

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201\_ г.  
№ \_\_\_\_\_

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства**

**Лизиноприл-Тева**

**Торговое название**

Лизиноприл-Тева

**Международное непатентованное название**

Лизиноприл

**Лекарственная форма**

Таблетки по 5 мг, 10 мг, 20 мг

**Состав**

Одна таблетка содержит

*активное вещество* - лизиноприла дигидрат 5,44 мг, 10,89 мг или 21,78 мг,  
эквивалентно лизиноприлу безводному 5 мг, 10 мг, 20  
мг,

*вспомогательные вещества*: маннитол, кальций гидрофосфата дигидрат,  
крахмал прежелатинизированный, краситель РВ-24823 красновато -  
коричневый, натрия кроскармеллоза, магния стеарат.

**Описание**

Таблетки белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на одной стороне  
(для дозировки 5 мг).

Таблетки светло-розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской на  
одной стороне (для дозировки 10 мг).

Таблетки розового цвета, круглые, двояковыпуклые с риской на одной  
стороне (для дозировки 20 мг).

**Фармакотерапевтическая группа**

Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.  
Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин. Ангиотензин –

конвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы. АКФ ингибиторы.  
Лизиноприл  
Код АТХ С09АА03

## **Фармакологические свойства**

### ***Фармакокинетика***

Лизиноприл является ингибитором АПФ активным при пероральном применении, не содержит сульфгидрила.

#### *Всасывание*

После перорального приема лизиноприла максимальный уровень препарата в сыворотке крови достигается через 7 ч, хотя у пациентов с острым инфарктом миокарда существует тенденция к незначительной задержке в достижении максимальной концентрации в сыворотке крови. На основе выведения с мочой средняя степень всасывания лизиноприла составляет примерно 25% с вариабельностью у разных пациентов в границах 6–60% всех изученных доз (5–80 мг). У пациентов с сердечной недостаточностью биодоступность снижается примерно на 16%. Прием пищи не влияет на всасывание лизиноприла.

#### *Распределение*

Лизиноприл не связывается с белками плазмы крови, кроме циркулирующего ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

#### *Выведение*

Лизиноприл не метаболизируется и выводится в неизменном виде с мочой. При многократных дозах лизиноприл показал эффективный период полураспада 12,6 часов. Клиренс лизиноприла у здоровых лиц составляет 50 мл/мин. Снижение уровня концентрации в плазме крови демонстрирует пролонгированную терминальную фазу и не имеет отношения к накоплению препарата. Эта терминальная фаза, вероятно, является периодом, когда лизиноприл связывается с АПФ, и не пропорциональна дозе.

#### *Нарушение функции печени*

По сравнению со здоровыми субъектами у больных циррозом нарушение функции печени приводит к уменьшению всасывания лизиноприла (примерно 30% при определении в моче). Экспозиция вследствие снижения клиренса повышается (приблизительно на 50%).

#### *Нарушение функции почек*

Нарушение функции почек снижает элиминацию лизиноприла, который выделяется почками. Это снижение является клинически важным только когда клубочковая фильтрация ниже 30 мл/мин. При легкой и средней степени поражения почек (клиренс креатинина 30–80 мл/мин) среднее значение AUC повышается только на 13%, тогда как при тяжелой степени поражения почек (клиренс креатинина 5–30 мл/мин) наблюдается повышение среднего значения AUC в 4,5 раза.

Лизиноприл может быть адсорбирован с помощью диализа. В течение гемодиализа, продолжительность которого составляет 4 ч, концентрация лизиноприла в плазме крови снижается в среднем на 60% с клиренсом диализа 40 и 55 мл/мин.

#### *Сердечная недостаточность*

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют гораздо большую экспозицию лизиноприла по сравнению со здоровыми субъектами (увеличение значения AUC в среднем на 125%), но, основываясь на количестве лизиноприла, определенном в моче, уменьшение абсорбции составляет примерно 16% по сравнению со здоровыми субъектами.

#### *Дети и подростки*

Фармакокинетический профиль лизиноприла изучали у детей с артериальной гипертензией в возрасте от 6 до 16 лет, со скоростью клубочковой фильтрации свыше 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. После применения лизиноприла в дозе 0,1–0,2 мг/кг массы тела равновесная концентрация в плазме крови достигалась в течение 6 ч, а степень абсорбции на основе выведения с мочой составила около 28%. Эти данные сравнимы с теми, которые предварительно наблюдались у взрослых. В данном исследовании значения AUC, и C<sub>max</sub> у детей и взрослых совпадали.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Пациенты пожилого возраста имеют более высокий уровень препарата в крови и более высокое значение кривой AUC (повышение составляет около 60%) по сравнению с более молодыми пациентами.

