

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Тауарлар мен көрсетілетін
қызметтердің сапасы мен
қауіпсіздігін бақылау
комитеті» РММ төрағасының
20_ ж. «____» _____
№ _____ бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Лизиноприл-Тева, 5 мг, таблеткалар
Лизиноприл-Тева, 10 мг, таблеткалар
Лизиноприл-Тева, 20 мг, таблеткалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы.

Лизиноприл

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат: лизиноприл, 5 мг, 10 мг, 20 мг (тиісінше 5,44 мг, 10,89 мг, 21,78 мг лизиноприл-дигидрат түрінде).

қосымша заттар: маннитол, натрий кроскармеллозасы.

Қосымша заттарының толық тізімі б.1. тармағында келтірілген.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Таблеткалар

Ақ түсті, екі жақ беті дөңес, дөңгелек, бір жақ бетінде сызығы бар таблеткалар (5 мг доза үшін).

Ашық қызғылт түсті мәрмәрлігімен, екі жақ беті дөңес, дөңгелек, бір жақ бетінде сызығы бар таблеткалар (10 мг доза үшін).

Қызғылт түсті мәрмәрлігімен, екі жақ беті дөңес, дөңгелек, бір жақ бетінде сызығы бар таблеткалар (20 мг доза үшін).

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

- артериялық гипертензияда
- жүрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігінде (диуретиктермен және жүрек гликозидтерімен кешенді ем құрамында)

- жедел миокард инфарктісінде, гемодинамикасы 6 апта бойы тұрақты пациенттерде (алғашқы 24 сағаттан бастап)
- екінші типті қант диабетімен және гипертензиясы мен бастапқы нефропатиясы бар пациенттерде бүйрек зақымданғанда

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Лизиноприлді бір уақытта тәулігіне 1 рет ішке қабылдайды. Лизиноприлдің сіңуі тамақ ішуге байланысты емес.

Дозаны жеке пациенттің ерекшеліктеріне және артериялық қысым реакциясына байланысты жекелей есептеген жөн (4.4 бөлімін қараңыз).

Артериялық гипертензия

Лизиноприл препаратын монотерапия ретінде, сондай-ақ гипертензияға қарсы басқа кластың дәрілермен біріктіріп те қолдануға болады (4.3, 4.4, 4.5 және 5.1 бөлімдерін қараңыз).

Бастапқы доза

Артериялық гипертензиясы бар пациенттер үшін лизиноприлдің ұсынылатын бастапқы дозасы 10 мг құрайды. Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесі өте белсенді пациенттерде (атап айтқанда, реноваскулярлы артериялық гипертензиясы бар, организмнен тұздардың шығарылуы жоғарылаған және/немесе сусыздану, жүрек қызметінің декомпенсациясы және артериялық гипертензияның ауыр түрі бар пациенттерде) бастапқы дозаны қабылдағаннан кейін артериялық қысымның шамадан тыс төмендеуіне әкелуі мүмкін. Осындай пациенттер үшін бастапқы доза 2,5-5 мг ұсынылған және емдеу дәрігердің бақылауымен жүргізілуі тиіс. Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар болған жағдайда бастапқы дозаны төмендеткен жөн.

Демеуші доза

Әдеттегі тиімді демеуші доза тәулігіне 20 мг құрайды. Егер бұл дозаны тағайындау препаратты көрсетілген дозада 2-4 апта бойы қабылдаудан жеткілікті емдік әсер тудырмаса, оны арттыруға болады. Ұзақ бақыланатын клиникалық зерттеулерде қолданылған ең жоғары доза тәулігіне 80 мг құрады.

Диуретиктер қабылдайтын пациенттер

Симптоматикалық артериялық гипотензия лизиноприл қолданғаннан кейін дамуы мүмкін. Бұл бір мезгілде диуретиктер қабылдайтын пациенттер үшін ықтималдығы зор. Сондықтан мұндай пациенттерге сусыздану және/немесе организмнен тұздардың шығарылуы жоғарылау ықтималдығы болуына байланысты, препаратты сақтықпен қабылдау ұсынылады. Егер бұл мүмкін болса, диуретиктерді қабылдауды лизиноприлмен емдеуді бастаудан 2-3 күн бұрын тоқтату қажет. Диуретиктерді қолдануды тоқтатуға болмайтын, артериялық гипертензиясы бар пациенттер үшін лизиноприлмен емдеу 5 мг дозадан бастау керек. Бүйрек функциясын және қан плазмасындағы калий

деңгейін бақылау қажет. Лизиноприлдің кейінгі дозаларын артериялық қысымның реакциясына қарай таңдау қажет. Егер қажет болса, диуретиктермен емдеуді қайтадан бастауға болады (4.4 және 4.5 бөлімдерді қараңыз).

Бүйрек жеткіліксіздігі бар науқастар үшін дозаны таңдау.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар науқастар үшін дозалау креатинин клиренсі (КК) деңгейіне негізделуі тиіс. КК 10 мл/мин аз болғанда (гемодиализдегі науқастарды қоса) КК 10-30 мл/мин - 2,5-5 мг, КК 31-80 мл/мин - 5-10 мг болғанда бастапқы доза 2,5 мг/тәулік.

Дозаны және/немесе қабылдау жиілігін артериялық қысым реакцияларының көрсеткіштеріне қарай есептеу қажет. Дозаны артериялық қысым қалпына келгенше немесе лизиноприлдің ең жоғары дозасы тәулігіне 40 мг жеткізілгенге дейін біртіндеп арттыруға болады.

Гипертензиядан зардап шегіп жүрген 6-дан 16 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерге қолдану

Ұсынылатын бастапқы доза 20-дан < 50 кг-ға дейінгі пациенттерде күніне бір рет 2,5 мг және ≥ 50 кг пациенттерде күніне бір рет 5 мг құрайды. Доза салмағы 20-дан < 50 кг-ға дейінгі пациенттерде ең көп дегенде 20 мг-ға дейін және ≥ 50 кг пациенттерде 40 мг жеке түзетілуі тиіс. Педиатриялық пациенттерде 0,61 мг/кг жоғары (немесе 40 мг асатын) дозалар зерттелмеген.

Бүйрек функциясы төмен балаларда бастапқы дозаны немесе доза аралығын арттыру керек.

Жүрек жеткіліксіздігі

Симптоматикалық жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде лизиноприлді диуретиктерге қосымша ем ретінде және орынды болған кезде дигиталиспен немесе бета-блокаторлармен бірге қабылдау керек. Лизиноприлмен емдеуді тәулігіне 1 рет 2,5 мг дозадан бастауға болады, препаратты қабылдауды препараттың артериялық қысымға бастапқы әсерін анықтау үшін дәрігерлік бақылаумен жүзеге асыру қажет. Лизиноприл дозасын келесі тәртіппен арттыру қажет:

- біртіндеп 10 мг лизиноприлге дейін
- дозаны арттыру арасындағы аралық кем дегенде 2 аптаны құрауы тиіс
- пациент көтере алатын, алайда тәулігіне 1 рет 35 мг лизиноприлден аспайтын ең жоғары дозаға жеткенге дейін

Дозаны жеке пациенттердің клиникалық реакциясына сәйкес таңдаған жөн. Симптоматикалық гипотензия қаупі жоғары науқастарға, мысалы, организмнен (гипонатриемиялы/онсыз) тұздардың шығарылу деңгейі жоғары адамдарға, гиповолемиясы бар пациенттерге немесе диуретиктермен қарқынды емдеуден кейін, егер мүмкін болса, лизиноприлмен емдеуді бастағанға дейін, өзінің денсаулық жағдайын жақсартқаны жөн. Бүйрек функциясына және қан плазмасындағы калий деңгейіне зерттеу жүргізу қажет (4.4 бөлімді қараңыз).

Жедел миокард инфарктісі

Қажет болған жағдайда пациент стандартты емделуден, мысалы, тромболитиктермен, ацетилсалицил қышқылымен және бета-блокаторлармен емделуден өтуі тиіс. Лизиноприлмен бірге нитроглицеринді вена ішіне немесе трансдермальді қолдануға болады.

