



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства
ЛИЗИНОПРИЛ-ЛФ

Торговое название: Лизиноприл-ЛФ

Международное непатентованное название: Lisinopril

Описание

Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской (дозировки 5 мг и 10 мг).

Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской (дозировка 20 мг).

Состав

Каждая таблетка содержит:

активное вещество: лизиноприла дигидрат – 5 мг, 10 мг или 20 мг;

вспомогательные вещества: маннит, кукурузный крахмал, тальк, магния стеарат, кальция гидрофосфат дигидрат.

Форма выпуска: таблетки.

Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТХ С09АА03.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лизиноприл является ингибитором пептидилдипептидазы. Лизиноприл ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который является катализатором преобразования ангиотензина I в вазоконстрикторный пептид, ангиотензин II. Также ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона в коре надпочечников. Угнетение АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II в плазме крови, что приводит к снижению активности вазопрессоров и секреции альдостерона, а также может привести к увеличению концентрации калия в сыворотке крови.

Поскольку механизм действия при гипертензии осуществляется с помощью угнетения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, лизиноприл оказывает гипотензивное действие даже у гипертензивных пациентов с низким уровнем ренина.

АПФ идентичен кининазе II - ферменту, которые расщепляет брадикинин, что приводит к повышению концентрации брадикинина на фоне приема лизиноприла.

Роль повышенного уровня брадикинина (который имеет выраженные вазодилатирующие свойства) в ходе лечения лизиноприлом полностью не выяснена и требует последующего изучения.

Фармакокинетика

Всасывание

При пероральном приеме лизиноприла пик концентрации в сыворотке достигается приблизительно через 7 часов. Судя по количеству, выделяющемуся с мочой, средняя степень всасывания лизиноприла составляет приблизительно 25% при приеме дозы 5-80 мг. Вариабельность показателей между пациентами может составлять от 6 до 60 %. Абсолютная биодоступность лизиноприла снижается приблизительно до 16% у пациентов с сердечной недостаточностью классов II-IV по классификации NYHA. Прием пищи не влияет на всасывание лизиноприла.

Распределение

Кроме связывания с АПФ, лизиноприл не связывается с другими белками сыворотки крови. Как показывают исследования на крысах, лизиноприл в небольшой степени проникает через гематоэнцефалический барьер.

Выведение

Лизиноприл не подвергается метаболизму и выводится исключительно через почки в неизменном виде. При многократном дозировании эффективный период полувыведения составляет 12,6 часа. Клиренс лизиноприла составляет приблизительно 50 мл/мин у здоровых испытуемых. После выведения значительного количества свободного активного вещества следует более медленное выведение фракции, связанной с АПФ.

Нарушение функции печени

У пациентов, страдающих циррозом печени, всасывание лизиноприла замедляется в зависимости от нарушения функции печени приблизительно на 30% (как определено при выделении с мочой). С другой стороны, его выведение уменьшается и ведет к увеличению эффективности лизиноприла на 50 %.

Нарушение функции почек

Нарушение функции почек уменьшает выведение лизиноприла, который выводится через почки. Данное уменьшение имеет клиническое значение только в том случае, если уровень гломерулярной фильтрации составляет менее 30 мл/мин. Если клиренс креатинина составляет 30-80 мл/мин, средняя площадь под кривой увеличивается только на 13%. Если клиренс креатинина составляет от 5 до 30 мл/мин, несмотря на это, средняя площадь под кривой увеличивается в 4,5 раза по сравнению с нормой. Лизиноприл может быть удален с помощью диализа. В течение 4 часов гемодиализа, концентрация лизиноприла в плазме снижается до уровня 60% с диализным клиренсом от 40 до 55 мл/мин.

Сердечная недостаточность

При наличии сердечной недостаточности воздействие лизиноприла увеличивается по сравнению со здоровыми пациентами (AUC увеличивается приблизительно на 25%). С другой стороны, абсолютная биодоступность лизиноприла снижается приблизительно до 16% у пациентов с сердечной недостаточностью.

Детская популяция

Фармакокинетический профиль лизиноприла был исследован на 29 пациентах детского возраста, страдающих гипертонией, в возрасте от 6 до 16 лет, имеющих скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73м². При приеме дозы от 0,1 до 0,2 мг/кг, установившееся значение концентрации лизиноприла в плазме, достигнутое в течение 6 часов, а также степень всасывания, основанная на выведении с мочой, составляла приблизительно 28%. Значения отличались от значений, полученных у взрослых пациентов. Значения AUC и C_{макс} у детей в данном исследовании совпадают со значениями, полученными у взрослых.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов уровень лизиноприла как правило выше по причине нарушения функции почек; AUC приблизительно на 60 % выше, чем у более молодых пациентов.

