

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ЛИЗИНОПРИЛ ШТАДА

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Лизиноприл ШТАДА

Международное непатентованное название: лизиноприл

Лекарственная форма: таблетки

Состав

1 таблетка содержит:

активное вещество: лизиноприла дигидрата 5,445 мг, 10,89 мг и 21,78 мг (в пересчете на лизиноприл 5, 10 и 20 мг соответственно);

вспомогательные вещества: маннитол 12,5 мг/ 13,0 мг/ 30,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 23,255 мг/ 25,0 мг/ 27,0 мг, лудипресс ЛЦЕ (лактозы моногидрат 94,7 – 98,3 %, повидон 3 – 4 %) - 60,0 мг/ 61,0 мг/ 78,02 мг, повидон – К25 - 4,0 мг/ 4,5 мг/ 6,4 мг, кремния диоксид коллоидный 2,5 мг/ 3,61 мг/ 6,0 мг, магния стеарат 1,3 мг/ 1,5 мг/ 2,2 мг, кроскармеллоза натрия 5,0 мг/ 5,0 мг/ 5,0 мг, кальция гидрофосфат 130,0 мг/ 150,0 мг/ 220,0 мг.

Описание

Таблетки от белого до белого с кремоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические, с фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Код АТХ: [C09AA03]

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Ингибитор АПФ, уменьшает образование ангиотензина II из ангиотензина I. Снижение

содержания ангиотензина II ведёт к прямому уменьшению выделения альдостерона. Уменьшает деградацию брадикинина и увеличивает синтез простагландинов. Угнетает тканевую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в т.ч. сосудистой стенки. Как следствие - снижается артериальное давление (АД), общее периферическое сопротивление сосудов, преднагрузка, давление в легочных капиллярах; увеличивается минутный объем крови, у больных с хронической сердечной недостаточностью повышается толерантность миокарда к нагрузке. Лизиноприл расширяет артерии в большей степени, чем вены.

Антигипертензивный эффект начинает развиваться через 1 час, достигая максимума через 6-7 часов, и сохраняется в течение 24 часов. При артериальной гипертензии эффект отмечается в первые дни лечения, стабильный - через 1-2 месяца. При резкой отмене препарата выраженного повышения АД не наблюдается.

Лизиноприл уменьшает альбуминурию. У больных с гипергликемией способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия.

При длительном применении приводит к обратному развитию гипертрофии миокарда и патологического ремоделирования в сердечно-сосудистой системе, улучшает функцию эндотелия и кровоснабжение ишемизированного миокарда.

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

Фармакокинетика

Абсорбция из желудочно-кишечного тракта составляет 30%. Прием пищи не влияет на абсорбцию препарата. Биодоступность в среднем составляет 25 - 30%. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) - 6 - 7 часов, в раннем постинфарктном периоде - 8 - 10 ч. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляет 90 нг/мл. Лизиноприл не липофилен и практически не связывается с белками плазмы (менее 5%). Проникновение через гематоэнцефалический и плацентарный барьер слабое. Лизиноприл не биотрансформируется в организме. Выводится почками в неизменном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 12 часов. Кумулятивными свойствами не обладает. Накопление в организме наблюдается только при выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью абсорбция и клиренс лизиноприла снижены. Абсолютная биодоступность составляет 16%.

У пациентов с циррозом печени снижены биодоступность лизиноприла (на 30%) и его клиренс (на 50%).

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) концентрация лизиноприла в несколько раз превышает концентрацию в плазме крови здоровых добровольцев, увеличены время достижения максимальной концентрации в плазме крови и период 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.

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 сердечные гликозиды и/или диуретики)
- Острый инфаркт миокарда (раннее (в первые 24 часа) лечение пациентов со стабильными показателями гемодинамики, для поддержания этих показателей и профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности)
- Диабетическая нефропатия (для снижения альбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с нормальным АД и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к лизиноприлу и/или другим компонентам препарата, повышенная чувствительность к другим ингибиторам АПФ, ангионевротический отек в анамнезе, в том числе связанный с применением ингибиторов АПФ, наследственный ангионевротический отек Квинке или идиопатический ангионевротический отек, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период лактации, недостаточность лактазы, галактоземия, глюкозо-галактозный синдром мальабсорбции.