#### **Фармакодинамика**

Лизиноприл-Тева является ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Подавление АПФ приводит к уменьшенному образованию ангиотензина II (обладающим сосудосуживающим действием) и к снижению секреции альдостерона, что может приводить к повышению уровня калия в плазме. Лизиноприл-Тева также блокирует распад брадикинина – мощного вазодепрессорного пептида. В результате чего Лизиноприл-Тева снижает артериальное давление, общее периферическое сосудистое сопротивление, пред- и постнагрузку на сердце, увеличивает минутный объем, сердечный выброс и повышает толерантность миокарда к нагрузкам и улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда. У пациентов с острым инфарктом миокарда Лизиноприл-Тева вместе с нитратами уменьшает формирование дисфункции левого желудочка или сердечной недостаточности.

#### **Показания**

- артериальная гипертензия
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комплексной терапии с диуретиками и сердечными гликозидами)

- острый инфаркт миокарда (с первых 24 часов) у пациентов со стабильной гемодинамикой в течение 6 недель
- поражение почек у пациентов сахарным диабетом второго типа и с гипертензией и начальной нефропатией

### **Способ применения и дозировка**

Лизиноприл-Тева принимают перорально в виде однократной суточной дозы. Как и все препараты, которые принимаются один раз в сутки, Лизиноприл-Тева следует принимать ежедневно в одно и то же время. Абсорбция Лизиноприл-Тева не зависит от приема пищи. Дозу следует рассчитывать индивидуально в соответствии с особенностями отдельных пациентов и в зависимости от реакции артериального давления.

*Артериальная гипертензия:* Лизиноприл-Тева можно применять как монотерапию или в сочетании с антигипертензивными средствами других классов. Начальная доза - Рекомендуемая начальная доза для пациентов с артериальной гипертензией составляет 10 мг. У пациентов с очень активной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (в особенности у пациентов с реноваскулярной артериальной гипертензией, и с повышенным выведением соли из организма и/или дефицитом объема межклеточной жидкости, сердечной недостаточностью или тяжелой формой артериальной гипертензии) после приема начальной дозы может наблюдаться чрезмерное понижение артериального давления. Для таких пациентов рекомендуемая начальная доза составляет от 2,5-5 мг, и лечение должно проводиться под наблюдением врача. При наличии почечной недостаточности необходимо снизить начальную дозу (см. таблицу 1 ниже).

Поддерживающая доза - Обычная эффективная поддерживающая доза составляет 20 мг в виде однократной суточной дозы. В целом, если желаемый терапевтический эффект не может быть достигнут в течение 2–4 недель приема препарата в указанной дозировке, дозу можно повысить. Максимальная доза, составила 80 мг в сутки.

Пациенты, принимающие диуретические препараты - Симптоматическая артериальная гипотензия может развиваться после начала применения Лизиноприл-Тева. Это более вероятно для пациентов, принимающих одновременно диуретики. Поэтому таким пациентам рекомендуется принимать препарат с осторожностью из-за вероятности снижения объема межклеточной жидкости и/или повышения выведения солей из организма. Если есть такая возможность, необходимо прекратить лечение диуретиками за 2–3 дня до начала терапии с применением Лизиноприл-Тева. Для пациентов с артериальной гипертензией, которым нельзя отменить применение диуретиков, терапию с применением Лизиноприл-Тева следует начинать с начальной дозы 5 мг. Необходимо контролировать функцию почек и уровень калия в плазме крови. Последующие дозы Лизиноприл-Тева

необходимо подбирать в соответствии с реакцией артериального давления. Если необходимо, можно снова начать терапию диуретиками.

Подбор дозы для больных с почечной недостаточностью. Дозировка для больных с почечной недостаточностью должна базироваться на уровне клиренса креатинина, как указано в таблице 1 ниже.

