

ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЛИЗИНОПРИЛ

Регистрационный номер: ЛП-001081

Торговое название: Лизиноприл

Международное непатентованное название (МНН): лизиноприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав
Одна таблетка 5 мг содержит **Активное вещество:** лизиноприла дигидрат - 5,44 мг, в пересчете на безводное вещество 5,0 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 69,0 мг, крахмал кукурузный - 9,31 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 10,0 мг, повидон (поливинилпирролидон) - 3,0 мг, кальция стеарат - 0,75 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 2,5 мг.

Одна таблетка 20 мг содержит **Активное вещество:** лизиноприла дигидрат - 21,78 мг, в пересчете на безводное вещество 20,0 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 276,0 мг, крахмал кукурузный - 37,22 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 40,0 мг, повидон (поливинилпирролидон) - 12,0 мг, кальция стеарат - 3,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 10,0 мг.

Описание
Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета, с фаской с двух сторон и риской с одной стороны. **Фармакотерапевтическая группа:** ангиотензинпревращающего фермента ингибитор.

Код АТХ: С09АА03

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (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 нагрузкам 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 (ХСН), замедляют прогрессирование дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда без клинических проявлений сердечной недостаточности. Начало действия препарата - через 1 ч. Максимальный антигипертензивный эффект определяется через 6-7 часов. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1-2 мес. терапии. При резкой отмене препарата не наблюдали выраженного повышения АД.

Лизиноприл уменьшает альбуминурию. У пациентов с гипергликемией способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия. Лизиноприл не влияет на концентрацию глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом и не приводит к учащению случаев гипогликемии. **Фармакокинетика**
Всасывание. 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%. Прием пищи не влияет на скорость абсорбции лизиноприла.

Распределение. Лизиноприл незначительно связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови 90 нг/мл достигается через 7 часов. Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкая. Метаболизм. Лизиноприл не биотрансформируется в организме.

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

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов
У пациентов с хронической сердечной недостаточностью абсорбция и клиренс лизиноприла снижены, биодоступность составляет 16%.

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) концентрация лизиноприла в несколько раз превышает концентрацию в плазме крови у здоровых добровольцев, причем отмечается увеличение времени достижения максимальной концентрации в плазме крови и увеличение периода полувыведения.

У пациентов пожилого возраста концентрация препарата в плазме крови и площадь под кривой «концентрация-время» в 2 раза больше, чем у пациентов молодого возраста. У пациентов с циррозом печени биодоступность лизиноприла снижена на 30%, а клиренс -на 50% по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени.

У пожилых пациентов концентрация лизиноприла в крови повышена в среднем на 60%.

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 в составе комбинированной терапии (в первые 24 часа со стабильными показателями гемодинамики для поддержания этих показателей и профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности);
- Диабетическая нефропатия (снижения альбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при нормальной артериальном давлении, и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к лизиноприлу, другим компонентам препарата или другим ингибиторам АПФ, ангионевротический отек в анамнезе, в том числе и от применения других ингибиторов АПФ; наследственный отек Квинке и/или идиопатический ангионевротический отек, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: при двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки с прогрес-

сирующей азотемией, состоянии после трансплантации почки, почечной недостаточности, гемодиализе с использованием высокопроточных диализных мембран (AN69®), азотемии, гиперкалиемии, стенозе устья аорты, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, первичном гиперальдостеронизме, артериальной гипотензии, цереброваскулярных заболеваниях (в т.ч. недостаточности мозгового кровообращения), ишемической болезни сердца (ИБС), коронарной недостаточности, аутоиммунных заболеваниях соединительной ткани (в т.ч. склеродермии, системной красной волчанке), угнетении костномозгового кроветворения, состояниях, сопровождающихся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в том числе в результате диареи, рвоты); применением у пациентов, находящихся на диете с ограничением поваренной соли, у пациентов пожилого возраста.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Применение Лизиноприла при беременности противопоказано. При установлении беременности прием препарата Лизиноприл следует прекратить как можно раньше. 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). Данных о негативном влиянии препарата на плод в случае применения во время I триместра нет. За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии.