Бастапқы доза (инфаркттен кейінгі алғашқы 3 күн)

Лизиноприлмен емдеуді симптомдар пайда болғаннан кейін 24 сағат ішінде бастауға болады. Емдеуді, егер систолалық артериялық қысым көрсеткіштері 100 мм с. б.-дан төмен болса, бастамаған жөн. Лизиноприлдің бастапқы дозасы пероральді түрде 5 мг, содан соң 24 сағаттан кейін 5 мг, 48 сағаттан кейін 10 мг және әрі қарай тәулігіне 1 рет 10 мг құрайды. Систолалық артериялық қысымы төмен (120 мм с. б. немесе төмен) пациенттер емнің басында немесе емдеу барысында миокард инфарктісінен кейін алғашқы 3 күнде өте төмен дозаны (2,5 мг пероральді) қабылдауы тиіс (4.4 бөлімді қараңыз).

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігінде (креатинин клиренсі <80 мл/мин) лизиноприлдің бастапқы дозасын пациенттің КК көрсеткіштеріне сәйкес таңдау қажет.

Емдік доза

Емдік доза тәулігіне 1 рет 10 мг лизиноприлді құрайды. Гипотензия (систолалық артериялық қысым ≤ 100 мм с. б.) туындаған жағдайда лизиноприлдің емдік дозасы тәулігіне 5 мг-ге дейін төмендеуі мүмкін. Қажет болған жағдайда лизиноприлдің дозасын тәулігіне 2,5 мг-ге дейін азайтуға болады. Егер лизиноприлді қабылдағаннан кейін ұзаққа созылатын гипотензия байқалса (систолалық артериялық қысым <90 мм с. б.-дан төмен 1 сағаттан астамға сақталса), лизиноприл препаратын қолданып емдеуді тоқтату қажет.

Емдеуді 6 апта бойы жүргізген жөн. Содан кейін пациенттің жағдайын тексеру қажет. Жүрек функциясы жеткіліксіздігінің симптомдары бар пациенттерге лизиноприлмен емдеуді әрі қарай жалғастыру қажет.

Қант диабетінде бүйрек тарапынан асқынулар

Артериялық гипертензиясы, II типті қант диабеті және нефропатияның бастапқы сатысы бар науқастар үшін лизиноприл дозасы тәулігіне 1 рет 10 мг құрайды. Қажет болған жағдайда диастолалық артериялық қысымды 90 мм с. б.-ден төменге жеткізу үшін оны тәулігіне 1 рет 20 мг лизиноприлге дейін арттыруға болады.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігінде (КК <80 мл/мин) лизиноприлдің бастапқы дозасын пациенттің КК көрсеткіштеріне сәйкес таңдаған жөн.

Балалар мен жасөспірімдер

6 жастан асқан гипертензиясы бар балаларда тиімділігі мен қауіпсіздігіне қатысты тәжірибе шектеулі, бірақ басқа көрсеткіштермен тәжірибе жоқ (5.1

бөлімді қараңыз). Лизиноприл препаратын артериялық гипертензиядан басқа, өзге көрсеткіштері бар балаларға қолдану ұсынылмайды.

Лизиноприлді 6 жастан кіші балаларға немесе бүйрек функциясының ауыр бұзылуы (шумақтық сүзілу жылдамдығы <30 мл/мин/1,73 м²) бар балаларға қолдану ұсынылмайды (5.2 бөлімді қараңыз).

Егде жастағы адамдарда қолдану

Клиникалық сынақтарда препараттың жасқа байланысты тиімділігі мен қауіпсіздігінің өзгерістері анықталған жоқ. Алайда бүйрек функциясының төмендеуімен астасқан жасқа жеткен кезде лизиноприлдің бастапқы дозасын пациенттік КК көрсеткіштеріне сәйкес таңдау қажет. Осыдан кейін дозаны артериялық қысымның көрсеткіштеріне сәйкес таңдау қажет.

Бүйрек трансплантациясынан кейінгі науқастар

Лизиноприл препаратын бүйрек трансплантациясынан кейін пациенттерге қолдану тәжірибесі жоқ. Демек, мұндай пациенттерді лизиноприлмен емдеу ұсынылмайды.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- лизиноприлге, басқа ангиотензин өзгертуші фермент тежегіштеріне (АӨФТ), немесе 6.1 бөлімінде көрсетілген препараттың басқа компоненттеріне аса жоғары сезімталдық

- бұның алдында АӨФ емдеуге байланысты ангионевроздық ісінуде
- тұқым қуалайтын және идиопатиялық Квинке ісінуі
-жүктіліктің екінші немесе үшінші триместрі (4.4 және 4.6 бөлімін қараңыз).

- қант диабеті бар немесе бүйрек функциясы бұзылған (шумақтық сүзілу жылдамдығы <60 мл/мин/1,73 м²) пациенттерде Лизиноприл-Тева препаратын құрамында алискирен бар препараттармен бір мезгілде қолдану (4.5 және 5.1 бөлімін қараңыз)

- сакубитрил/валсартанмен емдеумен бір мезгілде қолдану. Бұл дәрілік өнімді қолдануды сакубитрил/валсартанның соңғы дозасынан кейін 36 сағат өтпей бастауға болмайды (4.4 және 4.5 бөлімін қараңыз).

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Симптоматикалық артериялық гипотензия

Симптоматикалық артериялық гипотензия асқынбаған артериялық гипертензиясы бар пациенттерде сирек байқалды. Лизиноприл қабылдап жүрген, артериялық гипертензиясы бар пациенттерде (мысалы, диуретиктермен емделгенде, тұз мөлшері аз тамақпен тамақтанғанда, диализ жүргізгенде, диареяда немесе құсқанда) немесе пациент ренинге тәуелді артериялық гипертензияның ауыр түрінен зардап шегіп жүрген кезде қан көлемі азайғанда артериялық гипотензияның туындау ықтималдылығы өте жоғары (4.5 бөлімін және 4.8 бөлімін қараңыз). Жүрек функциясының

жеткіліксіздігі бар пациенттерде— бүйрек функциясының қатар жүретін жеткіліксіздігімен немесе онсыз – симптоматикалық артериялық гипотензия байқалды. Ол жүрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар, ілмектік диуретиктерді жоғары дозаларда қолданып жүрген, гипонатриемиямен немесе бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде туындауы мүмкін. Симптоматикалық гипотензия қаупі жоғары пациенттерде емнің басталуын және дозаны түзетуді мұқият қадағалау керек. Осындай шаралар жүректің ишемиялық ауруы бар немесе ми қан айналымы бұзылған, артериялық қысымының едәуір төмендеуі миокард инфарктісіне немесе инсультке әкеп соғуы мүмкін пациенттерге қатысты.

Артериялық гипотензия дамыған кезде пациентті шалқасынан жатқызу керек; қажет болған кезде вена ішіне физиологиялық ерітінді құяды. Транзиторлы артериялық гипотензия препаратты әрі қарай қолдануға қарсы көрсетілім болып табылмайды, оны артериялық қысым организмдегі сұйықтық көлемі артқаннан кейін көтерілген соң әдетте қиындықсыз енгізуге болады.

Артериялық қысымының деңгейі қалыпты немесе төмен, жүрек функциясының жеткіліксіздігі бар кейбір пациенттерде лизиноприлмен емдеу аясында жүйелік артериялық қысым қосымша төмендеуі мүмкін. Бұл әсерді алдын ала болжауға болады және, әдетегідей, лизиноприлмен емдеуді тоқтатуды қажет етпейді. Егер артериялық гипотензия симптоматикалық сипатқа ие болса, дозаны төмендету немесе лизиноприлмен емдеуді тоқтату қажеттілігі туындауы мүмкін.