**Таблица 1. Подбор дозы для больных с почечной недостаточностью**

<b>Клиренс креатинина (мл/мин)</b>	<b>Начальная доза (мг/сут)</b>
Менее 10 мл/мин (включая больных, находящихся на гемодиализе)	2,5 мг*
10-30 мл/ми	2,5-5 мг
31-80 мл/мин	5-10 мг

\* Дозу и/или частоту приема необходимо рассчитывать, исходя из показателей реакции артериального давления. Дозу можно постепенно повышать, пока артериальное давление не нормализуется или до достижения максимальной дозы лизиноприла 40 мг в сутки.

Применение для страдающих гипертензией детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет

Пациентам с массой тела от 20 до < 50 кг рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг один раз в сутки, и пациентам с массой тела более 50 кг – 5 мг один раз в сутки. Пациентам с весом от 20 до <50 кг, дозировка должна рассчитываться индивидуально до 20 мг в сутки, для пациентов с весом свыше 50 кг – до 40 мг. Дозировки свыше 0,61 мг/кг (или более 40 мг) для пациентов детского возраста не исследовались. Детям с почечной недостаточностью начальную дозу необходимо уменьшить, или увеличить интервал между приемами.

*Сердечная недостаточность:* Пациентам с симптоматической сердечной недостаточностью следует принимать Лизиноприл-Тева в качестве вспомогательной терапии к диуретикам и, когда уместно, вместе с дигиталисом или бета-блокаторами. Терапию с применением Лизиноприл-Тева можно начинать с дозы 2,5 мг 1 раз в сутки, прием препарата необходимо осуществлять под наблюдением врача, чтобы определить первоначальное влияние препарата на артериальное давление. Дозу Лизиноприл-Тева необходимо повышать в следующем порядке:

- с шагом не более 10 мг лизиноприла
- интервалы между повышением дозы должны составлять не менее 2 недель
- до достижения максимальной дозы, переносимой пациентом, не превышающей 35 мг 1 раз в сутки.

Дозу следует подбирать в соответствии с клинической реакцией отдельных пациентов. Пациентам с высоким риском симптоматической гипотензии,

например лицам с повышенным уровнем выведения соли из организма с/без гипонатриемии, пациентам с гиповолемией или после интенсивной терапии диуретиками следует улучшить свое состояние здоровья, если это возможно, до начала терапии с применением Лизиноприл-Тева. Необходимо провести исследование функции почек и уровня калия в плазме крови.

*Дозировка при остром инфаркте миокарда:* При необходимости пациент должен пройти стандартную терапию, например тромболитиками, ацетилсалициловой кислотой и бета-блокаторами. Вместе с Лизиноприл-Тева внутривенно или трансдермально можно применять нитроглицерин.

Начальная доза (первые 3 дня после инфаркта) - Лечение с применением Лизиноприл-Тева можно начать в течение 24 часов после появления симптомов. Лечение не следует начинать, если показатели систолического артериального давления ниже 100 мм рт. ст. Начальная доза Лизиноприл-Тева составляет 5 мг перорально, затем 5 мг через 24 часа, 10 мг – через 48 часов и далее 10 мг 1 раз в сутки. Пациенты с низким систолическим артериальным давлением (120 мм рт. ст. или ниже), перед началом или во время терапии в первые 3 дня после инфаркта должны принимать более низкую дозу – 2,5 мг перорально).

При почечной недостаточности (клиренс креатинина <80 мл/мин) начальную дозу Лизиноприл-Тева необходимо подбирать в соответствии с показателями клиренса креатинина пациента.

#### Поддерживающая доза

Поддерживающая доза составляет 10 мг один раз в сутки. В случае возникновения гипотензии (систолическое артериальное давление  $\leq 100$  мм рт. ст.) поддерживающая доза 5 мг/сутки может быть временно снижена до 2,5 мг/сутки при необходимости. Если отмечается пролонгированная гипотензия (систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст. сохраняется более 1 часа), необходимо отменить терапию с применением Лизиноприл-Тева.

Терапию следует проводить в течение 6 недель, а затем необходимо повторно оценить состояние пациента. Пациентам с симптомами сердечной недостаточности необходимо и дальше продолжать лечение с применением Лизиноприл-Тева.

*Осложнения со стороны почек при сахарном диабете:* Для больных артериальной гипертензией, сахарным диабетом II типа и начальной стадией нефропатии доза Лизиноприл-Тева составляет 10 мг 1 раз в сутки. При необходимости ее можно повысить до 20 мг лизиноприла 1 раз в сутки для достижения диастолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст.