Нет данных о проникновении лизиноприла в грудное молоко. Если прием препарата Лизиноприл необходим в период лактации, то грудное вскармливание необходимо отменить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, независимо от приема пищи, предпочтительно в одно и то же время. Доза подбирается индивидуально.

При артериальной гипертензии пациентам, не получающим другие гипотензивные средства, назначают по 5 мг 1 раз в сутки. При отсутствии терапевтического эффекта дозу повышают каждые 2-3-дня на 5 мг до средней терапевтической дозы 20-40 мг/сутки (увеличение дозы свыше 40 мг/сутки обычно не ведет к дальнейшему снижению АД). Средняя суточная поддерживающая доза - 20 мг.

Максимальная суточная доза - 40 мг.

Терапевтический эффект развивается обычно через 2-4 недели от начала лечения, что следует учитывать при увеличении дозы. При недостаточном терапевтическом эффекте возможно комбинирование препарата с другими гипотензивными средствами. Если пациент получал предварительное лечение диуретиками, то прием этих препаратов необходимо прекратить за 2-3 дня до начала применения препарата Лизиноприл. Если это невозможно, то начальная доза препарата Лизиноприл не должна превышать 5 мг в сутки. В этом случае после приема первой дозы рекомендуется врачебный контроль в течение нескольких часов (максимум действия достигается примерно через 6 часов), так как может возникнуть выраженное снижение АД.

При реноваскулярной гипертензии или других состояниях связанных с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы целесообразно назначать также низкую начальную дозу - 2,5 (1/2 таблетки по 5 мг) в день, под усиленным врачебным контролем (контроль АД, функции почек, содержание калия в сыворотке крови). Поддерживающую дозу, продолжая строгий врачебный контроль, следует определить в зависимости от динамики АД.

При хронической сердечной недостаточности - начинают с 2,5 мг (1/2 таблетки по 5 мг) 1 раз в сутки, с последующим увеличением дозы на 2,5 мг (1/2 таблетки по 5 мг) с интервалом не менее 2 недель, до поддерживающей суточной дозы 5-20 мг. Максимальная суточная доза составляет 20 мг.

У пациентов пожилого возраста часто наблюдается более выраженное длительное антигипертензивное действие, что связано с уменьшением скорости выведения лизиноприла (рекомендуется начинать лечение с 2,5 мг/сут - 1/2 таблетки по 5 мг).

При раннем лечении острого инфаркта миокарда в составе комбинированной терапии (в первые 24 часа со стабильными показателями гемодинамики для поддержания этих показателей и профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности) - в первые сутки - 5 мг, затем 5 мг через сутки, 10 мг через двое суток и затем 10 мг 1 раз в сутки. У пациентов с острым инфарктом миокарда препарат следует применять не менее 6 недель.

В начале лечения или в течение первых 3-х суток после острого инфаркта миокарда у пациентов с низким систолическим АД (120 мм рт.ст. или ниже) надо назначать меньшую дозу - 2,5 мг (1/2 таблетки по 5 мг). В случае снижения АД (систолическое АД ниже или равно 100 мм рт.ст.), суточная доза в 5 мг можно при необходимости снизить до 2,5 мг (1/2 таблетки по 5 мг). В случае длительного выраженного снижения АД (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст. более 1 часа), лечение препаратом Лизиноприл следует прекратить.

Диабетическая нефропатия - у пациентов с сахарным диабетом 1 типа применяется 10 мг (2 таблетки по 5 мг) препарата Лизиноприл 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно повысить до 20 мг в сутки с целью достижения диастолического АД ниже 75 мм рт.ст. в положении «сидя». У пациентов с сахарным диабетом 2 типа доза такая же, с целью достижения значений диастолического АД ниже 90 мм рт.ст. в положении «сидя».

При почечной недостаточности и у пациентов, находящихся на гемодиализе, начальную дозу устанавливают в зависимости от уровня КК. Поддерживающая доза определяется в зависимости от АД (под контролем функции почек, содержания калия и натрия в крови).