Жедел миокард инфарктісіндегі артериялық гипотензия

Жедел миокард инфарктісінде, вазодилататорларды қолданғаннан кейін әрі қарай күрделі гемодинамикалық бұзылулардың туындау қаупі бар болғандықтан, лизиноприлмен емдеуді бастауға болмайды. Бұл систолалық артериялық қысымы 100 мм с. б. немесе одан төмен пациенттерге, немесе кардиогендік шок орын алған адамдарға қатысты. Инфарктен кейін алғашқы 3 күн ішінде препарат дозасын, егер систолалық артериялық қысым ≤ 120 мм с. б. құраса, төмендету қажет. Егер систолалық артериялық қысым көрсеткіші ≤ 100 мм с. б. болса, демеуші дозаны 5 мг-ге дейін немесе уақытша 2,5 мг-ге дейін төмендету қажет. Егер лизиноприлді қабылдағаннан кейін ұзаққа созылатын артериялық гипотензия (1 сағаттан аса систолалық артериялық қысым < 90 мм с. б.) білінсе, лизиноприлмен емдеуді тоқтату қажет.

Аортальді және митральді клапан стенозы/гипертрофиялық кардиомиопатия.

Басқа да АӨФТ сияқты, лизиноприлді митральді стенозы бар немесе аортальді стеноз немесе, гипертрофиялық кардиомиопатия жағдайындағы сияқты сол жақ қарыншадан ағып шығатын қан ағыны қиындайтын пациенттерге тағайындау ұсынылмайды.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде (КК <80 мл/мин) лизиноприл препаратының бастапқы дозасын КК деңгейіне және пациенттің емге жауабына қарай түзеткен жөн (4.2 бөлімді қараңыз). Мұндай пациенттерде креатинин деңгейін және қан плазмасындағы калийді ұдайы қадағалау әдеттегі медициналық емнің бір бөлігі болып табылады.

Жүрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде АӨФТ емдеуді бастағаннан кейін артериялық гипотензия бүйрек функциясының нашарлауына әкелуі мүмкін. Мұндай жағдайларда әдетте қайтымды бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігінің дамығаны жөнінде мәлімделді.

АӨФТ емделуден өткен, бүйрек артерияларының екі жақты стенозы бар немесе жалғыз бүйректің бүйрек артерияларының стенозы бар кейбір пациенттерде қан плазмасындағы креатинин деңгейінің және мочевинаның жоғарылағаны байқалды, олар әдетте емдеуді тоқтатқаннан кейін жоғалады. Мұндай құбылыстардың болу ықтималдығы бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде аса жоғары. Реноваскулярлық гипертензия бар болған жағдайда ауыр артериялық гипотензия және бүйрек функциясы жеткіліксіздігінің даму қаупі жоғарылайды. Мұндай науқастарды емдеуді дәрігердің бақылауымен төмен дозадан бастап және оларды біртіндеп арттыра отырып, жүргізген жөн. Диуретиктермен емдеу жоғарыда сипатталған көрініс түрлерінің дамуын стимуляциялайтын болғандықтан, лизиноприлмен жүргізілетін емнің алғашқы аптасы ішінде оларды қабылдау тоқтатылуы тиіс, бүйрек функциясы бақылауда болуы тиіс.

Бұдан бұрын айқын бүйрек аурулары жоқ, артериялық гипертензиясы бар кейбір науқастарда әсіресе диуретиктерді қабылдау аясында лизиноприл қолдану креатининнің қан плазмасындағы деңгейінің және мочевинаның жоғарылауына әкеледі; бұл өзгерулер, әдеттегідей, мардымсыз және өткінші. Бұдан бұрын бүйрек функциясы бұзылған науқастарда олардың туындау ықтималдылығы жоғары. Мұндай жағдайларда дозаны төмендету және/немесе диуретиктерді және/немесе лизиноприл қабылдауды тоқтату қажеттілігі туындауы мүмкін.

Жедел миокард инфарктісінде бүйрек функциясының бұзылуы бар (қан плазмасындағы креатинин деңгейі >177 мкмоль/л және протеинурия 500 мг/24 сағ. асатын) пациенттерге лизиноприл қолдануға тыйым салынады. Егер бүйрек функциясының бұзылуы лизиноприл қолданып емдеу кезінде дамыса (қан плазмасындағы креатинин деңгейі >265 мкмоль/л немесе мәні, емнің басындағы мәнімен салыстырғанда, екі еселенеді), онда емдеуші дәрігер лизиноприл қолдануды тоқтатуды қарастырғаны жөн.

Жоғары сезімталдық/ангионевроздық ісіну

Өте сирек жағдайларда АӨФТ, соның ішінде лизиноприлмен емделген пациенттерде беттің, аяқ-қолдың, еріннің, тілдің, дыбыс саңылауының және/немесе көмейдің ангионевроздық ісіну жағдайлары жөнінде мәлімделді.

Ангиневроздық ісіну емделу кезеңінің кез келген уақытында туындауы мүмкін.

Мұндай жағдайларда препаратты қабылдауды шұғыл тоқтату, тиісті емді бастау және пациент ауруханадан шығарылғанға дейін симптомдардың толық жойылуын қамтамасыз ету үшін бақылауға алу қажет. Тыныс алудың бұзылуына әкелмейтін, тілдің ісінуі бар болған жағдайда пациент ұзақ бақылауды қажет етуі мүмкін, өйткені антигистаминдік дәрілермен және кортикостероидтармен емдеу жеткіліксіз болуы мүмкін.

Көмейді немесе тілдің ангиеневроздық ісінуінің нәтижесінде бірен-саран өлім жағдайлары тіркелген. Егер ісіну тілге, дыбыс саңылауына немесе көмейге таралса, әсіресе бұрын тыныс алу жолдарына хирургиялық араласымды бастан кешірген пациенттерде тыныс алудың бұзылуы мүмкін. Мұндай жағдайларда шұғыл түрде емдеу шараларын қолданған жөн, оларға адреналин енгізу және/немесе тыныс алу жолдарының өткізгіштігін қамтамасыз ету жатады. Пациент симптомдар толық және тұрақты жоғалғанға дейін мұқият медициналық бақылауда болуы тиіс.

АӨФт қара нәсілді пациенттерде, еуропалық нәсілді науқастарға қарағанда, айқын ангиеневроздық ісінуді туындатуы мүмкін.

Анамнезінде АӨФт қолданумен байланысты емес ангиеневроздық ісіну бар науқастарда осы топтың препараттарын қолдануға жауап ретінде ангиеневроздық ісінудің даму қаупі жоғарылауы мүмкін (4.3 бөлімін қараңыз). Ангиеневроздық ісінудің дамуы жоғарылауы қаупінен АӨФт сакубитрилмен/валсартанмен бір мезгілде қабылдау қарсы көрсетілімде. Бұл дәрілік өніммен емді сакубитрил/валсартанның соңғы дозасынан кейін 36 сағат өтпей бастауға болмайды (4.3 және 4.5 бөлімін қараңыз).

АӨФт рацекадотрилмен, mTOR тежегіштерімен (мысалы, сиролимус, эверолимус, темсиролимуспен) және вилдаглиптинмен бір мезгілде қабылдау ангиеневроздық ісінудің жоғары қаупіне әкелуі мүмкін (мысалы, тыныс алу жолдарының немесе тілдің ісінуіне, респираторлық жеткіліксіздігі бар немесе онсыз) (4.5 бөлімін қараңыз). Рацекадотрил, mTOR1 тежегіштерін (мысалы, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) және вилдаглиптин қолдануды бастағанда осыған дейін АӨФт қабылдаған пациенттерде сақ болу керек.

Гемодиализде жүрген пациенттердегі анафилаксиялық реакциялар

Өткізгіштігі жоғары жарғақшаларды (мысалы, AN 69) пайдаланып гемодиализден өтіп жүрген және АӨФт бір мезгілде қолданған пациенттерде анафилаксиялық реакциялар жөнінде мәлімделді. Сондықтан мұндай науқастарға диализдік жарғақшаны басқа типті жарғақшаға өзгертуді немесе гипертензияға қарсы басқа класқа жататын препаратты қолдануды ұсыну қажет.