Показания к применению

Артериальная гипертензия: лечение взрослых и детей в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

Сердечная недостаточность: лечение сердечной недостаточности с клиническими проявлениями у взрослых.

Острый инфаркт миокарда: краткосрочное (в течение 6 недель) лечение взрослых пациентов со стабильными показателями гемодинамики, начатое в течение 24 часов после острого инфаркта миокарда.

Диабетическая нефропатия: лечение заболеваний почек у взрослых пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с начальной нефропатией.

Способ применения и дозы

Препарат следует принимать один раз в сутки утром, желательно в одно и то же время, запивая достаточным количеством воды. Лизиноприл-ЛФ можно применять независимо от приема еды.

Дозу и курс лечения устанавливает врач индивидуально в зависимости от тяжести заболевания, состояния функции почек и сопутствующей терапии.

При необходимости применения дозы 2,5 мг следует назначать лизиноприл-содержащие препараты в соответствующей дозировке и лекарственной форме. Риска на таблетках дозировкой 20 мг предназначена исключительно для облегчения приема одной таблетки (путем разламывания таблетки на две половинки), а не для деления таблетки на две дозы.

Артериальная гипертензия

Лизиноприл можно применять как монотерапию, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

Начальная доза. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг в сутки. У пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (в частности при реноваскулярной гипертензии, повышенном выведении электролитов из организма и/или дегидратации, сердечной декомпенсации или тяжелой артериальной гипертензии) может наблюдаться чрезмерное снижение артериального давления после приема начальной дозы. Поэтому в начале лечения таким пациентам следует находиться под наблюдением врача, начальная рекомендуемая доза составляет 2,5-5 мг.

Поддерживающая доза. Обычная эффективная поддерживающая доза составляет 20 мг 1 раз в сутки. Если при применении назначенной дозы в течение 2-4 недель не достигнуто желаемого терапевтического эффекта, в дальнейшем дозу можно увеличить. Максимальная суточная доза не должна превышать 80 мг.

Пациенты, принимающие диуретики. У пациентов, которые получают диуретическую терапию, после приема первой дозы препарата возможно возникновение симптоматической артериальной гипотензии. Лечение диуретиками следует прекратить за 2-3 дня до начала применения Лизиноприла-ЛФ. При невозможности отмены диуретиков начальная доза Лизиноприла-ЛФ должна составлять не более 5 мг в сутки. Следует контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови. Дальнейший режим дозирования необходимо устанавливать в соответствии с показателями артериального давления. В случае необходимости лечение диуретиками можно возобновить.

Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с почечной недостаточностью начальную дозу устанавливают в зависимости от значения клиренса креатинина (см. таблицу 1).

Коррекция дозы при почечной недостаточности

Клиренс креатинина (мл/мин)	Начальная доза (мг/сутки)
< 10 (включая пациентов, находящихся на гемодиализе)	2,5*
10-30	2,5-5
31-80	5-10

*- дозу и/или режим дозирования устанавливают в зависимости от значений артериального давления.

Дозу можно повышать не более чем до 40 мг в сутки под контролем артериального давления.

Лечение артериальной гипертензии у детей в возрасте 6-16 лет

Рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг один раз в день у пациентов с массой тела от 20 до < 50 кг, и 5 мг один раз в день у пациентов с массой тела \geq 50 кг. Дозировка должна подбираться индивидуально до максимальной суточной 20 мг для детей с массой тела от 20 до < 50 кг и максимальной суточной дозы 40 мг у пациентов с массой тела \geq 50 кг. Отсутствуют данные о применении у детей дозы выше 0,61 мг/кг (или выше 40 мг). У детей со снижением функции почек требуется назначение более низкой начальной дозы или увеличение интервала между приемами препарата.

Сердечная недостаточность

Пациентам с сердечной недостаточностью с клиническими проявлениями лизиноприл можно применять как дополнение к терапии диуретиками, препаратами наперстянки или β -адреноблокаторами.

Начальная доза, которую необходимо принимать под контролем врача с целью определения начального влияния на артериальное давление, составляет 2,5 мг в сутки. Дозу препарата следует повышать не более чем на 10 мг, с интервалом не менее 2-х недель и до максимальной дозы 35 мг в сутки.