КК (мл/мин.)	Начальная доза (мг/сутки)
30-80	5-10
10-29	2,5-5 (1/2 таблетки по 5 мг - 1 таблетка по 5 мг)
менее 10 (включая пациентов, находящихся на гемодиализе)	2,5 (1/2 таблетки по 5 мг)

При стойкой артериальной гипертензии показана длительная поддерживающая терапия по 10-15 мг/сут.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: очень часто - не менее 10%; часто - не менее 1%, но менее 10%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко - менее 0,01%.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - выраженное

снижение АД, ортостатическая гипотензия; нечасто - острый инфаркт миокарда, тахикардия, ощущение сердцебиения; редко - брадикардия, усугубление симптомов ХСН, нарушение атрио-вентрикулярной проводимости, боль в груди, синдром Рейно. Со стороны центральной нервной системы: часто - головокружение, головная боль; нечасто - лабильность настроения, парестезии, нарушения сна, инсульт, астеня; редко - спутанность сознания, судорожные подергивания мышц конечностей и губ, сонливость.

Со стороны системы кровотожения и лимфатической системы: редко — снижение гемоглобина, гематокрита; очень редко - лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, эозинофилия, эритропения, гемолитическая анемия, лимфоденопатия, аутоиммунные заболевания.

Со стороны дыхательной системы: часто - кашель, нечасто - ринит, очень редко - синусит, бронхоспазм, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония, одышка.

Со стороны пищеварительной системы: часто - диарея, рвота; нечасто - диспепсия, нарушение вкуса, боль в животе; редко - сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко - панкреатит, желтуха (гепатоцеллюлярная или холестатическая), гепатит, печеночная недостаточность, интестинальный отек.

Со стороны кожных покровов: нечасто - кожный зуд, сыпь, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, гортани; редко - крапивница, алопеция, обострение течения псориаза; очень редко - повышенное потоотделение, васкулит, пузырчатка, фотосенсибилизация, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны мочевыделительной системы: часто - нарушение функции почек; редко - уремия, острая почечная недостаточность; очень редко - анурия, олигурия, протеинурия.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто - импотенция, редко - гинекомастия.

Со стороны обмена веществ: очень редко - гипогликемия.

Со стороны лабораторных показателей: нечасто - повышение концентрации мочевины в крови, гиперкреатининемия, гиперкалиемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз, редко - гипербилирубинемия, гипонатриемия, нарушение выработки антидиуретического гормона.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: редко - артралгия/артрит, миалгия.

При применении ингибиторов АПФ описан симптомокомплекс включающий лихорадку, серозит, васкулит, миалгию, миозит, артралгию, артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела, повышение СОЭ, эозинофилию, лейкоцитоз, экзантему, реакции фоточувствительности или другие дерматологические нарушения.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота (внутривенное введение натрия ауротиомалата) описан симптомокомплекс, включающий гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД, сухость слизистой оболочки полости рта, нарушение водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, учащение дыхания, тахикардия, ощущение сердцебиения, брадикардия, головокружение, состояние тревоги, повышенная раздражительность, кашель, 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, возможна постановка искусственного водителя ритма. Необходим контроль АД, показателей водно-электролитного баланса. Гемодиализ эффективен. При проведении гемодиализа с использованием высокопроточных диализных мембран с высокой проницаемостью (AN69®) возможно развитие анафилактических реакций.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

При одновременном применении препарата с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон), препаратами калия, заменителями соли, содержащими калий, циклоспорином, повышается риск развития гиперкалиемии, особенно при нарушенной функции почек. Поэтому данные комбинации следует применять только на основе индивидуального решения врача при регулярном контроле содержания калия в сыворотке крови и функции почек.

При одновременном применении с диуретиками и другими гипотензивными средствами антигипертензивный эффект лизиноприла усиливается.