С осторожностью

Стеноз устья аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, артериальная гипотензия, ишемическая болезнь сердца, коронарная недостаточность; диета с ограничением поваренной соли, гиперкалиемия; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки с прогрессирующей азотемией, состояние после трансплантации почки, почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), гемодиализ с использованием высокопроточных диализных мембран (AN 69®); первичный

гиперальдостеронизм; цереброваскулярные заболевания, в т.ч. недостаточность мозгового кровообращения; системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. склеродермия, системная красная волчанка); угнетение костномозгового кроветворения; гиповолемические состояния (в т.ч. в результате диареи, рвоты); пожилой возраст (старше 65 лет).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение Лизиноприла при беременности противопоказано. При подтверждении беременности прием препарата следует немедленно прекратить.

Лизиноприл проникает через плаценту и может привести к порокам развития плода, в т.ч. несовместимых с жизнью.

О проникновении лизиноприла в грудное молоко данных нет. Тем не менее, при необходимости лечения препаратом грудное вскармливание необходимо прекратить.

За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления выраженного снижения АД, олигурии, гиперкалиемии.

Способ применения и дозы

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

Подбор дозы проводят до достижения оптимального (целевого уровня) АД. Поддерживающую дозу определяют в зависимости от динамики АД. Не следует увеличивать дозу препарата ранее чем через 2 недели (ускоренное титрование дозы допускается у больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка, начальной и умеренной сердечной недостаточностью, артериальной гипертонией и госпитализированных пациентов).

При артериальной гипертензии начальная доза - 10 мг/сутки, поддерживающая доза - 20 мг/сутки, максимальная суточная доза - 40 мг (увеличение дозы свыше 40 мг/сутки обычно не ведет к дальнейшему снижению АД).

Предшествующую терапию диуретиками необходимо отменить за 2-3 дня до начала применения лизиноприла. При невозможности отмены диуретиков начальная доза лизиноприла должна составлять не более 5 мг/сут. В этом случае после приема первой дозы рекомендуется врачебный контроль в течение нескольких часов, с учетом максимального гипотензивного эффекта через 6-7 часов.

При реноваскулярной гипертензии или других состояниях с повышенной активностью

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы начальная доза - 5 мг в сутки, под строгим врачебным контролем в условиях стационара (контроль АД, функции почек, содержания калия в сыворотке крови). Поддерживающую дозу, продолжая строгий врачебный контроль, следует определить в зависимости от динамики АД.

При почечной недостаточности ввиду того, что лизиноприл выводится через почки, начальная доза определяется в зависимости от клиренса креатинина. Далее в соответствии с терапевтическим эффектом и переносимостью следует установить поддерживающую дозу в условиях частого контроля функции почек, содержания калия и натрия в сыворотке крови.

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

*включая больных, находящихся на гемодиализе

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

При хронической сердечной недостаточности (одновременно с диуретиками и/или сердечными гликозидами) - лизиноприл в дозе 5-10 мг используется для поддерживающей терапии. Начальная доза - 2,5 мг (*используются таблетки 2,5 мг или 5 мг с риской*). Максимальная суточная доза - 20 мг. При крайней необходимости - дозу увеличивать до 35 мг/сутки, за период не менее 2 недель, под строгим контролем врача в условиях стационара. По возможности дозу диуретика следует уменьшить за 2-3 дня до начала приема лизиноприла.

Острый инфаркт миокарда (в составе комбинированной терапии).

В первые сутки лизиноприл показан только пациентам со стабильными показателями гемодинамики - 5 мг внутрь, затем 5 мг через 1 сутки, 10 мг через двое суток и затем по 10 мг 1 раз в сутки. Пациенты с низким систолическим артериальным давлением (100-120 мм рт. ст.) в начале лечения и в течение первых 3 дней после острого инфаркта миокарда должны получать дозу препарата не более 2,5 мг в сутки.

Курс лечения - не менее 6 недель.

В случае снижения АД (систолическое АД ниже или равно 100 мм рт.ст.), суточную дозу в 5 мг 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 следует прекратить.

При диабетической нефропатии применяется 10 мг лизиноприла 1 раз в сутки. Дозу при необходимости можно увеличить до 20 мг 1 раз в сутки с целью достижения значений диастолического АД ниже 75 мм рт.ст. в положении "сидя" для пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ниже 90 мм рт.ст. в положении "сидя" у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Побочное действие

Побочные эффекты классифицируются по частоте развития: часто (1-10%), не часто (0,1-1%), редко (0,01-0,1%), очень редко (менее 0,01%).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия; редко - ощущение сердцебиения, тахикардия, синдром Рейно, инфаркт миокарда, цереброваскулярный инсульт у больных с повышенным риском заболевания.