При коррекции дозы необходимо учитывать клиническую реакцию конкретного пациента. У пациентов с высоким риском развития симптоматической гипотензии (например, с дефицитом электролитов и гипонатриемией или без нее, с гиповолемией или те, кто получал интенсивную терапию диуретиками), вышеназванные состояния перед началом лечения необходимо компенсировать. Лечение лизиноприлом следует проводить под контролем функции почек и уровня калия в сыворотке крови.

Острый инфаркт миокарда

Пациентам одновременно следует принимать обычную стандартную терапию с тромболитическими лекарственными средствами, ацетилсалициловой кислотой и β -адреноблокаторами. Лизиноприл совместим с нитроглицерином, введенным внутривенно или трансдермально.

Терапию лизиноприлом следует начинать в первые 24 часа с момента появления симптомов инфаркта миокарда по схеме: начальная доза составляет 5 мг, следующая доза (через 24 часа) - 5 мг, затем (через 48 часов) - 10 мг. Далее поддерживающая доза составляет 10 мг в сутки. Пациентам с низким систолическим артериальным давлением (120 мм рт. ст. или ниже) в начале лечения или первые 3 суток после инфаркта миокарда - 2,5 мг/сутки.

Лечение не следует начинать, если систолическое артериальное давление ниже 100 мм рт. ст.

В случае почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 80 мл/мин), начальная доза препарата должна быть скорректирована в соответствии с показателем клиренса креатинина пациента (см. таблицу 1).

Поддерживающая доза

Поддерживающая доза составляет 10 мг один раз в день. При развитии гипотензии (систолическое артериальное давление менее или равно 100 мм рт. ст.) на фоне приема суточной дозы 5 мг, возможно временное снижение дозы до 2,5 мг. При длительной гипотензии (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст. в течение более 1 часа) Лизиноприл-ЛФ должен быть отменен.

Лечение следует продолжать в течение 6 недель с последующим пересмотром необходимости в приеме препарата. При наличии у пациента симптомов сердечной недостаточности, прием препарата должен быть продолжен (см. «Сердечная недостаточность»).

Диабетическая нефропатия

При лечении артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом II типа и начальной нефропатией доза препарата составляет 10 мг 1 раз в сутки. При

необходимости дозу можно увеличить до 20 мг в сутки для достижения показателей диастолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. в положении сидя.

При почечной недостаточности (клиренс креатинина < 80 мл/мин), начальную дозу препарата необходимо откорректировать в зависимости от клиренса креатинина пациента (см. таблицу 1).

Пациенты пожилого возраста

Не было выявлено отличий в эффективности или безопасности препарата в зависимости от возраста пациента. Для назначения начальной дозы лизиноприла пациентам пожилого возраста со сниженной функцией почек необходимо руководствоваться данными таблицы 1. После этого дозу необходимо изменять в соответствии с показателями артериального давления.

Применение в педиатрии

Данные об эффективности и безопасности лизиноприла у детей старше 6-ти лет с артериальной гипертензией ограничены, данные о применении по другим показаниям отсутствуют. У детей Лизиноприл-ЛФ показан только для лечения артериальной гипертензии.

Лизиноприл-ЛФ не рекомендуется применять у детей младше 6 лет и у детей с почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²).

Применение у пациентов после трансплантации почек

Опыт применения лизиноприла у пациентов после трансплантации почки отсутствует. Назначение препарата у данной категории пациентов не рекомендуется.

Побочное действие

Побочные реакции, информация о которых приведена ниже, классифицированы по органам и системам и по частоте их возникновения: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$ и < 10%); нечасто ($\geq 0,1\%$ и < 1%); редко ($\geq 0,01\%$ и < 0,1%); очень редко (< 0,01%); неизвестно (не может быть оценена по имеющимся данным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита; очень редко – анемия, в т. ч. гемолитическая, угнетение функции костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, лимфаденопатия, аутоиммунные болезни.

Нарушения со стороны иммунной системы: неизвестно – анафилактические/анафилактоидные реакции.

Нарушения метаболизма и питания: очень редко – гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль; нечасто – парестезии, вертиго, изменение вкуса; редко – нарушение обоняния; неизвестно – обморок.

Психические нарушения: нечасто – лабильность настроения, нарушения сна, галлюцинации; редко – спутанность сознания; неизвестно: - депрессивные симптомы.