При одновременном применении лизиноприла с вазодилаторами, барбитуратами, антипсихотическими средствами (нейролептиками), трициклическими антидепрессантами, средствами для общей анестезии, миорелаксантами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, бета-адреноблокаторами возможно усиление антигипертензивного эффекта.

Лизиноприл замедляет выведение препаратов лития, поэтому при одновременном применении происходит обратное увеличение его концентрации в плазме крови, что может повышать вероятность развития нежелательных явлений, поэтому следует регулярно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови.

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

При совместном применении с инсулином и гипогликемическими средствами для приема внутрь возможен риск развития гипогликемии.

При одновременном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (в т.ч. селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)), эстрогенами, а также симпатомиметиками, снижается антигипертензивное действие лизиноприла. НПВП, в том числе ЦОГ-2, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) при совместном применении увеличивают содержание калия в сыворотке крови и могут ухудшить функцию почек. Этот эффект обычно обратим. При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота внутривенно (натрия ауротиомалат) описан симптомокомплекс, включающий гиперемию лица, тошноту, рвоту и снижение АД.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, путем комбинирования ингибитора АПФ с АРА) у пациентов с установленным диагнозом атеросклероза, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, с поражением органов-мишеней ассоциирована с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и изменением функции почек (в том числе острой почечной недостаточности), поэтому вопрос о двойной блокаде РААС должен решаться индивидуально в каждом случае.

При совместном применении с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина может приводить к выраженной гипонатриемии.

Совместное применение с аллопуринолом, прокаинамидом,

цитостатиками может приводить к лейкопении.

Этанол усиливает действие лизиноприла.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Транзиторная артериальная гипотензия
Чаще всего выраженное снижение АД возникает при снижении объема циркулирующей крови, вызванной терапией диуретиками, уменьшением содержания поваренной соли в пище, диализом, диареей или рвотой. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и с односторонней почечной недостаточностью или без нее, возможно выраженное снижение АД. При применении препарата Лизиноприл, у некоторых пациентов с хронической сердечной недостаточностью, но с нормальным или сниженным АД, может отмечаться выраженное снижение АД, что обычно не является причиной для прекращения лечения.

Под строгим контролем врача следует назначать Лизиноприл пациентам с ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или к инсульту. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего применения препарата. После восстановления АД, возможно, продолжить применение препарата. До начала лечения препаратом, по возможности, следует нормализовать содержание натрия и/или восполнить ОЦК, тщательно контролировать действие начальной дозы препарата Лизиноприл на пациента.

В случае стеноза почечных артерий (в особенности, при двустороннем стенозе или при наличии стеноза артерии единственной почки), а также при периферической недостаточности кровообращения вследствие недостатка ионов натрия и/или жидкости, применение препарата Лизиноприл может привести к нарушению функции почек, острой почечной недостаточности, которая обычно оказывается необратимой даже после отмены препарата.

При остром инфаркте миокарда

Препарат Лизиноприл возможно применять одновременно со стандартной терапией острого инфаркта миокарда (тромболитиков, ацетилсалициловой кислоты в качестве антиагрегантного средства, бета-адреноблокаторов).

Препарат Лизиноприл возможно применять одновременно с раствором нитроглицерина для внутривенного введения или с нитроглицерином для введения с помощью терапевтических трансдермальных систем.

Не рекомендуется применение препарата Лизиноприл у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, если систолическое АД не превышает 100 мм рт.ст.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

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. Перед хирургическим вмешательством (включая стоматологию) следует информировать хирурга/анестезиолога о применении ингибитора АПФ.

У пациентов пожилого возраста применение стандартных доз приводит к более высокой концентрации лизиноприла в крови, поэтому требуется особая осторожность при определении дозы.

Поскольку нельзя исключить потенциальный риск возникновения агранулоцитоза, требуется периодический контроль картины крови.

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани, который может возникнуть в любой период лечения, редко отмечался у пациентов, принимающих ингибитор АПФ, включая лизиноприл. В этом случае лечение препаратом необходимо как можно скорее прекратить, а за пациентом установить наблюдение до полной регрессии симптомов. Ангионевротический отек с отеком гортани может быть летальным. Отек языка, надгортанника или гортани может быть причиной обструкции дыхательных путей, 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. В случаях, когда отек локализуется только на лице и губах, состояние чаще всего проходит без лечения, однако возможно применение антигистаминных средств.

