

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ
ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
ЛІЗИНОПРИЛ, 10 мг та 20 мг, таблетки
(лізиноприл)**

Лізиноприл, 10 мг, таблетки
Лізиноприл, 20 мг, таблетки

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для Лізиноприл, 10 мг, таблетки та Лізиноприл, 20 мг, таблетки. У ПУР детально описані важливі ризики для лікарських засобів Лізиноприл, 10 мг, таблетки та Лізиноприл, 20 мг, таблетки, як ці ризики можна мінімізувати, а також невизначеності (відсутня інформація).

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Лізиноприл, 10 мг, таблетки та Лізиноприл, 20 мг, таблетки містить важливу інформацію для медичних працівників та пацієнтів щодо застосування лікарських засобів.

I. Лікарський засіб та його використання

Лізиноприл, 10 мг, таблетки та Лізиноприл, 20 мг, таблетки дозволені для лікування есенціальної гіпертензії, хронічної стабільної стенокардії та хронічної серцевої недостатності.

Він містить лізиноприл як активну речовину і приймається перорально.

II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом, та заходи з мінімізації або подальшої характеристики ризиків

Важливі ризики застосування Лізиноприл, 10 мг, таблетки або Лізиноприлу, 20 мг, таблетки, а також заходи для мінімізації таких ризиків наведені нижче.

Заходи з мінімізації виявлених ризиків:

- Спеціальна інформація, така як попередження, запобіжні заходи та поради щодо правильного застосування у Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, адресована пацієнтам та медичним працівникам;
- Важливі поради на упаковці лікарського засобу;
- Правовий статус лікарського засобу: рецептурний засіб.

Разом ці заходи є рутинними заходами з мінімізації ризиків.

На додаток до цих заходів здійснюються рутинні заходи з фармаконагляду, включаючи повідомлення про побічні реакції, РОЗБ, моніторинг медичної літератури та інші заходи, передбачені законодавством ЄС.

Жодних додаткових заходів з мінімізації ризиків не пропонувалось.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне застосування Лізиноприлу, 10 мг, таблетки або Лізиноприлу, 20 мг, таблетки, ще не доступна, вона зазначена у розділі «Відсутня інформація» (застосування у дітей, застосування у період лактації, застосування у

пацієнтів, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки).

II.A. Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливі ризики, пов'язані з прийомом Лізиноприлу, 10 мг, таблетки та Лізиноприлу, 20 мг, таблетки — це ризики, які потребують спеціальних заходів управління для подальшого дослідження або мінімізації, щоб лікарський засіб міг бути безпечно застосований. Важливі ризики можуть розглядатися як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики — це проблеми, щодо яких існує достатній доказ зв'язку із застосуванням Лізиноприлу, 10 мг, таблетки або Лізиноприлу, 20 мг, таблетки. Потенційні ризики — це проблеми, щодо яких зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу є можливим на основі наявних даних, але цей зв'язок ще не встановлено і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація — інформація з безпеки лікарського засобу, яка наразі відсутня і потребує збору (застосування у дітей, застосування у період лактації, застосування у пацієнтів, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки).

Короткий огляд проблем безпеки	
Важливі ідентифіковані ризики	<ol style="list-style-type: none">1. Реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк2. Гіпотензія3. Гіперкаліємія4. Печінкова недостатність5. Застосування пацієнтами з нирковою недостатністю/ підвищеною нирковою токсичністю6. Фетотоксичність (при застосуванні в 2-му або 3-му триместрах вагітності)7. Взаємодія з іншими лікарськими засобами8. Зниження кількості клітин крові, включаючи нейтропенію/агранулоцитоз/тромбоцитопенію/анемію
Важливі потенційні ризики	<ol style="list-style-type: none">1. Тератогенність (при застосуванні в 1-му триместрі вагітності)2. Інфаркт міокарда або порушення мозкового кровообігу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких спостерігається тяжка артеріальна гіпотензія
Відсутня інформація	<ol style="list-style-type: none">1. Застосування у дітей2. Застосування у період лактації3. Застосування у пацієнтів, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки

II.B. Коротке резюме важливих ризиків

Важливі ідентифіковані ризики: Реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Докази базуються на літературних даних із клінічних досліджень та описах клінічних випадків. Джоана Л. Норман, Вітні Л. Холмс та ін. представили у 2012 році випадок 65-річної афроамериканської жінки,