Нарушения со стороны сосудов: часто – ортостатические эффекты (в т.ч. ортостатическая гипотензия); нечасто – инфаркт миокарда или инсульт, возможно, вторичный по отношению к чрезмерной артериальной гипотензии у пациентов с высоким риском, сердцебиение, тахикардия, синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель; нечасто – ринит; очень редко – бронхоспазм, синусит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, рвота; нечасто – тошнота, боли в животе, диспепсия; редко – сухость во рту; очень редко – панкреатит, интестинальный ангионевротический отек.

Нарушения печени и желчевыводящих путей: очень редко – гепатит, гепатоцеллюлярная или холестатическая желтуха, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь, зуд; редко – крапивница, алопеция, псориаз, реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или

гортани; очень редко – повышенное потоотделение, пузырчатка, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, кожная псевдолимфома.

Сообщалось о случаях развития симптомокомплекса, который может включать следующие один или несколько симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела (ANA), повышение СОЭ, эозинофилия и лейкоцитоз, сыпь, фотосенсибилизация или другие кожные проявления.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – почечная дисфункция; редко – уремия; острая почечная недостаточность; олигурия/анурия.

Эндокринные нарушения: редко – неадекватная секреция антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – снижение потенции/импотенция; редко – гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто – астения, повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – повышение уровня мочевины и креатинина в плазме крови, повышение активности ферментов печени, гиперкалиемия; редко – гипонатриемия, гипербилирубинемия.

Противопоказания

Гиперчувствительность к лизиноприлу, любому другому ингибитору АПФ или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.

Ангioneвротический отек в анамнезе, связанный с предшествующим лечением другими ингибиторами АПФ.

Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.

Второй или третий триместр беременности.

В комбинации с лекарственными средствами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом (тип I или II) или с умеренной/тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²).

Передозировка.

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

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

При развитии ангионевротического отека необходима адекватная неотложная терапия (введение адреналина, глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов).

Меры предосторожности

Симптоматическая артериальная гипотензия.

Симптоматическая артериальная гипотензия обнаруживается редко. У пациентов с артериальной гипертензией, которые принимают лизиноприл, гипотензия чаще развивается вследствие гиповолемии при терапии диуретиками, ограничении употребления соли в еде, диализе, диарее или рвоте, или при тяжелых формах ренинзависимой гипертензии. У пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующей почечной недостаточностью или без нее наблюдались случаи

симптоматической гипотензии. Она чаще обнаруживалась у пациентов с тяжелой формой сердечной недостаточности, которые вынуждены принимать высокие дозы петлевых диуретиков, и у которых наблюдается гипонатриемия или функциональная почечная недостаточность. Пациентам с повышенным риском симптоматической гипотензии лечение препаратом следует начинать под контролем врача, при изменении дозы препарата наблюдение должно быть особенно тщательным. Подобный контроль необходим и для пациентов с ишемической болезнью сердца или заболеванием сосудов мозга, у которых значительное снижение давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

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

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

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда.

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

Стеноз аортального и/или митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия.

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

Нарушение функции почек.

Пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 80 мл/мин) начальную дозу лизиноприла следует подбирать в соответствии с уровнем клиренса креатинина (см. таблицу 1), а затем – в соответствии с уровнем артериального давления. Таким пациентам необходимо периодически контролировать уровень калия и креатинина.

У пациентов с сердечной недостаточностью артериальная гипотензия, обусловленная применением ингибиторов АПФ, может привести к снижению функции почек с последующим развитием обратимой (после отмены препарата) острой почечной недостаточности. Обратимое повышение уровней мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови может наблюдаться у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки. Это чаще случается у пациентов с уже существующим нарушением функции почек. При наличии реноваскулярной гипертензии существует повышенный риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение следует начинать под тщательным медицинским контролем, с низких доз и с осторожной корректировкой доз. Поскольку диуретики могут представлять собой фактор, который способствует вышеупомянутому, их применение следует прекратить и контролировать функцию почек в течение первых недель лечения лизиноприлом.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без явных признаков поражения кровеносных сосудов почек может наблюдаться незначительное временное повышение уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, особенно когда лизиноприл

применяется одновременно с диуретиками. Это чаще случается у пациентов с уже существующим нарушением функции почек. Такое состояние требует снижения дозы и/или прекращения применения диуретика и/или лизиноприла.