Риск развития ангионевротического отека повышается у пациентов, которые имеют в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с предыдущим лечением ингибиторами АПФ. У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время процедуры десенсибилизации на яд перепончатокрылых, крайне редко, могут развиваться опасные для жизни анафилактикоидные реакции. Этого можно избежать, если временно прекратить лечение ингибитором АПФ перед каждой процедурой десенсибилизации на гименоптеру. Анафилактические реакции отмечаются и у пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных диализных мембран (AN69®), которые одновременно принимают ингибиторы АПФ. В таких случаях надо рассмотреть возможность применения другого типа мембраны для диализа или другого гипотензивного средства. Также возможно развитие анафилактических реакций при проведении афереза липопротеинов низкой плотности на декстран-сульфате.

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.

При применении ингибиторов АПФ возможно развитие фульминантного некроза печени.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами в связи с тем, что возможно развитие артериальной гипотензии, головокружения и сонливости, которые могут повлиять на способность к управлению транспортными средствами и работу с механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки 5 мг и 20 мг.

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

По 10, 20, 30, 40, 50 или 100 таблеток помещают в банку полимерную для лекарственных средств. Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения
Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридический адрес: 445351, Россия, г. Жигулевск, Самарская обл., ул. Песочная, 11.

Адрес для переписки (фактический адрес, в том числе для приема претензий):

445351, Россия, г. Жигулевск, Самарская обл., ул. Гидростроителей, 6.

Тел./факс: (84862) 3-41-09.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ООО «Зон»

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЛИЗИНОПРИЛ

Регистрационный номер: ЛСР-005378/08

Торговое название: Лизиноприл

Международное непатентованное название (МНН): Лизиноприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Каждая таблетка содержит: лизиноприла дигидрата 10,89 мг (в пересчете на безводное вещество 10 мг).

Вспомогательные вещества: лактоза (сахар молочный) — 138,0 мг, крахмал кукурузный — 18,61 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 20,0 мг, повидон 25 — 6,0 мг, кальция стеарат — 1,5 мг, крахмал прежелатинизированный — 5,0 мг.

Описание

Таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской с двух сторон и риской с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)

Код АТХ: [C09AA03].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика

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, артериальное давление (АД), преднагрузку, давление в легочных капиллярах, вызывает увеличение минутного объема крови и повышение толерантности миокарда к нагрузкам у больных с хронической сердечной недостаточностью. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты объясняются воздействием на тканевые ренин-ангиотензиновые системы. При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок артерий резистивного типа. Улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. Ингибиторы АПФ удлиняют продолжительность жизни у больных хронической сердечной недостаточностью, замедляют прогрессирование дисфункции левого желудочка у больных, перенесших инфаркт миокарда без клинических проявлений сердечной недостаточности. Антигипертензивный эффект начинается приблизительно через 6 часов и сохраняется в течение 24 часов. Продолжительность эффекта зависит также от величины дозы. Начало действия — через 1 ч. Максимальный эффект определяется через 6-7 часов. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни после начала лечения, стабильное действие развивается через 1-2 месяца. При резкой отмене препарата не наблюдали выраженного повышения АД.

Помимо снижения АД лизиноприл уменьшает альбуминурию. У больных с гипергликемией способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия.

Лизиноприл не влияет на концентрацию глюкозы в крови у больных сахарным диабетом и не приводит к учащению случаев гипогликемии.

Фармакокинетика

Всасывание. После приема препарата внутрь около 25% лизиноприла всасывается из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи не влияет на абсорбцию препарата. Биодоступность — 29%.

Распределение. Почти не связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация в плазме крови (90 нг/мл) достигается через 7 часов. Проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер низкая.

Метаболизм. Лизиноприл не биотрансформируется в организме.