При почечной недостаточности (клиренс креатинина <80 мл/мин) начальную дозу Лизиноприл-Тева следует подбирать в соответствии с показателями клиренса креатинина пациента.

*Применение у детей:* Не рекомендуется применение Лизиноприл-Гева детям с иными показаниями, кроме артериальной гипертензии, для детей младше 6 лет или для детей с тяжелыми нарушениями функций почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (см. Таблицу 1).

## **Побочные действия**

Часто

- головокружение, головная боль
- ортостатические эффекты (включая артериальную гипотензию)
- кашель
- диарея, рвота
- нарушение функции почек

Иногда

- изменения настроения, парестезия, вертиго, дисгевзия, нарушение сна, галлюцинации
- инфаркт миокарда и инсульт, вероятно, вызванные чрезмерной гипотензией среди пациентов группы риска, сердцебиение, тахикардия, феномен Рейно
- ринит
- тошнота, боль в животе и нарушения пищеварения, сыпь, зуд
- импотенция
- утомляемость, астения
- повышение уровня мочевины в крови, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, повышение уровня ферментов печени, гиперкалиемия

Редко

- снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита
- спутанность сознания, обонятельные нарушения
- сухость во рту
- крапивница, алопеция, псориаз, аллергический/ангионевротический отек: ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани
- уремия, острая почечная недостаточность
- синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)
- гинекомастия
- повышение уровня билирубина в сыворотке крови, гипонатриемия

Очень редко

- угнетение функции костного мозга, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания
- гипогликемия
- бронхоспазм, синусит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония
- панкреатит, кишечный отек, гепатит гепатоцеллюлярный или холестатический, желтуха, печеночная недостаточность

- повышенное потоотделение, пемфигус, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, псевдолимфома кожи

- олигурия/анурия

Не известно

- анафилактические/ анафилактоидные реакции

- симптомы депрессии, обморок

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к Лизиноприл-Тева, другим компонентам препарата, или любым другим ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)

- Ангионевротический отек в связи с предшествующей терапией ингибиторами АПФ в анамнезе

- Наследственный и идиопатический отек Квинке

- Второй или третий триместр беременности

- Одновременном применении Лизиноприл-Тева с алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)

- детский возраст до 18 лет

### **Лекарственные взаимодействия**

#### *Антигипертензивные препараты*

Одновременное применение этих препаратов может повысить гипотензивный эффект Лизиноприл-Тева. Сочетанное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами может в дальнейшем снизить артериальное давление. Двойная блокада системы ренин-ангиотензин-альдостерона (РААС) при одновременном применении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена характеризуется большей частотой развития побочных реакций, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность) по сравнению с применением монотерапии, которая воздействует на РААС.

#### *Лекарственные средства, усиливающие риск развития ангионевротического отека*

Одновременное применение ингибиторов АПФ с ингибиторами мишени рапамицина (mTOR) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус), или ингибиторами нейтральной эндопептидазы (NEP) (например, рацекадотрил), или тканевой активатор плазминогена может увеличивать риск развития ангионевротического отека.

#### *Диуретики*

Если во время приема Лизиноприл-Тева дополнительно назначают диуретики, то антигипертензивный эффект, как правило, усиливается. У пациентов, которые проходят лечение диуретиками и особенно у тех, кто недавно начал лечение, комбинация Лизиноприл-Тева с диуретиками может вызвать чрезмерное снижение артериального давления. Возможность развития симптоматической артериальной гипотензии при применении лизиноприла можно избежать в случае прекращения лечения диуретиками перед началом терапии с применением Лизиноприл-Тева.

*Пищевые добавки с калием, калийсберегающие диуретики или заменители солей с содержанием калия, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови*

Хотя уровень калия в плазме крови находится обычно в пределах нормы, все же у некоторых пациентов развивается гиперкалиемия. Прием калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих пищевых добавок или солей с содержанием калия может приводить к значительному повышению уровня калия в плазме крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек. Необходимо обеспечить соответствующий контроль за уровнем калия. Гипокалиемия, вызванная приемом диуретиков, может быть ослаблена, если принимать Лизиноприл-Тева вместе с калийсберегающими диуретиками.