	<p>яка пережила 2 епізоди ангіоневротичного набряку, другий з яких був загрозливим для життя, після прийому кількох супутніх препаратів, що викликали ангіоневротичний набряк, насамперед лізиноприлу, протягом 11 років.</p> <p>У 2002 році Йоханнес Рінг представив випадок у 75-річного афрокарибського чоловіка з вираженим набряком язика, що розвивався протягом кількох годин. В анамнезі пацієнта були ішемічна хвороба серця та гіпертонія, для лікування яких він приймав лізиноприл. Ангіоневротичний набряк в анамнезі або в сімейному анамнезі не спостерігався.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Підвищений ризик у пацієнтів негроїдної раси може бути пов'язаний з расовими відмінностями в системі калікреїн-кінін та підвищеною чутливістю до брадикініну. Тим не менш, залишається незрозумілим, чому брадикінін викликає ангіоневротичний набряк лише у невеликій частини пацієнтів, які приймають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), особливо після значного періоду лікування без ускладнень, тоді як переважна більшість пацієнтів ніколи не стикається з цим побічним ефектом. Хоча підвищення рівня брадикініну в плазмі крові відіграє значну роль у перебігу ангіоневротичного набряку, спричиненого ІАПФ, в основі патологічного процесу, ймовірно, лежать додаткові фактори.</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> - У розділах «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції» в Інструкції для медичного застосування. <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи фармаконагляду	н/з

Важливі ідентифіковані ризики:	
Гіпотензія	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Докази базуються на літературних даних із клінічних досліджень та описах клінічних випадків.</p> <p>У 2005 році І. О. Пун та У. Браун проаналізували поширеність ортостатичної гіпотензії у зв'язку з прийомом потенційно причинних ліків у ветеранів похилого віку. У дослідженні взяли участь 505 осіб, з яких 189 мали ортостатичну гіпотензію; 60% з них знаходяться на лікуванні лізиноприлом.</p> <p>Каран Срівастава та ін. представили в 2013 році випадок 70-річної афроамериканської жінки з лівим вузлом</p>

	щитовидної залози з невизначеним результатом тонкогोलкової аспірації (ТА), якій була виконана лобектомія лівої щитоподібної залози з перешийкоподібною резекцією. Вона прийняла 40 мг лізиноприлу лише у день операції. Артеріальний тиск пацієнтки при надходженні становив 157/79. Артеріальна гіпотензія (92/54) вперше була відзначена через 6 хвилин після введення анестезії; наступні 120 хвилин вона залишалася гіпотензивною. Пацієнтці відмінили прийом лізиноприлу на 1-й день після операції та проводили моніторинг артеріального тиску.
Фактори ризику та групи ризику	До факторів ризику і груп ризику включають особливо пацієнтів з гіпотензивним або гемодинамічно нестабільним станом, одночасне застосування інгібіторів АПФ з іншими антигіпертензивними засобами (наприклад, діуретики, блокатори рецепторів ангіотензину II або аліскірен) та інші речовини, які можуть знижувати артеріальний тиск (наприклад, нітрати, трициклічні антидепресанти, анестетики, гостре вживання алкоголю, баклофен, альфузозин, доксазозин, празозин, тамсулозин, теразозин). Також симптоматична гіпотензія може виникати у пацієнтів, які перебувають на дієтичному обмеженні солі, діалізі, з діареєю або блюванням.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - У розділах «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Передозування» та «Побічні реакції» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

Важливі ідентифіковані ризики: Гіперкаліємія	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Докази базуються на літературних даних із клінічних досліджень та описах клінічних випадків. Джордж Л. Бакріс та ін. (2000) представили порівняльне дослідження між валсартаном і лізиноприлом. В осіб з вихідним рівнем швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) ≤ 60 мл/хв/1,73 м ² , лізиноприл значно підвищував рівень калію в сироватці крові (P = 0,047), а також активність реніну в плазмі крові. Зокрема, інгібітор АПФ лізиноприл значно підвищував концентрацію калію в сироватці крові з початкового рівня 4,6 мекв/л до рівнів

	<p>між 4,9 до 5,3 мекв/л наприкінці дослідження.</p> <p>Аніл К. Мандал опублікував у 2015 році одну статтю про лікування та профілактику гіперкаліємії при діабеті. У дослідженні було зроблено висновок, що медикаментозна гіперкаліємія є найпоширенішою причиною гіперкаліємії. У цьому дослідженні з 17 пацієнтів під наглядом, четверо мали гіперкаліємію, спричинену лізиноприлом.</p> <p>Тяжка гіперкаліємія, пов'язана з прийомом 10 мг/добу лізиноприлу, що застосовувався під час дуже низькокалорійної дієти, повідомлялася у 64-річній пацієнтки, яка лікувалася цим препаратом від артеріальної гіпертензії. Пацієнтка звернулася до відділення невідкладної допомоги зі слабкістю та періодичним блюванням протягом 36 годин. Рівень калію в сироватці крові становив 9,7 ммоль/л. Супутня терапія включала 600 мг/добу теофіліну. Лізиноприл відмінили і розпочали терапію 1000 мг глюконату кальцію, 10 одиниць звичайного людського інсуліну, 50 мл 50 % водного розчину декстрази та 100 мекв бікарбонату натрію. Потім було розпочато внутрішньовенне введення 1000 мл 5% розчину декстрази у звичайному фізіологічному розчині натрію хлориду (сольовому розчині), що містив попередні препарати. Рівень калію у пацієнта знизився протягом наступних 12 годин до нормальних меж.</p>
Фактори ризику та групи ризику	До факторів ризику і груп ризику включають ниркову недостатність, вік (> 70 років), неконтрольований цукровий діабет або тих, хто вживає солі калію, калійзберігаючі діуретики та інші активні речовини, що підвищують рівень калію в плазмі крові, або такі стани, як зневоднення, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз.
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> - У розділах «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Побічні реакції» в Інструкції для медичного застосування. <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи фармаконагляду	3 н/з