Выведение. Выводится почками в неизмененном виде.

Период полувыведения составляет 12 часов.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью абсорбция и клиренс лизиноприла снижены.

У пациентов с почечной недостаточностью концентрация лизиноприла в несколько раз превышает концентрацию в плазме крови у добровольцев, причем отмечается увеличение времени достижения максимальной концентрации в плазме крови и увеличение периода полувыведения.

У пациентов пожилого возраста концентрация препарата в плазме крови и площадь под кривой в 2 раза больше, чем у пациентов молодого возраста.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами);
• Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии для лечения больных, принимающих препараты наперстянки и/или диуретики);
• Раннее лечение острого инфаркта миокарда (в первые 24 часа со стабильными показателями гемодинамики для поддержания этих показателей и профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности);
• Диабетическая нефропатия (снижение альбуминурии у инсулинзависимых больных с нормальным уровнем АД и инсулиннезависимых больных с артериальной гипертензией).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ, ангионевротический отек в

анамнезе, в том числе и от применения ингибиторов АПФ, наследственный отек Квинке, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: выраженные нарушения функции почек, двухсторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией, состояние после трансплантации почки, почечная недостаточность, азотемия, гиперкалиемия, стеноз устья аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, первичный гиперальдостеронизм, артериальная гипотензия, цереброваскулярные заболевания (в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения), ишемическая болезнь сердца, коронарная недостаточность, аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. склеродермия, системная красная волчанка); угнетение костномозгового кроветворения; диета с ограничением натрия: гиповолемические состояния (в т.ч. в результате диареи, рвоты); пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Применение лизиноприла в период беременности противопоказано. При установлении беременности прием препарата нужно прекратить как можно раньше. Прием ингибиторов АПФ во II и III триместре беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (возможны выраженные снижение АД, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипоплазия черепа, внутриутробная смерть).
Данных о негативных влияниях препарата на плод в случае применения во время I триместра нет. За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии. Лизиноприл проникает через плаценту. Нет данных о проникновении Лизиноприла в грудное молоко. На период лечения препаратом необходимо отменить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, независимо от приема пищи. При артериальной гипертензии больным, не получающим другие гипотензивные средства, назначают по 5 мг 1 раз в сутки. При отсутствии эффекта дозу повышают каждые 2-3 дня на 5 мг до средней терапевтической дозы 20-40 мг/сутки (увеличение дозы свыше 40 мг/сутки обычно не ведет к дальнейшему снижению АД). Обычная суточная поддерживающая доза — 20 мг. Максимальная суточная доза — 40 мг.

Полный эффект развивается обычно через 2-4 недели от начала лечения, что следует учесть при увеличении дозы. При недостаточном клиническом эффекте возможно комбинирование препарата с другими гипотензивными средствами.

Если пациент получал предварительное лечение диуретиками, то прием таких препаратов необходимо прекратить за 2-3 дня до начала применения лизиноприла. Если это неосуществимо, то начальная доза лизиноприла не должна превышать 5 мг в сутки. В этом случае после приема первой дозы рекомендуется врачебный контроль в течение нескольких часов (максимум действия достигается примерно через 6 часов), так как может возникнуть выраженное снижение АД. При реноваскулярной гипертензии или других состояниях с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы целесообразно назначать также низкую начальную дозу — 2,5-5 мг в день, под усиленным врачебным контролем (контроль АД, функции почек, концентрации калия в сыворотке крови). Поддерживающую дозу, продолжая строгий врачебный контроль, следует определить в зависимости от динамики АД.

При почечной недостаточности ввиду того, что лизиноприл выделяется через почки, начальная доза должна быть определена в зависимости от клиренса креатинина, затем в соответствии с реакцией на проводимую терапию, следует установить поддерживающую дозу в условиях частого контроля функции почек, уровня калия, натрия в сыворотке крови.

Клиренс креатинина, мл/мин	Начальная доза, мг/день
30-70	5-10
10-30	2,5-5
менее 10	2,5

(включая и больных, подвергнутых лечению гемодиализом).