Лечение острого инфаркта миокарда лизиноприлом не показано пациентам с признаками дисфункции почек (концентрация креатинина (КК) превышает 177 мкмоль/л и/или протеинурия превышает 500 мг/сутки). Если во время терапии лизиноприлом развивается нарушение функции почек (КК превышает 265 мкмоль/л или этот показатель вдвое превышает таковой до лечения), препарат следует отменить.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек.

Ангиневротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани в отдельных случаях наблюдался у пациентов, которые лечились ингибиторами АПФ, включая лизиноприл. В период лечения ангионевротический отек может развиваться в любое время. В таком случае применение лизиноприла следует немедленно прекратить, провести соответствующее лечение и наблюдать за пациентом до полного исчезновения симптомов.

Даже в случаях, когда отек ограничивается языком, признаки нарушения дыхания отсутствуют, пациенты могут нуждаться в длительном наблюдении, поскольку лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточным.

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

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

Ингибиторы АПФ чаще вызывают ангионевротический отек у чернокожих пациентов, чем у не чернокожих.

Пациенты, одновременно принимающие ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), могут подвергаться повышенному риску развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка с нарушением дыхания или без него).

Анафилактикоидные реакции при гемодиализе.

У пациентов, которые находятся на диализе с использованием мембран с высокой проницаемостью (например AN 69) и сопутствующим лечением ингибиторами АПФ, существует риск развития анафилактикоидных реакций. Для лечения такой группы пациентов рекомендуется для диализа использовать мембрану другого типа или другой антигипертензивный препарат.

Анафилактикоидные реакции при аферезе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

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

Анафилактикоидные реакции при десенсибилизирующей терапии.

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

Нарушение функции печени.

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

Нейтропения/агранулоцитоз.

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

Лизиноприл следует применять особенно осторожно пациентам с заболеваниями соединительной ткани с сосудистыми проявлениями, при проведении лечения иммунодепрессантами, аллопуринолом или прокаинамидом, а также при комбинации этих факторов, особенно при наличии уже существующего нарушения функции почек.

У некоторых таких пациентов развиваются тяжелые инфекции, которые иногда не реагируют на интенсивную терапию антибиотиками. При применении лизиноприла этой группе пациентов рекомендуется проводить периодический мониторинг лейкоцитов, а также следует предупредить пациента о необходимости информирования врача о любых признаках инфекции.

Этнические особенности.

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

Кашель.

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

Хирургические вмешательства/анестезия.

Во время значительных хирургических вмешательств или при анестезии с применением препаратов, которые вызывают артериальную гипотензию, лизиноприл может повторно блокировать образование ангиотензина II вследствие компенсаторного высвобождения ренина. Если при этом развивается артериальная гипотензия, которую можно объяснить этим механизмом, то ее следует корректировать путем увеличения объема жидкости.

Гиперкалиемия.

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

Сахарный диабет.

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

Пациенты после трансплантации почки.

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

Литий.

Обычно не рекомендуется одновременное применение лития и лизиноприла.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ассоциируется с повышенным риском развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с монотерапией. Двойная блокада РААС с применением ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, или алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией.

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

Беременность

Прием ингибиторов АПФ не следует начинать во время беременности. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ не считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на терапию альтернативными антигипертензивными препаратами, которые имеют установленный профиль безопасности для применения во время беременности. Когда диагностируется беременность, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, при необходимости, начать альтернативную терапию.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Не рекомендуется принимать ингибиторы АПФ в течение первого триместра беременности. Прием ингибиторов АПФ противопоказан в течение второго и третьего триместра беременности.

Эпидемиологические данные о риске тератогенного действия ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не являются окончательными, тем не менее, небольшое повышение риска не исключено. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ не считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на терапию альтернативными антигипертензивными препаратами, которые имеют установленный профиль безопасности для применения во время беременности. При установлении беременности следует незамедлительно прекратить лечение ингибиторами АПФ и, при необходимости, начать альтернативное лечение.

Лечение ингибиторами АПФ в течение второго и третьего триместра оказывает токсичное воздействие на плод человека (почечная недостаточность, олигогидрамнион, гипоплазия костей черепа) и новорожденных (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). Если воздействие ингибиторов АПФ наблюдается во втором триместре беременности, рекомендовано провести ультразвуковое исследование функции почек и черепа плода.

Необходимо провести тщательное обследование на наличие гипотензии у грудных детей, матери которых принимают ингибиторы АПФ.