Важливі ідентифіковані ризики:	
Печінкова недостатність	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Докази базуються на літературних даних із клінічних досліджень та описах клінічних випадків.

	В одному з випадків описано пацієнта віком 55 років, у якого фульмінантний гепатит, ймовірно, був спричинений прийомом лізиноприлу. Пошкодження печінки погіршувалося під час прийому цього препарату, і почало покращуватися після його відміни. У цього пацієнта було тяжке ураження печінки. Рівень протромбіну і проакцелерину впав нижче 30% від норми, розвинулася енцефалопатія III ступеня. Тяжкість ураження печінки, ймовірно, пов'язана з продовженням прийому лізиноприлу протягом 3 тижнів після появи жовтяниці. Фульмінантний гепатит є причиною портальної гіпертензії та асцити.
Фактори ризику та групи ризику	До факторів ризику і груп ризику відносяться особливо пацієнти з печінковою недостатністю в анамнезі.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - У розділах «Особливості застосування» та «Побічні реакції» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

Важливі ідентифіковані ризики: Застосування пацієнтами з нирковою недостатністю/підвищеною нирковою токсичністю	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Докази базуються на літературних даних із клінічних досліджень та описах клінічних випадків. Паул І. де Джон та співавт. у 1990 році провели дослідження для аналізу ефектів застосування лізиноприлу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Протягом 1 року спостереження дозу препарату поступово знижували без втрати антигіпертензивного ефекту, але в той же час швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) знизилася у двох третин пацієнтів, а в іншій третини залишилася стабільною. Інша група дослідників провела дослідження фармакокінетики лізиноприлу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з нормальною та порушеною функцією нирок. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю пікові концентрації були вищими, зниження концентрації в сироватці крові було повільнішим, а час досягнення пікової концентрації подовженим. Акумуляція лізиноприлу тісно корелювала з кліренсом креатиніну, ефективний період напіввиведення подвоювався і потроювався у пацієнтів з легкою та тяжкою нирковою недостатністю відповідно, порівняно з пацієнтами з нормальною

	функцією нирок.
Фактори ризику та групи ризику	До групи ризику належать пацієнти з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом ниркової артерії в єдиній функціонуючій нирці чи гемодинамічно значущим стенозом ниркової артерії, пацієнти з артеріальною гіпотензією або гемодинамічно нестабільні пацієнти. Також супутнє застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - У розділах «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Побічні реакції» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи фармаконагляду	3 н/з

Важливі ідентифіковані ризики: Фетотоксичність (при застосуванні в 2-му або 3-му триместрах вагітності)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Докази базуються на літературних даних із клінічних досліджень та описах клінічних випадків. Вплив інгібіторів АПФ у другому та третьому триместрах вагітності, можливо, пов'язаний з важливим, але поки що не підтвердженим ризиком фетотоксичності, що призводить до значної захворюваності та смертності. Наголос на цій відмінності важливий через беззаперечну терапевтичну корисність препаратів цього класу і потенційну можливість зачаття у жінок під час прийому одного з них.
Фактори ризику та групи ризику	До факторів ризику і груп ризику відносяться жінки в другому і третьому триместрі вагітності.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - У розділах «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або лактації» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи фармаконагляду	3 н/з

Важливі ідентифіковані ризики: Взаємодія з іншими лікарськими засобами	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Докази базуються на літературних даних із клінічних досліджень та описах клінічних випадків. Однак, коли комбінація спіронолактону та інгібіторів АПФ стала застосовуватись у великій кількості пацієнтів, стали з'являтися повідомлення про важку (навіть летальну) гіперкаліємію. Передбачається, що інгібітори АПФ у комбінації з іншими калійзберігаючими діуретиками (наприклад, амілоридом, еплереноном, триамтереном) можуть підвищувати ризик гіперкаліємії. У дослідженні RALES ризик гіперкаліємії становив лише 2% при додаванні спіронолактону до інгібіторів АПФ.
Фактори ризику та групи ризику	До факторів ризику і груп ризику відносяться пацієнти з множинними схемами прийому ліків. При цьому різні лікарські засоби можуть взаємодіяти один з одним.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - У розділах «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи фармаконагляду	н/з