Лизиноприлді қолданған кездегі және ТТЛП-аферезді бір мезгілде қолданғандағы анафилаксиялық реакциялар

Сирек жағдайларда АӨФТ қолданып жүрген пациенттер декстран сульфатын пайдаланып жүргізілген ТТЛП-аферезі кезінде өмір үшін қауіп бар анафилаксиялық шоққа ұшыраған. Мұндай реакцияларға әрбір аферезді қолдану алдында АӨФТ емдеуді уақытша тоқтату есебінен жол берілмеді.

Десенсибилизация

Десенсибилизациялайтын ем кезінде (мысалы, жарғақ қанаттылардың уына) АӨФТ қолданып жүрген пациенттерде тұрақты анафилаксиялық реакциялар дамиды. Сол пациенттерде осы реакцияларға АӨФТ қабылдауды уақытша тоқтату арқылы жол бермеуге мүмкіндік туды, бірақ медициналық препаратты абайсызда қайталап қолданғаннан кейін бұл реакциялар қайтадан қалпына келді.

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі

АӨФТ холестаждық сарғаюдан басталатын синдроммен өте сирек астасты және бауырдың үдемелі некрозына және (кейде) өліммен аяқталуға әкелуі мүмкін. Бұл синдромның даму үдерісі анықталған жоқ. Лизиноприлді қабылдау кезінде сарғаю дамыған немесе бауыр ферменттерінің едәуір жоғарылағаны білінген пациенттерге препарат қолдануды тоқтатқан және тиісті медициналық көмек көрсеткен жөн.

Нейтропения/агранулоцитоз

АӨФТ қолданған пациенттерде нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения және анемия жағдайлары жөнінде мәлімделді. Бүйрек функциясы қалыпты адамдарда және басқа асқынулар жоқ болғанда нейтропения сирек білінеді. АӨФ қабылдауды тоқтатқаннан кейін нейтропения және агранулоцитоз қайтымды сипатқа ие болды. Қантамырлар коллапозмен пациенттерге, сондай-ақ пациенттер иммунодепрессивті ем қабылдағанда, немесе аллопуринолмен немесе прокаинамидпен емделгенде, әсіресе бүйрек функциясының бұзылуы аясында, лизиноприлді өте сақтықпен тағайындау қажет. Мұндай кейбір пациенттерде ауыр инфекциялар дамиды, олар антибиотиктермен емдеуге әрдайым көне бермейді. Препаратты қолданған кезде мұндай пациенттерде қандағы лейкоциттер санына мезгіл-мезгіл бақылау жүргізу ұсынылады. Пациенттерге инфекцияның кез келген белгілерін мәлімдеп отыруға нұсқау берген жөн.

Нәсілі

АӨФТ қара нәсілді пациенттерде, еуропалық нәсілді адамдарға қарағанда, айқын ангионевроздық ісінуді туындатуы мүмкін.

Басқа да АӨФТ сияқты, белгілі жағдайларда лизиноприлдің, қара нәсілді пациенттерде, басқа нәсілді пациенттерге қарағанда, артериялық қысымды төмендетуі азырақ білінеді. Бұл қара нәсілді гипертониктерде рениннің төмен фракциясының басым болуынан туындауы мүмкін.

Жөтел

АӨФТ қолданғаннан кейін жөтелдің пайда болғаны жөнінде мәлімделді. Әдетте жөтел өнімсіз және препарат қабылдауды тоқтатқаннан кейін

басылады. АӨФт туындаған жөтел ықтимал нұсқалардың бірі ретінде дифференцициялық диагностика аясында қарастырылуы тиіс.

Хирургиялық арласымдар/анестезия

Лизиноприл рениннің компенсаторлы секрециясынан кейін ангиотензин II түзілуін бөгелуі мүмкін. Мұндай жайт жалпы хирургиялық араласымды бастан кешірген немесе гипотензияны туындатуы мүмкін заттармен анестезия жүргізілген пациенттерде болуы мүмкін. Егер осы механизмнің әсер етуі нәтижесінде туындаған артериялық гипотензия білінсе, сұйықтық деңгейін қалпына келтіру қажет.

Сарысудағы калий

Лизиноприлді қоса, АӨФт емделген кейбір пациенттерде сарысудағы калий артқаны бақыланды. Пациенттерді гиперкалиемия дамуына ұшырататын қауіпке бүйрек жеткіліксіздігі, қант диабеті, альдостеронизм жатады.

АӨФт гиперкалиемия туындатуы мүмкін, өйткені олар альдостеронның босап шығуын тежейді. Әсері әдетте бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде елеусіз. Дегенмен, гиперкалиемия бүйрек функциясы бұзылуы бар пациенттерде және/немесе калий қоспаларын (тұз алмастырғышын қоса), калий жинақтаушы диуретиктер қабылдайтын пациенттерде немесе сарысуда калий жоғарылауына байланысты (мысалы, гепарин, триметоприм немесе котримоксазол, сондай-ақ триметоприм + сульфаметоксазол ретінде белгілі) басқа дәрілерді және әсіресе альдостерон антагонистерін немесе ангиотензин рецепторларының блокаторларын қабылдайтын пациенттерде пайда болуы мүмкін. Калий жинақтаушы диуретиктер және ангиотензин рецепторларының блокаторлары АӨФт қабылдайтын пациенттерде сақтықпен қолданылуы тиіс және сарысуда калийдің және бүйрек функциясына мониторинг жүргізу керек (4.5 бөлімін қараңыз).

Қант диабеті бар пациенттер

Диабетке қарсы пероральді препараттарды немесе инсулинді қабылдап жүрген, қант диабеті бар пациенттерде АӨФт емдеудің алғашқы айы ішінде үнемі гликемиялық бақылау жүргізуді жүзеге асыру қажет (4.5 бөлімін қараңыз).

Литий

Литийді және лизиноприлді бір мезгілде қолдану ұсынылмайды (4.5 бөлімін қараңыз).

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қосарлы блокадасы.

АӨФт, ангиотензин II рецепторларының блокаторларын немесе алискиренді бір мезгілде қолдану артериялық гипотензия, гиперкалиемия, бүйрек функциясының бұзылуы (оның ішінде жедел бүйрек жедел жеткіліксіздігі бар) даму қаупін жоғарылататыны туралы хабарланды. Сондықтан, АӨФт, ангиотензин II рецепторларының блокаторларын немесе алискиренді бір мезгілде қолдану жолымен РААЖ қосарлы блокадасы ұсынылмайды (4.5 және 5.1 бөлімдерін қараңыз). Емде қосарлы блокаданы қолдану ерекше

қажет болған жағдайда, оны маманның бақылауымен және бүйрек функциясын, электролиттер деңгейін және артериялық қысымды үнемі бақылау арқылы жүргізу керек.

АӨФт және ангиотензин II рецепторларының блокаторларын диабеттік нефропатиясы бар пациенттерге бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

Жүктілік кезеңі.

Жүктілік кезеңінде АӨФт емдеуді бастауға болмайды. Жүкті болуды жоспарлап жүрген пациенттер үшін, АӨФт емдеуді жалғастыру абсолютті түрде қажет болып табылса, жүкті әйелдер үшін қауіпсіздік бейіні сай келетін альтернативті гипотензиялық емге ауысу қажет. Егер дәрілік затпен емделу кезінде жүкті болып қалғаны расталса, оны қолдануды дереу тоқтату және, егер қажет болса, басқа альтернативті емге ауыстыру керек (4.3 және 4.6 бөлімдерін қараңыз).

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа да түрлері

Гипертензияға қарсы дәрілер

Лизиноприл-Тева басқа да гипертензияға қарсы агенттермен біріктірілгенде (мысалы, глицерин тринитратымен және басқа нитраттармен немесе басқа вазодилататорлармен), артериялық қысым деңгейі түсуі мүмкін.