Со стороны центральной нервной системы: часто - головокружение, головная боль; не часто - лабильность настроения, парестезии, сонливость/бессонница; редко - спутанность сознания; частота не известна - депрессия, обморок.

Со стороны органов чувств: не часто - нарушения вкусовых и обонятельных ощущений.

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

Со стороны пищеварительной системы: часто - диарея, рвота; не часто - тошнота, боль в животе, диспепсия; редко - сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко - панкреатит, гепатоцеллюлярная или холестатическая желтуха, гепатит, единичные случаи печеночной недостаточности.

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

Со стороны репродуктивной системы: редко - снижение потенции, гинекомастия.

Со стороны органов кроветворения: редко - снижение гемоглобина и гематокрита; очень редко - подавление функции костного мозга, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лимфаденопатия.

Со стороны кожных покровов: не часто - зуд; редко - сыпь, алоpecia, псориаз; очень редко - повышенное потоотделение, пузырьчатка.

Аллергические реакции: редко - крапивница, ангионевротический отек (лицо, губы, язык, гортань или надгортанник, верхние и нижние конечности); очень редко - токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, кожная псевдолимфома; в отдельных случаях - интестинальный ангионевротический отек,

синдром, включающий лихорадку, васкулит, миалгию, артралгию, ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и положительные результаты теста на антинуклеарные антитела, эозинофилию, лейкоцитоз, фотосенсибилизацию.

Лабораторные показатели: не часто – повышение концентрации мочевины и креатинина, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гиперкалиемия; редко – гипербилирубинемия, гипонатриемия.

Прочие: не часто – повышенная утомляемость, астения; очень редко – гипогликемия, аутоиммунные заболевания; в отдельных случаях – неадекватная секреция антидиуретического гормона.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД, кашель, сухость слизистой оболочки полости рта, головокружение, беспокойство, повышенная раздражительность, сонливость, сосудистый коллапс, учащение дыхания, ощущение сердцебиения, тахикардия, брадикардия, нарушение водно-электролитного баланса, почечная недостаточность, задержка мочеиспускания.

Лечение: промывание желудка, абсорбирующие средства, придание больному горизонтального положения с приподнятыми ногами, внутривенное введение 0.9% раствора натрия хлорида, при необходимости - вазопрессорные лекарственные средства, контроль АД, водно-электролитного баланса, креатинина. При стойкой брадикардии - применение искусственного водителя ритма. Гемодиализ эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лизиноприл можно применять одновременно с бета-адреноблокаторами, ацетилсалициловой кислотой (не более 300 мг/сут), тромболитиками, нитратами.

При одновременном применении лизиноприла с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия, калийсодержащими заместителями соли, циклоспорином повышается риск развития гиперкалиемии, особенно при нарушенной функции почек. Совместное применение допускается только при регулярном контроле содержания калия в крови и функции почек.

При применении лизиноприла с другими антигипертензивными средствами, в том числе диуретиками, бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов и др., следует учитывать аддитивный антигипертензивный эффект.

Сочетание лизиноприла с трициклическими антидепрессантами / нейролептиками, барбитуратами, вазодилататорами, фенотиазинами может привести к выраженному

снижению АД.

Лизиноприл замедляет выведение препаратов лития, поэтому следует регулярно контролировать концентрацию лития в крови.

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

Совместное применение лизиноприла с инсулином и гипогликемическими средствами для приема внутрь повышает риск развития гипогликемии, особенно в течение первого месяца терапии ингибитором АПФ.

Нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, эстрогены и адреномиметики способствуют снижению антигипертензивного действия лизиноприла.

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов золота для внутривенного введения (натрия ауротиомалат) описан симптомокомплекс, включающий гиперемию лица, тошноту, рвоту и снижение АД.

Совместное применение лизиноприла с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина может приводить к выраженной гипонатриемии и выраженному снижению АД.

Совместное применение с аллопуринолом, прокаинамидом, цитостатиками может привести к лейкопении.

Этанол усиливает действие препарата.

Особые указания

Терапию ингибиторами АПФ следует начинать под контролем уровня АД, учитывая максимальное действие лизиноприла через 6 - 8 ч (при инфаркте миокарда 8 - 10 ч).