*Литий*

Сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в плазме крови и развитии токсических реакции при одновременном применении лития и ингибиторов АПФ. Одновременное применение тиазидных диуретиков может повышать риск интоксикации литием и усиливать уже существующую интоксикацию в комбинации с ингибиторами АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и лития не рекомендуется. Однако, если такая комбинация необходима, следует тщательно контролировать уровень концентрации лития в плазме крови.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту  $\geq 3$  г/сутки*

При одновременном приеме ингибиторов АПФ с нестероидными противовоспалительными препаратами (например, ацетилсалициловая кислота при противовоспалительных схемах дозирования, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП), может наблюдаться ослабление антигипертензивного эффекта. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может усиливать риск ухудшения функции почек, включая острую почечную недостаточность, а также повышения уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с имеющимися нарушениями функции почек. Эти эффекты обычно обратимы. Данные комбинации должны применяться с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Следует поддерживать соответствующий баланс жидкости у пациентов, а

также следует обеспечить контроль над функцией почек после начала одновременной терапии, и периодически в последствие.

#### *Препараты золота*

После инъекций препаратов золота (например, ауротиомалат натрия) нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации, такие как приливы, тошноту, головокружение и артериальную гипотонию, которая может быть очень тяжелой) отмечали чаще у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ.

#### *Трициклические антидепрессанты/нейролептики/анестетики*

Одновременное применение некоторых анестезирующих лекарственных средств, трициклических антидепрессантов и нейролептических препаратов с ингибиторами АПФ может в дальнейшем привести к снижению артериального давления.

#### *Симпатомиметические препараты*

Симпатомиметические препараты могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

#### *Антидиабетические препараты*

Одновременное применение ингибиторов АПФ и антидиабетических препаратов (инсулин, пероральные гипогликемические препараты) может усилить эффект снижения глюкозы в крови с риском гипогликемии. Этот эффект с большей вероятностью возможен в первые недели комбинированной терапии и среди пациентов с почечной недостаточностью.

#### *Ко-тримоксазол, (триметоприм/сульфаметоксазол)*

У пациентов, которые одновременно принимают ко-тримоксазол (триметоприм/ сульфаметоксазол), попадают в группу высокого риска развития гиперкалиемии.

#### *Ацетилсалициловая кислота, тромболитические препараты, бета-блокаторы, нитраты*

Лизиноприл-Тева можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитическими препаратами, бета-блокаторами и/или нитратами.

### **Особые указания**

#### *Симптоматическая артериальная гипотензия*

Симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдалась у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. Вероятность того, что у пациентов с артериальной гипертензией, которые принимают Лизиноприл-Тева, возникнет артериальная гипотензия, более высока при уменьшении объема крови, например, при терапии диуретиками, питании с низким содержанием соли, при проведении диализа, диареи или рвоте, либо когда пациенты страдают тяжелой формой ренинзависимой артериальной гипертензии. У пациентов с сердечной недостаточностью – с или без

сопутствующей почечной недостаточности – наблюдалась симптоматическая артериальная гипотензия. Ее возникновение вероятнее у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, применяющих петлевые диуретики в высокой дозе, с гипонатриемией или нарушением функции почек. У пациентов с повышенным риском симптоматической гипотензии следует тщательно контролировать начало терапии и коррекции дозы. Подобные меры касаются пациентов с ишемической болезнью сердца или с нарушением мозгового кровообращения, у которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

При развитии артериальной гипотензии пациента следует положить на спину; при необходимости провести внутривенное вливание физиологического раствора. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием к дальнейшему применению препарата, который обычно можно без труда вводить после того, как артериальное давление повысилось после увеличения объема жидкости в организме.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью с нормальным или низким уровнем артериального давления может произойти дополнительное снижение системного артериального давления на фоне лечения с применением Лизиноприл-Тева. Этот эффект является предсказуемым и, как правило, не требует прекращения терапии с применением Лизиноприл-Тева. Если артериальная гипотензия приобретает симптоматический характер, может возникнуть необходимость снижения дозы или прекращения терапии с применением Лизиноприл-Тева.

#### *Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда*

При остром инфаркте миокарда нельзя начинать лечение с применением Лизиноприл-Тева из-за риска возникновения дальнейших серьезных гемодинамических нарушений после применения вазодилататоров. Это касается пациентов с систолическим артериальным давлением 100 мм рт. ст. или ниже, или лиц с кардиогенным шоком. В течение первых 3 дней после инфаркта дозу препарата необходимо снизить, если систолическое артериальное давление составляет  $\leq 120$  мм рт. ст. Если показатель систолического артериального давления  $\leq 100$  мм рт. ст., поддерживающую дозу необходимо снизить до 5 мг или временно до 2,5 мг. Если после приема лизиноприла отмечается пролонгированная артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление  $< 90$  мм рт. ст. в течение более 1 часа), необходимо отменить лечение с применением Лизиноприл-Тева.