Клиникалық зерттеу деректері АӨФт, ангиотензин II рецепторларының антагонистерін немесе алискиренді бір мезгілде қолданғанда, РААЖ-ға әсер ететін монотерапиямен салыстырғанда, ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қосарлы блокадасы артериялық гипотензия, гиперкалиемия және бүйрек функциясының бұзылуы (соның ішінде бүйрек функциясының жедел жеткіліксіздігі) сияқты жағымсыз реакциялардың дамуы жиілігінің көптігімен сипатталатынын көрсетті (4.3, 4.4 және 5.1 бөлімдерді қараңыз).

Ангioneвроздық ісіну қаупін арттыратын дәрілер

АӨФт сакубитрилмен/валсартанмен бір мезгілде қолдану қарсы көрсетілімде, өйткені бұл ангионевроздық ісіну қаупін арттырады (4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

АӨФт рацекадотрилмен, mTOR1 тежегіштерімен (мысалы, сиролimus, эверолимус, темсиролimus), вилдаглиптинмен бір мезгілде қолдану ангионевроздық ісінудің жоғары қаупіне әкелуі мүмкін. (4.4 бөлімін қараңыз).

Диуретиктер

Егер лизиноприл препаратын қабылдау кезінде диуретиктерді қосымша тағайындаса, онда гипертензияға қарсы әсері әдетте екі еселенеді. Диуретиктермен емделіп жүрген пациенттерде және емдеуді жақын арада бастағандарда лизиноприлдің диуретиктермен біріктірілімі артериялық қысымның шамадан тыс төмендеуін туындатуы мүмкін. Лизиноприлді қолданған кезде симптоматикалық артериялық гипотензияның даму

ықтималдылығына лизиноприлмен емдеуді бастар алдында диуретиктермен емдеуді тоқтату арқылы жол бермеуге болады (4.4 және 4.2 бөлімдерді қараңыз).

Құрамында калий бар тағамдық қоспалар, калий жинақтайтын диуретиктер немесе құрамында калий бар тұз. Қан плазмасындағы калий деңгейі әдетте қалып шегінде болса да, осы препаратпен емделген кейбір пациенттерде гиперкалиемиа дамуы мүмкін. Калий жинақтаушы диуретиктер (мысалы, спиронолактон, триамтерен немесе амилорид), калий қоспалары немесе құрамында калий бар тұз алмастырғыштар сарысудағы калийдің елеулі жоғарылауына әкелуі мүмкін. Сондай-ақ, егер осы дәрілік өнім триметоприм және котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) сияқты сарысудағы калийді арттыратын басқа агенттермен бір мезгілде қолданылса, триметоприм амилорид сияқты калий жинақтаушы диуретик ретінде әсер ететіндігімен белгілі. Демек, осы дәрілік өнімнің жоғарыда аталған дәрілермен біріктірілуі ұсынылмайды. Егер бір мезгілде қолдану көрсетілсе, олар сақтықпен және сарысудағы калийге жиі мониторинг жүргізумен қолданылуы тиіс.

Циклоспорин

АӨФт циклоспоринмен бір мезгілде қолданғанда гиперкалиемиа орын алуы мүмкін. Сарысудағы калийге мониторинг жүргізу ұсынылады.

Гепарин

АӨФт циклоспоринмен бір мезгілде қолданғанда гиперкалиемиа орын алуы мүмкін. Сарысудағы калийге мониторинг жүргізу ұсынылады.

Литий

Литийді және АӨФт бір мезгілде қолданғанда қан плазмасында литий концентрациясының қайтымды жоғарылағаны және уытты реакциялардың дамығаны мәлімделді. Тиазидтік диуретиктерді бір мезгілде қолдану литиймен улану қаупін арттыруы және АӨФт біріктірілімінде болған уыттануды күшейтуі мүмкін. АӨФт және литийді бір мезгілде қолдану ұсынылмайды. Алайда, егер мұндай біріктірілім қажет болса, қан плазмасындағы литий концентрациясы деңгейін мұқият қадағалау керек (4.4 бөлімін қараңыз).

Тәулігіне ≥ 3 г ацетилсалицил қышқылын қоса, қабынуға қарсы стероидты емес препараттар ҚҚСП

ҚҚСП тұрақты қолдану АӨФ тежегіштерінің гипертензияға қарсы әсерінің айқын көрінуін азайтуы мүмкін. ҚҚСП және АӨФт қан плазмасындағы калий деңгейінің жоғарылауына жиынтық әсер етеді және бүйрек функциясының бұзылуына әкелуі мүмкін. Бұл әсерлер әдетте қайтымды. Кейде жедел бүйрек жеткіліксіздігі пайда болуы мүмкін, әсіресе егде жастағы тұлғалар және сусыздануы бар пациенттер сияқты бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде.

Алтын препараттары

Алтын препараттарымен (мысалы, натрий ауротиомалаты) инъекциядан кейін нитритоидтық реакциялар (қан кернеулері, жүректің айнуы, бас айналу және өте ауыр болуы мүмкін артериялық гипотония сияқты вазодилатация симптомдары) АӨФТ ем қабылдаған пациенттерде жиі білінеді.

Трициклді антидепрессанттар/нейролептиктер/анестетиктер

Кейбір анестезиялық дәрілік заттарды, трициклді антидепрессанттарды және нейролептикалық препараттарды АӨФТ бір мезгілде қолдану әрі қарай артериялық қысымның төмендеуіне әкелуі мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз).

Симптомиметикалық препараттар

АӨФТ гипертензияға қарсы әсерін төмендетуі мүмкін.

Диабетке қарсы препараттар

Эпидемиологиялық зерттеулерден АӨФТ және диабетке қарсы препараттарды (инсулин, пероральді гипогликемиялық препараттар) бір мезгілде қолдану қандағы глюкозаның төмендеу әсерін гипогликемия қаупімен күшейтуі мүмкіндігін көруге болады. Біріктірілген емнің алғашқы аптасында және бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер арасында бұл әсердің болуы ықтималдылығы үлкен.

Ацетилсалицил қышқылы, тромболитикалық препараттар, бета-блокаторлар, нитраттар

Лизиноприлді ацетилсалицил қышқылымен (кардиологиялық дозаларда), тромболитикалық препараттармен, бета-блокаторлармен және/немесе нитраттармен бір мезгілде қолдануға болады.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация.

Жүктілік

Жүктіліктің бірінші триместрінде АӨФТ қолдану ұсынылмайды (4.4 бөлімін қараңыз). Жүктіліктің екінші және үшінші триместрі кезінде АӨФТ қолдануға болмайды (4.3 және 4.4 бөлімдерін қараңыз). Егер АӨФТ емдеуді жалғастыру дұрыс деп саналмаса, онда жүктілік жоспарлаған пациент әйелдер жағымды баламалы гипертензияға қарсы емге ауысуы тиіс. Егер АӨФТ емдеу кезінде жүктілік анықталса, оны қолдануды дереу тоқтату керек және егер қажет болса баламалы ем бастау керек.

Жүктіліктің екінші және үшінші триместрі кезінде АӨФТ емдеу фетоуытты әсер (бүйрек функциясының төмендеуі, олигогидрамнион, бас сүйектің сүйектенуінің кідіруі) және неонатальді уытты әсер (бүйрек функциясының жеткіліксіздігі, артериялық гипотензия, гиперкалиемия) беретіні белгілі (5.3 бөлімін қараңыз). Жүктіліктің екінші триместрі кезінде АӨФТ қолданған жағдайда бүйрек функциясын және УДЗ жәрдемімен бас сүйектің дамуын бақылау ұсынылады.

Анасы АӨФТ қолданған жаңа туған нәрестелерде артериялық гипотензияның бар-жоқтығын үнемі бақылап отырған жөн (4.3 және 4.4 бөлімін қараңыз).

Лактация кезеңі

Емшек емізу кезеңінде лизиноприл қолдану жөнінде ақпарат жоқ болғандықтан, Лизиноприл-Тева препаратын қабылдау ұсынылмайды. Осы кезеңде, әсіресе егер жаңа туған нәресте немесе шала туған нәресте емшекпен қоректендіріліп жүрсе, қауіпсіздік бейіні жақсы зерттелген гипертензияға қарсы альтернативті емді қолданған дұрыс.