Важливі ідентифіковані ризики: Зниження кількості клітин крові, включаючи нейтропенію/агранулоцитоз/тромбоцитопенію/анемію	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Докази базуються на літературних даних із клінічних досліджень та описах клінічних випадків. Як і при застосуванні інших інгібіторів АПФ, рідко може розвинутися помірне — у поодиноких випадках тяжке — зниження кількості еритроцитів та вмісту гемоглобіну, лейкоцитів або тромбоцитів. У поодиноких випадках можуть спостерігатися агранулоцитоз, панцитопенія та пригнічення кісткового мозку. Існує багато лікарських засобів, перелічених в етіології медикаментозного агранулоцитозу (МА), включаючи інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ). Санторі П. та ін. описали в 1993 році випадок імуногемолітичної анемії у 67-річної жінки з артеріальною гіпертензією, яка нерегулярно приймала лізиноприл протягом трьох місяців. Гемолітичний криз

	швидко минув після відміни лізиноприлу і не повторився на тлі терапії високими дозами метилпреднізолону.
Фактори ризику та групи ризику	До факторів ризику і груп ризику відносяться пацієнти з наявною нирковою недостатністю, особливо якщо вони також мають колагеново-судинні захворювання (системний червоний вовчак (СЧВ) або склеродермію) та отримують супутню імуносупресивну терапію.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - У розділах «Особливості застосування» та «Побічні реакції» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи фармаконагляду	3 н/з

Важливі потенційні ризики: Тератогенність (при застосуванні в 1-му триместрі вагітності)	
Докази зв'язку ризику лікарським засобом	3 Докази базуються на літературних даних із клінічних досліджень та описах клінічних випадків. Дев'ять дітей у групі інгібіторів АПФ з серцево-судинними вадами мали дефекти міжпередсердної перегородки, дефекти міжшлуночкової перегородки, стеноз легеневої артерії, відкриту артеріальну протоку, як поодинокі, так і комбіновані вади. Троє дітей, які отримували інгібітори АПФ, мали вади розвитку ЦНС, одна дитина із розщепленням хребта (spina bifida), мікроцефалією та дефектом очей і колобомою. Двоє дітей мали дисплазію нирок. В опублікованому ретроспективному епідеміологічному дослідженні немовлята, матері яких приймали інгібітор АПФ під час першого триместру вагітності, мали підвищений ризик серйозних вроджених вад розвитку порівняно з немовлятами, матері яких не приймали препарати інгібіторів АПФ у першому триместрі вагітності.
Фактори ризику та групи ризику	До факторів ризику і груп ризику відносять жінок під час 1-го триместру вагітності.
Заходи з мінімізації ризиків	Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи фармаконагляду	3 н/з

Важливі потенційні ризики:		
Інфаркт міокарда або порушення мозкового кровообігу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких спостерігається тяжка артеріальна гіпотензія		
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	3	Докази базуються на літературних даних із клінічних досліджень та описах клінічних випадків. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями надмірне зниження АТ може призвести до інфаркту міокарда або порушення мозкового кровообігу. У дослідженні зниження АТ від вихідного рівня до \approx -34/-21 мм рт.ст. було пов'язане зі збільшенням ризику ІМ на 5 % порівняно з контрольними точками на кривій (-7/-6 мм рт. ст.). Аналогічний підхід застосовується і до співвідношення між досягнутим ДАТ і ризиком розвитку ІМ.
Фактори ризику та групи ризику		До факторів ризику і груп ризику відносяться пацієнти з ішемічними захворюваннями серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких спостерігається надмірне падіння артеріального тиску.
Заходи з мінімізації ризиків		Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - У розділах «Особливості застосування», «Побічні реакції» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи фармаконагляду	3	н/з

Відсутня інформація:		
Застосування у дітей		
Заходи з мінімізації ризиків		Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - У розділі «Спосіб застосування та дози» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи фармаконагляду	3	н/з

Відсутня інформація:		
Застосування у період лактації		

Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - У розділі «Застосування у період вагітності або лактації» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи фармаконагляду	з н/з

Відсутня інформація: Застосування у пацієнтів, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки	
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - У розділі «Спосіб застосування та дози» в Інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи фармаконагляду	з н/з

П.С. Післяреєстраційний план розвитку

П.С.1 Дослідження, що є умовою для отримання реєстраційного посвідчення

Не застосовується.

П.С.2. Інші дослідження в післяреєстраційному плані розвитку

Не застосовується.