Группой высокого риска развития опасных побочных реакций являются пациенты с сердечной недостаточностью (с почечной недостаточностью или без нее). В таких случаях лечение Лизиноприлом следует начинать под строгим контролем врача в условиях стационара. Подобных правил следует придерживаться также при назначении больным ишемической болезнью сердца, цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Гипотония первой дозы может развиваться, в частности, у пациентов с высокой активностью ренина плазмы (например, на фоне терапии диуретиками в высоких дозах или застойной сердечной недостаточности). Выраженное снижение АД возникает при исходно сниженном объеме циркулирующей крови вследствие терапии диуретиками, низкосолевой диеты, гемодиализа, диареи и рвоты. Перед началом лечения Лизиноприлом

необходимо восполнить объем циркулирующей крови и нормализовать водно-электролитные нарушения.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для приема следующей дозы препарата.

При применении Лизиноприла у некоторых больных с хронической сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным АД может отмечаться снижение АД, что не является основанием для прекращения лечения.

При стенозе почечной артерии (в особенности при двустороннем стенозе, или при стенозе артерии единственной почки), а также при недостаточности кровообращения вследствие недостатка натрия и/или жидкости, применение Лизиноприла может привести к увеличению концентрации мочевины и креатинина в крови, нарушению функции почек, острой почечной недостаточности.

Лечение Лизиноприлом *при остром инфаркте миокарда* проводят на фоне стандартной терапии (тромболитики, ацетилсалициловая кислота (не более 300 мг/сут), бета-адреноблокаторы). Совместим с внутривенным введением нитроглицерина и с трансдермальной терапевтической системой (ТТС) 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. Перед хирургическим вмешательством, включая стоматологическую хирургию, следует информировать хирурга/анестезиолога о применении ингибитора АПФ.

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

Ангионевротический отек при применении ингибиторов АПФ, включая Лизиноприл, может развиваться на любом этапе лечения. При отеке языка, глотки, гортани может развиваться обструкция дыхательных путей с летальным исходом.

При появлении описанных жалоб следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу. В таких случаях необходимо быстрое подкожное введение раствора адреналина 0,1% (0,3 – 0,5 мл), введение глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов и/или меры по обеспечению проходимости дыхательных путей.

У больных с хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, одновременно принимающих калиевые добавки, калийсодержащие заменители соли, калийсберегающие диуретики или другие препараты, увеличивающие содержание ионов калия в сыворотке (гепарин), ингибиторы АПФ повышают риск развития *гиперкалиемии*.

Прием Лизиноприла, как и всех ингибиторов АПФ, может сопровождаться сухим кашлем, который прекращается при снижении дозы препарата или прекращении лечения им.

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

У больных, принимающих ингибиторы АПФ, при проведении десенсибилизации ядом перепончатокрылых (пчел и ос) возможно появление угрожающей жизни анафилактикоидной реакции. Необходимо временно прекратить лечение ингибитором АПФ перед началом курса десенсибилизации.

Возможно возникновение анафилактикоидных реакций при одновременном проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (в т.ч. AN 69®), а также во время афереза липопротеинов низкой плотности с адсорбцией на декстрана сульфате. Необходимо рассмотреть возможность применения другого типа мембраны для диализа или другого антигипертензивного средства.

У пациентов с сахарным диабетом требуется тщательный контроль содержания сахара в крови, особенно во время первого месяца терапии Лизиноприлом;

Следует соблюдать осторожность при выполнении физических упражнений, жаркой погоде (риск развития дегидратации и чрезмерного снижения АД из-за снижения объема циркулирующей крови).

В период лечения не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, так как алкоголь усиливает гипотензивное действие препарата.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Данных о влиянии лизиноприла в терапевтических дозах на способность к управлению транспортными средствами и механизмами нет. Однако необходимо учитывать, что возможно возникновение головокружения, поэтому следует соблюдать осторожность.

Форма выпуска

Таблетки 5, 10 и 20 мг. По 10 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

2 или 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток или 1 контурная ячейковая упаковка по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

В 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, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ОАО «Нижфарм», Россия
603950, г. Нижний Новгород,
ГСП-459, ул. Салганская, 7
тел (831) 278-80-88
факс (831) 430-72-28
Интернет: <http://www.nizhpharm.ru>

Производитель/организация, принимающая претензии потребителей:

ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия
109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д.6
Тел.: (495) 974-70-00
Факс: (495) 974-11-10
e-mail: mail@makizpharma.ru

По доверенности ОАО «Нижфарм»



Е.А. Агафонова