4.7 Көлік құралын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Көлік құралдарын басқару немесе механизмдермен жұмыс жасау кезінде бас айналуы және шаршаудың пайда болуы мүмкін екендігін ескерген жөн.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қан және лимфа жүйесінің бұзылуы

Сирек: гемоглобиннің төмендеуі, гематокриттің төмендеуі

Өте сирек: сүйек кемігі депрессиясы, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз (4.4 бөлімді қараңыз), гемолиздік анемия, лимфаденопатия, аутоиммундық аурулар.

Иммундық жүйе бұзылыстары

Белгісіз: анафилаксиялық / анафилактоидты реакция белгісіз

Метаболизмнің және тамақтанудың бұзылуы

Өте сирек: гипогликемия.

Неврологиялық жүйе бұзылыстары және психикалық бұзылыстар

Жиі: бас айналу, бас ауыруы

Жиі емес: көңіл-күйдің өзгерулері, парестезия, бас айналу, дәм сезудің бұзылуы, ұйқының бұзылуы, елестеулер.

Сирек: сананың шатасуы, иіс сезудің бұзылуы

Белгісіз: депрессия симптомдары, естен тану.

Жүрек-қан тамыр бұзылыстары

Жиі: ортостаздық әсерлер (гипотонияны қоса)

Жиі емес: миокард инфарктісі немесе цереброваскулярлық апат, жоғары қауіп бар пациенттерде шамадан тыс гипотонияға қатысты салдарлы болуы мүмкін, жүректің соғуы, тахикардия, Рейно феномені.

Респираторлық жүйенің, төстің және көкірек ортасының бұзылуы

Жиі: жөтел

Жиі емес: ринит

Өте сирек: бронх түйілуі, синусит, аллергиялық альвеолит / эозинофильді пневмония.

Асқазан-ішек бұзылыстары

Жиі: диарея, құсу

Жиі емес: жүрек айнуы, іштің ауруы және асқазан бұзылыстары

Сирек: ауыздың құрғауы

Өте сирек: панкреатит, ішектің ангионевроздық ісінуі, гепатит – гепатоцеллюлярлық немесе холестаздық, сарғаю және бауыр жеткіліксіздігі (4.4 бөлімін қараңыз).

Тері және теріасты шелінің бұзылуы

Жиі емес: бөртпе, қышыну

Сирек: есекжем, алопеция, псориаз, аса жоғары сезімталдық/ангионевроздық ісіну: беттің, аяқ-қолдың, еріннің, тілдің, дыбыс саңылауының және/немесе көмейдің ангионевроздық ісінуі (4.4-бөлімді қараңыз)

Өте сирек: терлеу, күлдіреуік, уытты эпидермальді некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, мультиформалы эритема, терінің жалған лимфомасы.

Симптомдар кешені туралы хабарланған, ол бір немесе бірнеше: қызба, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, оң антиядролық антиденелер (ANA), эритроциттердің жоғары шөгу жылдамдығы (ЭШЖ), эозинофилия және лейкоцитоз, бөртпе, көздің қарығуы немесе басқа да дерматологиялық көріністерді қамтуы мүмкін.

Бүйрек және несеп жүйесі бұзылыстары

Жиі: бүйрек дисфункциясы

Сирек: уремия, жедел бүйрек жеткіліксіздігі

Өте сирек: олигурия / анурия.

Эндокриндік жүйе бұзылыстары

Сирек: антидиурездік гормонның тиісті емес секрециясының синдромы (SIADH).

Репродуктивтік жүйе және сүт безі аурулары

Жиі емес: импотенция

Сирек: гинекомастия.

Жалпы бұзылыстар

Жиі емес: шаршау, астения.

Зертханалық талдаулар

Жиі емес: қандағы мочевиная деңгейінің жоғрылауы, қан сарысуындағы креатинин деңгейінің жоғарылауы, бауыр ферменттерінің жоғарылауы, гиперкалиемия

Сирек: қан сарысуында билирубин деңгейінің жоғарылауы, гипонатриемия.

Клиникалық зерттеу нәтижесінде алынған қауіпсіздік деректер Лизиноприлдің жалпы гипертониялық ауруы бар балаларда жақсы көтерімді екені және осы жас тобында қауіпсіздік бейіні ересектермен салыстырарлық деп болжауға мүмкіндік береді.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

ДП «пайда-қауіп» арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркегеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ҚР жағымсыз реакциялар

туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды ұлттық сараптау орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Препараттың адамдағы артық дозалануы туралы деректер саны шектеулі. АӨФт тежегіштерінің артық дозалануына байланысты симптомдар артериялық гипотензия, қантамырлық жеткіліксіздік, электролиттік теңгерімнің бұзылуы, бүйрек жеткіліксіздігі, гипервентиляция, тахикардия, жүрек қағуының күшеюі, брадикардия, бас айналу, мазасыздық және жөтел болуы мүмкін. Артық дозаланған жағдайда физиологиялық ерітінді енгізу керек. Артериялық гипотензия туындаған жағдайларда пациентті Тренделенбург қалпында жатқызу қажет.

Егер мүмкіндік болса, ангиотензин II енгізуді және/немесе катехоламиндерді енгізуді қолдануға болады. Егер препарат жақын арада қолданылса, лизиноприлді организмнен шығару шараларын қолдану (мысалы, жасанды түрде құстыру, асқазанды шаю, адсорбенттерді және натрий сульфатын қолдану) қажет. Лизиноприл организмнен гемодиализ көмегімен шығарылуы мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз). Емдеуге төзімді брадикардияда кардиостимуляторды пайдалану көрсетілген. Тіршілік үшін маңызды ағзаларды, электролиттердің концентрациясын және қан плазмасындағы креатининді үнемі қадағалау қажет..

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Ренин-ангиотензин жүйесіне әсер ететін препараттар. Ангиотензин өзгертуші фермент (АӨФ) тежегіштері, қарапайымдар. Лизиноприл

АТХ коды: С09АА03

Әсер ету механизмі

Лизиноприл-Тева ангиотензин-өзгертуші фермент тежегіші (АӨФт) болып табылады. АӨФ-тің басылуы ангиотензин II-нің (қантамырларды тарылтатын әсері бар) аз түзілуіне және альдостеронның төмендеуіне әкеледі, бұл плазмада калий деңгейінің жоғарылауына әкелуі мүмкін. Лизиноприл-Тева сондай-ақ брадикининнің – күшті вазодепрессорлық пептидтің ыдырауын бөгейді. Соның нәтижесінде Лизиноприл-Тева артериялық қысымды, жалпы шеткері кедергіні, жүрекке түсетін алдыңғы және кейінгі жүктемені азайтады, минуттық көлемді, жүректің лықсуын арттырады және миокардтың жүктемеге төзімділігін арттырады және ишемияланған миокардтың қанмен жабдықталуын жақсартады. Жедел миокард инфарктісі бар пациенттерде

Лизиноприл-Тева нитраттармен бірге сол жақ қарынша дисфункциясының немесе жүрек функциясы жеткіліксіздігінің дамуын азайтады.