Период грудного вскармливания

Так как информация о приеме лизиноприла в течение периода лактации отсутствует, не рекомендуется принимать лизиноприл, предпочтительно назначение альтернативного лечения с лучшим профилем безопасности во время периода лактации, в частности, новорожденных и недоношенных детей.

Влияние на способность к управлению транспортом и работу с механизмами

При управлении транспортными средствами и/или работе с механизмами необходимо учитывать возможное появление головокружения или усталость на фоне приема лизиноприла.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

На основе имеющихся данных, двойная блокада РААС с применением ингибиторов АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II или алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией.

У пациентов с сахарным диабетом или умеренной / тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) одновременное применение Алискирена с ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II противопоказано.

В отдельных случаях, когда совместное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления.

При одновременном применении Лизиноприла-ЛФ с:

– *диуретиками* отмечается суммация антигипертензивного эффекта. У пациентов, которые уже принимают диуретики, особенно у тех, кому диуретики были назначены недавно, применение лизиноприла иногда может вызвать чрезмерное снижение артериального давления. Риск симптоматической артериальной гипотензии можно снизить, если отменить диуретик перед началом лечения лизиноприлом;

– *калийсберегающими диуретиками* (спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями пищевой соли, которые содержат калий, повышается риск развития гиперкалиемии. Риск гиперкалиемии связывают с факторами, к которым относятся почечная недостаточность, сахарный диабет, одновременный прием калийсберегающих диуретиков и калийсодержащих пищевых добавок или солезаменителей.

Применение добавок, которые содержат калий, калийсберегающих диуретиков или калийсодержащих солезаменителей может приводить к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек. Во время применения лизиноприла на фоне калийвыводящих диуретиков, гипокалиемия, вызванная их приемом, может быть ослаблена;

– *препаратами лития* обратимо повышается уровень лития в сыворотке крови и развиваются токсические эффекты. Применение тиазидных диуретиков может повышать риск литиевой интоксикации и усиливать ее, если она уже вызвана одновременным приемом ингибиторов АПФ. Применять лизиноприл одновременно с литием не рекомендуется, но если такое сочетание необходимо, следует проводить тщательный контроль уровня лития в сыворотке крови;

– *нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), включая ацетилсалициловую кислоту* в дозе ≥ 3 г в сутки, снижается гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС может привести к повышению риска ухудшения функции почек, в том числе развитию острой почечной недостаточности и гиперкалиемии, особенно у пациентов с уже существующим нарушением функции почек. Эти эффекты обычно обратимы. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВС следует назначать с осторожностью, особенно у пожилых людей. Пациенты должны быть адекватно гидратированы, необходимо проводить тщательный мониторинг функции почек после начала терапии и периодически в последующем;

– *другими ангиотензивными препаратами* может наблюдаться усиление ангиотензивного эффекта. Одновременное применение нитроглицерина и других органических нитратов или вазодилататоров может усилить гипотензивный эффект лизиноприла;

– *трициклическими антидепрессантами, анестетиками и антипсихотическими средствами* может усилить артериальную гипотензию;

– *симпатомиметиками* может снижаться гипотензивный эффект ингибиторов АПФ;
– *гипогликемическими препаратами* (инсулины, пероральные гипогликемические средства) возможно усиление эффекта снижения глюкозы в крови с риском развития гипогликемии. Вероятность появления таких явлений особенно высока в течение первых недель одновременного лечения, а также при нарушении функции почек;
– *препаратами золота*: нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации, в том числе приливы, тошнота, головокружение, артериальная гипотензия, которая может быть очень тяжелой) после инъекции золота (например, натрия ауротиомалата) отмечались чаще у пациентов, которые получали лечение ингибиторами АПФ.
Лизиноприл можно назначать одновременно с *ацетилсалициловой кислотой* (в дозах, применяемых в кардиологии), *тромболитиками*, *β-адреноблокаторами* и/или *нитратами*.
Алкоголь потенцирует гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Условия хранения

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 10, 15, 20 таблеток дозировкой 5 мг, по 10, 15 таблеток дозировкой 10 мг, по 10 таблеток дозировкой 20 мг в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По три или шесть контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток (дозировкой 5 мг, 10 мг и 20 мг) вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

По две или четыре контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток (дозировкой 5 мг и 10 мг) вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

По три контурные ячейковые упаковки по 20 таблеток (дозировкой 5 мг) вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Отпуск из аптек

По рецепту врача.

Производитель

СООО «Лекфарм», Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2а/4
Тел./факс: (01774)-53801, www.lekpharm.by