#### *Стеноз аортального и митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия.*

Как и другие ингибиторы АПФ, Лизиноприл-Тева не рекомендуется назначать пациентам с митральным стенозом или затруднением оттока крови из левого желудочка, как в случае аортального стеноза или гипертрофической кардиомиопатии.

### *Нарушение функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина  $<80$  мл/мин) начальную дозу Лизиноприл-Тева следует корригировать, исходя из уровня клиренса креатинина и ответа пациента на лечение (см. таблицу 1). Регулярный контроль уровня креатинина и калия в плазме крови таких пациентов является частью обычной медицинской практики.

У пациентов с сердечной недостаточностью, артериальная гипотензия после начала лечения ингибиторами АПФ может привести к ухудшению функций почек. В таких случаях сообщалось о развитии острой почечной недостаточности, обычно обратимой.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки, которые проходили лечение ингибиторами АПФ, наблюдалось повышение уровня креатинина в плазме крови и мочевины, которые, как правило, исчезают после прекращения терапии. Вероятность таких явлений особенно высока у пациентов с почечной недостаточностью. При наличии реноваскулярной гипертензии повышается риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Лечение таких больных следует начинать под наблюдением врача, начиная с низких доз и постепенно их увеличивая. Поскольку лечение диуретиками может стимулировать развитие вышеописанных форм проявлений, то в течение первых недель лечения с применением Лизиноприл-Тева их прием должен быть прекращен, при этом необходимо контролировать функции почек.

У некоторых больных с артериальной гипертензией без явного предшествовавшего заболевания почек применение Лизиноприл-Тева, особенно на фоне приема диуретиков, приводит к повышению уровня креатинина в плазме крови и мочевины; эти изменения, как правило, незначительны и преходящи. Вероятность их возникновения выше у больных с предшествующими нарушениями функции почек. В таких случаях может возникнуть необходимость снижения дозы и/или прекращения приема диуретиков и/или Лизиноприл-Тева.

При остром инфаркте миокарда запрещено применять Лизиноприл-Тева пациентам с нарушением функции почек (уровень креатинина в плазме крови  $>177$  мкмоль/л и протеинурия свыше 500 мг/24 ч). Если нарушение функции почек развивается во время лечения с применением Лизиноприл-Тева (уровень креатинина в плазме крови  $>265$  мкмоль/л или значение удваивается по сравнению со значением до начала лечения), то лечащему врачу следует рассмотреть прекращение применения Лизиноприл-Тева.

### *Повышенная чувствительность/ангионевротический отек*

В очень редких случаях сообщалось об ангионевротическом отеке лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани у пациентов,

проходивших лечение ингибиторами АПФ, в том числе Лизиноприл-Тева. Ангионевротический отек может возникнуть в любое время в период лечения.

В таких случаях прием препарата необходимо срочно прекратить, начать соответствующую терапию и установить наблюдение для обеспечения полного исчезновения симптомов до выписки пациента. В случае наличия отека в области языка, который не приводит к нарушению дыхания, пациент может потребовать длительного наблюдения, поскольку терапия антигистаминными средствами и кортикостероидами может оказаться недостаточной.

Зарегистрированы очень редкие летальные случаи в результате ангионевротического отека гортани или языка. Если отек распространяется на язык, голосовую щель или гортань, может развиться нарушение дыхания, особенно у пациентов, ранее перенесших хирургическое вмешательство на дыхательных путях. В таких случаях следует немедленно принять меры неотложной терапии, которая может включать введение адреналина и/или обеспечение проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного и устойчивого исчезновения симптомов. Ингибиторы АПФ могут вызвать более выраженный ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у больных европеоидной расы.

У больных, имеющих в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с применением ингибитора АПФ, может быть повышен риск развития ангионевротического отека в ответ на применение препаратов данной группы.

У пациентов, проходящих одновременно терапию ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), повышен риск развития ангионевротического отека (например, отек дыхательных путей или языка, с или без нарушения дыхания).