Фармакодинамикалық әсерлер

Сол арқылы лизиноприл артериялық қысымды төмендететін механизм негізінен ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесін басу болып табылады, лизиноприл ренин мөлшері аз пациенттерде де гипотензиялық әсер көрсетеді. АӨФ брадикининді ыдырататын фермент II киназаға ұқсайды. Күшті тамыр кеңейтетін пептид - брадикининнің жоғары деңгейлері лизиноприлдің емдік әсерлеріндегі рөлі бар ма, жоқ па, соны анықтау керек.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Лизиноприлдің жүрек жеткіліксіздігі кезінде өлім мен ауруға әсері жоғары дозаны (күніне бір рет 32,5 мг немесе 35 мг) төмен дозамен (күніне бір рет 2,5 мг немесе 5 мг) салыстыру жолымен зерттелді. 46 айда медианалық бақылау кезеңімен 3164 пациентті зерттеуде тірі қалған пациенттер үшін лизиноприл барлық себептер бойынша біріктірілген соңғы өлім нүктесінде және барлық себептер бойынша ($p = 0,002$) ауруханаға жатқызуда 12% төмендеуді және барлық себептер бойынша өлім қаупін және төмен дозамен салыстырғанда жүрек-қантaмырмен ауруханаға жатқызуда ($p = 0,036$) 8% төмендеуді құрады. Барлық себептер бойынша өлім (8%; $p = 0,128$) және жүрек-қантaмыр өлімі (10%; $p = 0,073$) үшін қауіптің төмендеуі байқалды. Кейінгі талдауда лизиноприлдің жоғары дозасымен емделген пациенттерде төмен дозамен емделгендермен салыстырғанда жүрек жеткіліксіздігі үшін ауруханаға жатқызу саны 24% - ға ($p = 0,002$) төмендеген. Симптоматикалық жетістік лизиноприлдің жоғары және төмен дозаларымен емдеген пациенттерде ұқсас болды.

Зерттеу нәтижелері лизиноприлдің жоғары немесе төмен дозасымен емделген пациенттер үшін жағымсыз оқиғалардың жалпы бейіндері шығу тегіне байланысты да, санда да ұқсас болғанын көрсетті. Гипотензия немесе бүйрек функциясының өзгеруі сияқты АӨФ тежелуінің нәтижесі болып табылатын болжамды оқиғалар басқарылатын болды және емдеуді тоқтатуға сирек әкелді. Жөтел төмен дозамен салыстырғанда лизиноприлдің жоғары дозасымен емделген пациенттерде жиі болды.

Жедел миокард инфарктісін 24 сағат бойы емдеген 19.394 пациентте бақылауға қарсы 6 апта бойы жеке немесе біріктіріп берілген лизиноприл мен тринитрат глицеринінің әсерлерін салыстыру үшін 2×2 факторлық жоспар қолданылған GISSI-3 сынағында Лизиноприл бақылауға қарсы 11% өлім қаупінің статистикалық елеулі төмендеуін жасады ($2p = 0,03$). Глицерин тринитратпен қауіптің төмендеуі елеусіз болды, бірақ лизиноприл мен глицерин тринитраттың біріктірілуі өлім қаупінің бақылауға қарсы 17% - ға ($2p = 0,02$) айтарлықтай төмендеуін жасады. Өлімнің жоғары қаупі бар пациенттер ретінде алдын ала анықталған егде жастағы адамдардың (жасы > 70 жас) және әйелдердің қосалқы тобында елеулі жетістік өлімнің

біріктірілген соңғы нүктесінде және жүрек функциясында байқалған. Барлық пациенттер, сондай-ақ жоғары қауіпті қосалқы топтар үшін біріктірілген соңғы нүкте 6 айдан кейін, лизиноприлмен немесе лизиноприл плюс глицерин тринитратпен емделгендерге 6 апта ішінде елеулі жетістікті көрсетті, бұл лизиноприлдің профилактикалық әсерін көрсетеді. Кез келген вазодилататормен емдеуден күтуге болатындай, гипотензия мен бүйрек дисфункциясының пайда болу жиілігінің жоғарылауы лизиноприлмен емдеуге байланысты болды, бірақ өлімнің пропорционалды ұлғаюына байланысты емес.

Салыстырмалы жасырын, рандомизацияланған, көп орталықты зерттеуде, микроальбуминуриямен сипатталатын гипертониясы және нефропатиясы басталып келе жатқан 2 типті қант диабеті бар 335 сыналатындарда лизиноприлді кальций өзекшелері блокаторларымен салыстырғанда 12 ай бойы күніне бір рет берілген 10 мг - 20 мг лизиноприл, систолалық/диастолалық қан қысымын 13/10 мм с.б.-ға, ал несептегі альбуминді шығару жылдамдығы 40%-ға төмендетті. Қан қысымының ұқсас төмендеуін құрған кальций өзекшелері блокаторларымен салыстырғанда лизиноприлмен емделіп жатқандар АӨФ тежеу бойынша лизиноприлдің әсері қан қысымын төмендету әсеріне қосымша бүйрек тіндеріне тікелей әсер ету механизмінің көмегімен микроальбуминурияны төмендеткенін дәлелдей отырып, несептегі альбуминнің шығарылу жылдамдығының едәуір төмендеуін көрсетті.

Лизиноприлмен емдеу гликемиялық бейінді бұзбайды, бұл гликирленген гемоглобин (HbA1c) деңгейлерінде елеулі әсердің болмауымен көрсетілген.

Ренин-ангиотензин жүйесіне әсер ететін агенттер (RAS)

Екі үлкен рандомизацияланған бақыланатын сынақтар (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – "телмисартан жалғыз немесе рамиприлмен біріктірілімде" соңғы нүктелерінің ағымдағы жаһандық сынағы) және VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes – ардагерлер мәселелері, диабет кезіндегі нефропатия) ангиотензин II рецепторы блокаторымен АӨФ тежегіші біріктірілімін қолдануды зерттеді.

ONTARGET жүрек-қантамыр немесе цереброваскулярлық ауру немесе 2 типті қант диабеті сырқатнамасы бар пациенттерде соңғы ағзаның зақымдалуының дәлелі болған зерттеу болды. VA NEPHRON-D 2 типті қант диабеті және диабеттік нефропатиясы бар пациенттерге жүргізілген зерттеу болды.

Бұл зерттеулер бүйрек және/немесе жүрек-қантамыр нәтижелері мен өлімге айтарлықтай қолайлы әсерін көрсетпеді, ал гиперкалиемияның, бүйректің жедел зақымдануының және/немесе монотерапиямен салыстырғанда гипотензияның жоғары қаупі байқалды. Олардың ұқсас фармакодинамикалық

қасиеттерін ескере отырып, бұл нәтижелер сондай-ақ басқа АӨФ тежегіштері мен ангиотензин II рецепторының блокаторлары үшін релевантты.

Демек, АӨФ тежегіштері мен II ангиотензин рецепторы блокаторлары диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде бір мезгілде қолданылмауы тиіс.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints – жүрек-қантамыр және бүйрек ауруларының соңғы нүктелері ретінде пайдалана отырып, 2 типті диабет кезінде алискиренді сынау) 2 типті диабеті және бүйректің созылмалы ауруы, жүрек-қантамыр аурулары немесе екеуі де бар пациенттерде АӨФ тежегішімен немесе ангиотензин II рецепторы блокаторымен стандартты емге алискиренді қосудан түсетін пайданы тестілеу үшін әзірленген зерттеу болды. Зерттеу жағымсыз нәтижелердің жоғары қаупіне байланысты мерзімінен бұрын тоқтатылды. Жүрек-қантамыр себептерінен болатын өлім және инсульт плацебо тобына қарағанда алискирен тобында жиі болды, ал мүдделі күрделі жағымсыз оқиғалар (гиперкалиемия, гипотензия және бүйрек дисфункциясы) плацебо тобына қарағанда алискирен тобында жиі хабарланған.

Педиатриялық популяция

6-дан 16 жасқа дейінгі гипертензиясы бар 115 педиатриялық пациентті қамтитын клиникалық зерттеуде салмағы 50 кг-дан аз пациенттер күніне бір рет 0,625 мг, 2,5 мг немесе 20 мг лизиноприл қабылдады, ал салмағы 50 кг немесе одан көп пациенттер күніне бір рет 1,25 мг, 5 мг немесе 40 мг лизиноприл қабылдады. 2 апта өткеннен кейін күніне бір рет қабылданған лизиноприл 1,25 мг жоғары дозада көрсетілген тұрақты гипотензиялық тиімділігі бар дозаға байланысты қан қысымының төменгі нүктесін төмендетті.