При стойкой артериальной гипертензии показана длительная поддерживающая терапия по 10-15 мг/сут. Для обеспечения нижеприведенного режима дозирования возможно применение лизиноприла в другой лекарственной форме: таблетки по 2,5 мг.

При хронической сердечной недостаточности — начинают с 2,5 мг 1 раз в сутки, с последующим увеличением дозы на 2,5 мг через 3-5 дней до обычной, поддерживающей суточной дозы 5-20 мг. Доза не должна превышать 20 мг в сутки.

У людей пожилого возраста часто наблюдается более выраженное длительное гипотензивное действие, что связано с уменьшением скорости выведения лизино-

прила (рекомендуется начинать лечение с 2,5 мг/сут). Острый инфаркт миокарда (в составе комбинированной терапии)

В первые сутки — 5 мг внутрь, затем 5 мг через сутки, 10 мг через двое суток и затем 10 мг 1 раз в сутки. У больных с острым инфарктом миокарда препарат применять не менее 6 недель.

В начале лечения или в течение первых 3-х суток после острого инфаркта миокарда у больных с низким систолическим АД (120 мм рт.ст. или ниже) надо назначать меньшую дозу — 2,5 мг. В случае снижения АД (систолическое АД ниже или равно 100 мм рт.ст.), суточную дозу в 5 мг можно, если необходимо, временно снизить до 2,5 мг. В случае длительного выраженного снижения АД (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст. более 1 часа), лечение лизиноприлом надо прекратить.

Диабетическая нефропатия

У пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом применяется 10 мг лизиноприла 1 раз в сутки. Дозу возможно, при необходимости, увеличивать до 20 мг 1 раз в сутки с целью достижения значений диастолического АД ниже 75 мм рт.ст. в положении сидя. У больных инсулинзависимым сахарным диабетом дозировка такая же, с целью достижения значений диастолического АД ниже 90 мм рт.ст. в положении сидя.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, диарея, сухой кашель, тошнота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: выраженное снижение АД, боль в груди, редко — ортостатическая гипотензия, тахикардия, брадикардия, усугубление симптомов сердечной недостаточности, нарушение атриовентрикулярной проводимости, инфаркт миокарда, учащенное сердцебиение.

Со стороны центральной нервной системы: лабильность настроения, растерянность, парестезии, сонливость, судорожные подергивания мышц конечностей и губ, редко — астенический синдром.

Со стороны системы кровотоворения: лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия (снижение концентрации гемоглобина, гематокрита, эритроцитопения).

Лабораторные показатели: гиперкалиемия, гипонатриемия, редко — повышение активности «печеночных» ферментов, гипербилирубинемия, повышение уровней мочевины и креатинина.

Со стороны дыхательной системы: диспноэ, бронхоспазм.

Со стороны пищеварительного тракта: сухость во рту, анорексия, диспепсия, изменения вкуса, боль в животе, панкреатит, гепатоцеллюлярная или холестатическая желтуха, гепатит.

Со стороны кожных покровов: крапивница, повышенное потоотделение, кожный зуд, алопеция, фотосенсибилизация.

Со стороны мочеполовой системы: нарушение функции почек, олигурия, анурия, острая почечная недостаточность, уремия, протеинурия, снижение потенции. Аллергические реакции: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани, кожные высыпания, зуд, лихорадка, положительные результаты теста на антиядерные антитела, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия, лейкоцитоз. В очень редких случаях — интерстициальный ангионевротический отек.

Прочие: миалгия, артралгия/артрит, васкулит.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы (возникают при приеме однократной дозы 50 мг и выше): выраженное снижение АД; сухость во рту, сонливость, задержка мочеиспускания, запор, беспокойство, повышенная раздражительность.

Лечение: симптоматическая терапия, внутривенное введение жидкости, контролируание АД, водно-электролитного баланса и нормализация последнего. Лизиноприл может быть удален из организма с помощью гемодиализа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Лизиноприл уменьшает выведение калия из организма при лечении диуретиками.

