данных о влиянии препарата на способность к управлению транспортными средствами и механизмами, примененного в терапевтических дозах, однако необходимо учитывать, что возможно возникновение головокружения, поэтому необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций приведена в виде следующей градации: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10\,000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Системно-органный класс	Частота	
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/анафилактоидная реакция
Эндокринные нарушения	Редко	Неадекватная секреция антидиуретического гормона
Нарушения метаболизма 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, возможно вторичный из-за выраженного снижения АД у групп пациентов повышенного 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	Цереброваскулярный инсульт, возможно вторичный из-за выраженного снижения АД у групп пациентов повышенного риска, 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
Желудочно-кишечные нарушения	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, кишечный 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*
Нарушения со стороны мышечной,	Частота неизвестна	Артралгия/артрит, миалгия

скелетной и соединительной ткани		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Нарушение функции почек
	Нечасто	Уремия, острая почечная недостаточность
	Очень редко	Анурия, олигурия, протеинурия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Импотенция
	Редко	Гинекомастия
Общие нарушения и реакции 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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение АД, коллапс, нарушение 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: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: C09AA03

Механизм действия

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), АД, преднагрузку, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышение толерантности миокарда к нагрузке у пациентов с ХСН. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты объясняются воздействием на РААС. При

длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Клиническая эффективность и безопасность

Ингибиторы АПФ удлиняют продолжительность жизни у пациентов с ХСН, 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 часов и сохраняется в течение 24 часов. 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 степень альбуминурии. 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

Средняя степень абсорбции лизиноприла составляет около 25 %, при значительной межиндивидуальной вариабельности (6–60 %). Пища не влияет на всасывание лизиноприла.

Распределение

После приема внутрь максимальная концентрация (C_{max}) лизиноприла в плазме крови достигается через 7 часов. Лизиноприл не связывается с белками плазмы крови, за исключением циркулирующего АПФ. Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкая.

Биотрансформация

Лизиноприл не метаболизируется.

Элиминация

Лизиноприл выводится почками в неизмененном виде. После многократного приема эффективный период полувыведения лизиноприла составляет 12,6 ч. Клиренс лизиноприла у здоровых добровольцев составляет приблизительно 50 мл/мин. Лизиноприл может быть выведен из организма посредством гемодиализа.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с ХСН абсорбция и клиренс лизиноприла снижены. У данной категории

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

Острый инфаркт миокарда

У пациентов с острым инфарктом миокарда время достижения $C_{\max}$ ($TC_{\max}$) лизиноприла составляет 8–10 часов.

Почечная недостаточность

Нарушение функции почек приводит к увеличению AUC и периода полувыведения лизиноприла, но эти изменения становятся клинически значимыми только тогда, когда СКФ снижается ниже 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела. При легкой и умеренной почечной недостаточности (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.

Печеночная недостаточность

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

Пациенты пожилого возраста

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат (сахар молочный)

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101 Премиум)

Крахмал кукурузный

Повидон-K25

Карбоксиметилкрахмал натрия

Кальция стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 20 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 10, 20 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, д. 11.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

При производстве на производственной площадке ООО «Озон»:

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

При производстве на производственной площадке ООО «Озон Фарм»:

Россия

ООО «Озон Фарм»

445043, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.

Тел.: +79874599993, +79874599994

E-mail: ozonpharm@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004179)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 27 декабря 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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