Бұл әсер тоқтату фазасында расталды, онда диастолалық қысым лизиноприлдің орташа және жоғары дозаларында қалу үшін кездейсоқ тағайындалған пациенттерге қарағанда плацебоға кездейсоқ тағайындалған пациенттерде шамамен 9 мм с.б. өсті. Дозаға байланысты лизиноприлдің гипотензиялық әсері бірнеше демографиялық топтардың арасында тұрақты болды: жасы, Таннер шкаласы, жынысы және нәсілі.

5.2 Фармакокинетикалық әсерлері

Лизиноприл АӨФ тежегішімен пероральді түрде қолданылғанда болып белсенді табылады, құрамында сульфгидрил жоқ.

Сіңуі

Лизиноприлді пероральді түрде қабылдағаннан кейін, жедел миокард инфарктісі бар пациенттерде қан плазмасында ең жоғары концентрацияға жетуге қажетті уақытқа дейін аздаған іркілуге беталыс болса да, препарат қан плазмасында ең жоғары деңгейіне 7 сағаттан соң жетеді. Несеппен шығарылу негізінде лизиноприлдің сіңуіндегі орташа ауытқуы зерттелетін аумақтағы 6–60% пациенттер арасында дозалардың (5–80 мг) құбылуымен 25% құрайды.

Жүрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде биожетімділігі шамамен 16%-ға төмендейді. Тамақ ішу препараттың абсорбциясына әсерін тигізбейді.

Таралуы

Лизиноприл, қан айналымында жүрген АӨФ басқа, қан плазмасындағы ақуыздармен байланыспайды. Егеуқұйрықтарды зерттеу лизиноприлдің гематоэнцефалдық бөгет арқылы нашар өтетіндігін көрсетті.

Элиминациясы

Лизиноприл метаболизденбейді және өзгермеген күйінде несеппен бірге шығарылады. Көп реттік дозаларда лизиноприл жартылай ыдырауының 12,6 сағаттық тиімді кезеңін көрсетті. Дені сау адамдарда лизиноприлдің клиренсі 50 мл/мин құрайды. Қан плазмасында концентрация деңгейінің азаюы ұлғайған терминальді фазаны көрсетеді, бұл препараттың жиналып қалуына ықпал етпейді. Осы терминальді фаза, мүмкін, лизиноприлдің АӨФ-пен байланысатын кездегі кезеңі болып табылады, және дозаға пропорционалды емес.

Бауыр функциясының бұзылуы

Дені сау еріктілермен салыстырғанда, циррозбен ауыратын науқастарда бауыр функциясының бұзылуы лизиноприлдің абсорбциясының азаюына әкеледі (несепте анықталғаннан кейін шамамен 30%), бірақ клиренсінің төмендеуіне байланысты экспозициясының жоғарылауына да әкеледі (шамамен 50%).

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының бұзылуы бүйрек арқылы шығатын лизиноприлдің элиминациясын төмендетеді. Бұл төмендеу шумақтық сүзілу көрсеткіштері минутына 30 мл-ден төмен болған кезде клиникалық тұрғыдан маңызды болып табылады. Бүйректің жеңіл және орташа дәрежедегі зақымдануларында (креатинин клиренсі 30–80 мл/мин) AUC орташа мәні 13%-ға ғана жоғарылайды, ал бүйректің ауыр дәрежедегі зақымдануында (креатинин клиренсі 5–30 мл/мин) AUC орташа мәнінің 4,5 есе жоғарылағаны байқалады.

Лизиноприл диализдің көмегімен шығарылуы мүмкін. Ұзақтығы 4 сағатты құрайтын гемодиализ кезінде, қан плазмасындағы лизиноприлдің концентрациясы, 40 және 55 мл/мин диализ клиренсімен, орта есеппен 60%-ға төмендейді.

Жүрек жеткіліксіздігі

Жүрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде, дені сау адамдармен салыстырғанда, лизиноприлдің экспозициясы анағұрлым үлкен (AUC мәнінің артуы орта есеппен 125%), бірақ несепте анықталған лизиноприлдің мөлшеріне негіздесек, дені сау адамдармен салыстырғанда, сіңуінің азаюы шамамен 16% құрайды.

Балалар және жасөспірімдер

Лизиноприлдің фармакокинетикалық бейіні шумақтық сүзілу жылдамдығы 30 мл/мин/1,73 м²-ден жоғары, 6-дан 16 жасқа дейінгі, артериялық гипертензиясы бар 29 балада зерттелді. Лизиноприлді дене салмағына шаққанда 0,1–0,2 мг/кг дозада қолданғаннан кейін қан плазмасында тұрақты шектік концентрацияға 6 сағат ішінде жетті, ал несеппен бірге шығарылу негізінде сіңу дәрежесі 28%-ға жуықты құрады. Бұл көрсеткіштер бұрын ересектерде алынғандармен ұқсас. AUC, және C_{max} мәндері балалар мен ересектерде бір-біріне ұқсас болды.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде, жастау пациенттермен салыстырғанда, қандағы препарат деңгейі өте жоғары және AUC қисығының мәні де өте жоғары (жоғарылауы 60%-ға жуықты құрайды).

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Клиникаға дейінгі деректер жалпы фармакологияның стандартты зерттеулерінің, қайталанатын дозаның уыттылығы, геноуыттылығы және канцерогендік әлеуеттің негізінде адамдар үшін аса қауіпті болған жоқ. АӨФт класс ретінде, шарананың кейінірек дамуына жағымсыз әсерлердің индукциясын көрсетті, бұл шарананың өлуіне және туа біткен әсіресе бассүйегін зақымдайтын әсерлерге әкеледі. Сондай-ақ, фетоуыттылық, жатыршілік өсудің тежелуі және артериялық ағынның бітелуі туралы хабарланды. Бұл даму аномалиялары АӨФт шарананың ренин – ангиотензин жүйесіне тікелей әсерімен, ал ішінара-анада гипотония нәтижесінде пайда болатын ишемиямен және шарананың фетальді-плаценталық қан ағынының төмендеуімен және шаранаға оттегін/қоректік заттарды жеткізумен байланысты деп саналады.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттардың тізбесі.

Маннитол

Кальций гидрофосфаты дигидраты

Желатинделген крахмал

Қызылдау-қоңыр РВ-24823 бояғышы (тек 10 мг және 20 мг доза үшін):

Желатинделген крахмал

Темірдің қызыл тотығы

Темірдің қара тотығы

Темірдің сары тотығы

Натрий кроскармеллозасы

Магний стеараты

6.2 Үйлесімсіздігі

Қатысты емес

6.3 Жарамдылық мерзімі

4 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтаған кездегі айрықша сақтандыру шаралары

25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

ПВХ үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада 10 таблеткадан. Пішінді 3 немесе 5 қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан кейін немесе онымен жұмыс істеген соң алынған қалдықтарды жойған кездегі айрықша сақтық шаралары.

Қатысты емес

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

«ратиофарм ГмбХ», Граф-Арко-Штрассе 3, D-89079, Ульм қ., Германия
+49 731 40201 / +49 (0)731 402-78 32 / info.teva-deutschland@teva.de

7.1 ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылар шағымын мына мекенжайға жолдаңыз:

«ратиофарм Қазақстан» ЖШС, 050059 (A15E2P), Алматы қ., Өл-Фараби даңғ.
17/1, Нұрлы-Тау БО, 5Б, 6 қабат. Телефон: (727)3251615;
e-mail: info.tevakz@tevapharm.com; веб сайт: www.teva.kz.

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ -5 № 011758 (20 мг)

ҚР-ДЗ -5 № 011759 (10 мг)

ҚР-ДЗ -5 № 011760 (5 мг)

9.9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН, ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІН РАСТАУ)

Бірінші тіркелген күні: 16 маусым 2008

Тіркелгенін (қайта тіркелгенін) соңғы растау күні: 18 шілде 2018

10. МӘТІНІ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы ресми сайтта қолжетімді
<http://www.ndda.kz>