Требуется особая осторожность при одновременном применении препарата с:

— калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид), калием, заместителями поваренной соли, содержащими калий (повышается риск развития гиперкалиемии, особенно при нарушенной почечной функции), поэтому их можно совместно назначать только на основе индивидуального решения лечащего врача при регулярном контроле уровня калия в сыворотке крови и функции почек.

Осторожно может быть применен вместе:

— с диуретиками: при дополнительном введении диуретика больному, принимающему лизиноприл, как правило, наступает аддитивный антигипертензивный эффект — риск выраженного снижения АД;

— с другими антигипертензивными средствами (аддитивный эффект);

с нестероидными противовоспалительными препаратами (индометацин и др.), эстрогенами, а также адреностимуляторами — снижение антигипертензивного действия лизиноприла; с литием (выделение лития может уменьшиться, поэтому следует регулярно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови);

Юридический адрес: 445351, Россия, г. Жигулевск, Самарская обл., ул. Песочная, 11.

Адрес для переписки (фактический адрес, в том числе для приема претензий):

445351, Россия, г. Жигулевск, Самарская обл., ул. Гидростроителей, 6.

Тел./факс: (84862) 3-41-09.

с антацидами и колестирамином — снижают всасывание в желудочно-кишечном тракте;

с инсулином и ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ — риск развития гипогликемии.

Этанол усиливает действие препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Симптоматическая гипотензия

Чаще всего выраженное снижение АД возникает при снижении объема жидкости, вызванной терапией диуретиками, уменьшением количества соли в пище, диализом, диареей или рвотой.

У больных хронической сердечной недостаточностью с одновременной почечной недостаточностью или без нее, возможно выраженное снижение АД. Она чаще выявляется у больных с тяжелой стадией хронической сердечной недостаточности, как следствие применения больших доз диуретиков, гипонатриемии или нарушенной функции почек. У таких больных лечение лизиноприлом надо начинать под строгим контролем врача (с осторожностью проводить подбор дозы препарата и диуретиков).

Подобных правил надо придерживаться при назначении больным 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 лизиноприла у некоторых больных с хронической сердечной недостаточностью, но с нормальным или пониженным уровнем АД может отмечаться снижение АД, что обычно не является причиной для прекращения лечения.

До начала лечения лизиноприлом, по возможности, следует нормализовать концентрацию натрия и/или восполнить потерянный объем жидкости, тщательно контролировать действие начальной дозы лизиноприла на больного.

В случае стеноза почечной артерии (в особенности при двухстороннем стенозе, или при наличии стеноза артерии единственной почки), а также при недостаточности кровообращения вследствие недостатка натрия и/или жидкости, применение лизиноприла может привести и к нарушению функции почек, острой почечной недостаточности, которая обычно оканчивается необратимой после отмены препарата.

При остром инфаркте миокарда

Показано применение стандартной терапии (тромболитики, ацетилсалициловая кислота, бета-адреноблокаторы). Лизиноприл возможно применять совместно с внутривенным введением или с применением терапевтических трансдермальных систем нитроглицерина.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

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. У больных пожилого возраста та же самая доза приводит к более высокой концентрации препарата в крови, поэтому требуется особая осторожность при определении дозы.

Поскольку нельзя исключить потенциальный риск возникновения агранулоцитоза, требуется периодический контроль картины крови. При применении препарата в условиях диализа с полиакрил-нитрил-мембраной может возникать анафилактический шок, поэтому рекомендуется либо другой тип мембраны для диализа, либо назначение других антигипертензивных средств.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами.

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки по 10 мг.

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

По 10, 20, 30, 40, 50 или 100 таблеток в контейнер полимерный для лекарственных средств или флакон из стекломассы с навинчиваемыми пластмассовыми или алюминиевыми крышками.

Один контейнер (флакон) или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 5, 10 или 20 контейнеров (флаконов) или по 20, 40, 60, 80 и 100 контурных ячейковых упаковок вместе с соответствующим количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