#### *Анафилактические реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе*

Сообщалось об анафилактических реакциях у пациентов, проходивших гемодиализ с использованием высокопроточных мембран (например, AN 69) и одновременно применявших ингибиторы АПФ. Поэтому этим больным необходимо предложить изменить диализные мембраны на мембраны другого типа или применить антигипертензивный препарат другого класса.

#### *Анафилактические реакции при применении лизиноприла и одновременным применением ЛПНП-афереза*

В редких случаях пациенты, применявшие ингибиторы АПФ, во время ЛПНП-афереза с использованием сульфата декстрана, подвергались анафилактическому шоку с риском для жизни. Такие реакции избегались за счет временного прекращения лечения ингибиторами АПФ перед каждым применением афереза.

### *Десенсibilизация*

У пациентов, применяющих ингибиторы АПФ во время терапии десенсibilизации (например, к яду перепончатокрылых), развиваются устойчивые анафилактические реакции. Этим реакциям удалось избежать у тех же пациентов путем временного прекращения приема ингибиторов АПФ, но после неосторожного повторного применения медицинского препарата реакции восстанавливались.

### *Печеночная недостаточность*

Очень редко ингибиторы АПФ ассоциировались с синдромом, который начинается с холестатической желтухи и может привести к прогрессирующему некрозу печени и (иногда) к летальному исходу. Процесс развития данного синдрома не установлен. Пациентам, у которых при приеме Лизиноприл-Тева развилась желтуха или отмечено значительное повышение печеночных ферментов, следует отменить препарат и предоставить соответствующую медицинскую помощь.

### *Нейтропения/агранулоцитоз*

Сообщалось о случаях нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, применявших ингибиторы АПФ. У лиц с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложнений нейтропению выявляют редко. Нейтропения и агранулоцитоз имеют обратимый характер после прекращения приема ингибитора АПФ. Необходимо с крайней осторожностью назначать Лизиноприл-Тева пациентам с коллагенозом сосудов, а также при получении пациентами иммунодепрессивной терапии, или при лечении аллопуринолом или прокаинамидом, особенно на фоне нарушения функции почек. У некоторых таких пациентов развиваются тяжелые инфекции, которые не всегда поддаются интенсивной терапии антибиотиками. При применении Лизиноприл-Тева у таких пациентов рекомендуется проводить периодический контроль количества лейкоцитов в крови. Пациентов следует проинструктировать, чтобы они сообщали о любых признаках инфекции.

### *Двойная блокада системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС)*

Имеются доказательства того, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена увеличивает риск гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Следовательно, двойная блокада РААС посредством комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется.

Если терапия с применением двойной блокады считается абсолютно необходимой, она должна проводиться только под наблюдением специалиста, при этом необходимо обеспечить частый контроль над функцией почек, уровнем электролитов и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны применяться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

#### *Расовая принадлежность*

Ингибиторы АПФ могут вызвать более выраженный ангионевротический отек у пациентов негроидной расы, чем у лиц европеоидной расы.

Как и другие ингибиторы АПФ лизиноприл, в известных случаях, снижает артериальное давление у пациентов негроидной расы менее выражено, чем у пациентов других рас. Возможно, это вызвано преобладанием низких фракций ренина у гипертоников негроидной расы.

#### *Кашель*

После применения ингибиторов АПФ сообщалось о появлении кашля. Обычно кашель непродуктивный и прекращается после отмены терапии. Кашель, вызванный ингибиторами АПФ, должен рассматриваться в рамках дифференциальной диагностики кашля, как один из возможных вариантов.

#### *Хирургические вмешательства/анестезия*

Лизиноприл-Тева может блокировать образование ангиотензина II после компенсаторной секреции ренина. Такое возможно у пациентов, перенесших общее хирургическое вмешательство или анестезию средствами, которые могут вызвать гипотензию. Если отмечают артериальную гипотензию, возникшую в результате действия этого механизма, необходимо восстановить уровень жидкости.

#### *Гиперкалиемия*

Сообщалось о нескольких случаях повышения уровня калия в плазме крови пациентов, проходивших терапию ингибиторами АПФ, включая Лизиноприл-Тева. К группе высокого риска развития гиперкалиемии относятся: больные с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, гипоальдостеронизмом или те, кто одновременно применяют калийсберегающие диуретики, пищевые добавки с калием, или соли с содержанием калия, или пациенты, принимающие другие препараты, повышающие уровень калия в плазме крови (например, гепарин, ко-тримоксазол, также известен как триметоприм/сульфаметоксазол). Если одновременное применение вышеуказанных препаратов считается целесообразным, то рекомендуется регулярный контроль уровня калия в плазме крови.

#### *Пациенты с сахарным диабетом*

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин, необходимо осуществлять постоянный гликемический контроль во время первого месяца терапии ингибиторами АПФ.

#### *Литий*

Одновременное применение лития и Лизиноприл-Тева не рекомендуется.

#### *Период беременности и лактации*

В период беременности нельзя начинать лечение ингибиторами АПФ. Для пациенток планирующих беременность необходим переход на альтернативное гипотензивное лечение с подходящим профилем безопасности для беременных, когда продолжение лечения ингибиторами АПФ является абсолютно необходимым. Если во время терапии лекарственным средством подтверждается беременность, его применение следует немедленно прекратить и, если необходимо, заменить другой альтернативной терапией. Эпидемиологические данные касательно тератогенного риска после применения ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не являются убедительными; однако нельзя исключать незначительное усиление риска. Если продолжение лечения ингибиторами АПФ не считается целесообразным, то пациентки, которые планируют беременность, должны перейти на альтернативную антигипертензивную терапию с подходящим безопасным профилем для беременных. Если во время терапии ингибиторами АПФ подтверждается беременность, его применение следует немедленно прекратить и, если необходимо, начать альтернативное лечение.

Известно, что терапия ингибиторами АПФ во время второго и третьего триместра беременности оказывает фетотоксичное воздействие (снижение почечной функции, олигогидрамнион, задержка окостенения черепа) и неонатальное токсическое воздействие (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). В случае применения ингибиторов АПФ во втором триместре беременности рекомендуется контролировать функцию почек и развития черепа с помощью УЗИ. Новорожденных, матери которых применяли ингибиторы АПФ, следует постоянно контролировать на наличие артериальной гипотензии.

Поскольку информация о применении Лизиноприл-Тева в период кормления грудью отсутствует, прием Лизиноприл-Тева не рекомендуется. В этот период желательно применять альтернативную антигипертензивную терапию, профиль безопасности которого лучше изучен, особенно если новорожденного или недоношенного ребенка кормят грудью.

*Особенности влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Во время управления транспортными средствами или при работе с механизмами следует учитывать возможность возникновения головокружения и утомляемости.

### **Передозировка**

Количество данных о передозировке препарата у людей ограничено. Симптомами, связанными с передозировкой ингибиторов АПФ, могут быть артериальная гипотензия, сосудистая недостаточность, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляция,

тахикардия, усиленное сердцебиение, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

При передозировке рекомендуется введение физиологического раствора. В случаях возникновения артериальной гипотензии пациента необходимо уложить в положение лежа на спине под углом  $45^{\circ}$  градусов с приподнятым по отношению к голове тазом. Если есть возможность, можно применить введение ангиотензина II и/или введение катехоламинов. Если препарат применяли недавно, необходимо принять меры по выведению Лизиноприл-Тева из организма (например, искусственно вызвать рвоту, промывание желудка, применение абсорбентов и сульфата натрия). Лизиноприл-Тева может выводиться из организма с помощью гемодиализа. Использование кардиостимулятора показано при брадикардии, устойчивой к терапии. Необходимо постоянно контролировать показатели жизненно важных органов, концентрацию электролитов и креатинина в сыворотке крови.

#### **Форма выпуска и упаковка**

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 3 или 5 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше  $25^{\circ}\text{C}$ .

Хранить в недоступном для детей месте!

#### **Срок хранения**

4 года

Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

#### **Наименование и местонахождение (юридический адрес) организации-производителя**

«Меркле ГмбХ», Людвиг-Меркле штрассе 3, 89143, Блаубойрен, Германия

#### **Владелец регистрационного удостоверения**

«ратиофарм ГмбХ», Ульм, Германия

#### **Упаковщик**

«Меркле ГмбХ», Ульм, Германия

*Организация, принимающая на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственная за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственных средств:*

ТОО «ратиофарм Казахстан», 050059 (А15Е2Р), г. Алматы, пр. Аль-Фараби 17/1, БЦ Нурлы-Тау, 5Б, 6 этаж. Телефон: (727)3251615;  
e-mail: [safety.kazakhstan@tevapharm.com](mailto:safety.kazakhstan@tevapharm.com); веб сайт: [www.teva.kz](http://www.teva.kz)