

## **Состав**

*действующее вещество:* 1 таблетка содержит 10 мг лизиноприла в виде лизиноприла дигидрата;

*вспомогательные вещества:* маннит (E 421), кальция гидрофосфат дигидрат, крахмал кукурузный, натрия кроскармеллоза, магния стеарат;

*Лизиноприл КРКА, таблетки по 10 мг:* краситель Pigment Blend 1: крахмал кукурузный, железа оксид красный (E172), железа оксид черный (E172), железа оксид желтый (E 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки по 10 мг - круглые двояковыпуклые таблетки светло-розового цвета с насечкой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы АПФ, простые.

Код АТХ С09А А03.

## **Фармакодинамика**

Лизиноприл КРКА - это ингибитор пептидилдипептидазы. Он подавляет АПФ (АПФ), который является катализатором превращения ангиотензина I в сосудосуживающее пептид, ангиотензин II. Подавление АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II, что приводит к уменьшению сосудосуживающей активности и уменьшению секреции альдостерона. Последнее снижение может привести к повышению концентрации калия в сыворотке крови.

Лизиноприл снижает артериальное давление, прежде всего, благодаря механизму подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Лизиноприл является антигипертензивным средством даже для пациентов с гипертензией с низким уровнем ренина. АПФ, известный также как киназа II - это фермент, снижающий брадикинин. Остается неопределенным, или важны повышенные уровни брадикинина, сильного сосудорасширяющего пептида, в терапевтических эффектах лизиноприла.

## **Фармакокинетика**

Лизиноприл - это перорально активный ингибитор АПФ, не содержит сульфгидрил.

### *Абсорбция*

После приема внутрь лизиноприл пиковые концентрации в сыворотке крови возникают примерно в течение 7 часов. У пациентов с острым инфарктом миокарда наблюдается тенденция к незначительной задержке во времени, что нужно для достижения пиковых концентраций в сыворотке крови. Опираясь на мочевой восстановления, средний объем абсорбции лизиноприла составляет примерно 25% из межличностных вариабельностью (6-60%) при всех дозах, вводимых (5-80 мг).

Биодоступность снижается примерно на 16% у пациентов с сердечной недостаточностью. На абсорбцию лизиноприла не влияет наличие пищи в желудочно-кишечном тракте.

### *Распределение*

Лизиноприл не связывается с другими белками сыворотки крови, кроме АПФ (АПФ), циркулирующей в крови. Исследования на крысах указывают на то, что лизиноприл плохо пересекает гематоэнцефалический барьер.

### *Выведение*

Лизиноприл не подвергается метаболизму, выводится полностью в неизмененном виде с мочой. При многократном дозировании лизиноприл имеет эффективный период полувыведения аккумуляции 12,6 часа. Клиренс лизиноприла у здоровых людей составляет примерно 50 мл/мин. Снижение концентраций в сыворотке крови имеет пролонгированную конечную фазу, не влияет на аккумуляцию препарата. Эта конечная фаза, возможно, представляет собой насыщенное связывания с АПФ и не является пропорциональной дозе.

### *Нарушение функции печени*

Нарушение функции печени у пациентов с циррозом привело к уменьшению абсорбции лизиноприла (примерно на 30%, как было определено по мочевым восстановлением), но через сниженный клиренс привело также к увеличению экспозиции (примерно на 50%) по сравнению со здоровыми добровольцами.

### *Нарушение функции почек*

Нарушение функции почек уменьшает выведение лизиноприла, что выводится почками, но такое уменьшение становится клинически важным, только когда скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин. При легком и умеренном нарушении функции почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) средняя AUC увеличилась только на 13%, тогда как увеличение средней AUC в 4,5 раза наблюдалось при тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина 5-30 мл/мин).

Лизиноприл можно вывести с помощью диализа. В течение 4 часов гемодиализа концентрации лизиноприла в плазме крови снижались в среднем на 60% с диализным клиренсом 40-55 мл/мин.

### *Сердечная недостаточность*

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют большую экспозицию лизиноприла по сравнению со здоровыми субъектами (увеличение AUC в среднем на 125%), но благодаря выведению лизиноприла с мочой имеют снижение абсорбции примерно на 16% по сравнению со здоровыми субъектами.

### *Дети*

У пациентов в возрасте от 6 до 16 лет, страдающих артериальной гипертензией и у которых скорость клубочковой фильтрации были выше 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при приеме дозы от 0,1 до 0,2 мг/кг постоянное значение концентрации лизиноприла в плазме крови, достигнутое в течение 6 часов, а также степень всасывания, который определялся по выведению с мочой, составляли примерно 28%. Эти значения были аналогичны значениям у взрослых пациентов.

Значение AUC и C<sub>max</sub> у детей совпадают со значениями, полученными у взрослых.

### *Пациенты пожилого возраста*

Пациенты пожилого возраста имеют высокие уровни лизиноприла в крови и высокие значения площади под кривой «концентрация в плазме крови - время» (увеличение примерно на 60%), чем молодые пациенты.

## **Показания**

- лечение артериальной гипертензии;
- сердечная недостаточность (симптоматическое лечение);
- острый инфаркт миокарда (кратковременное лечение (6 недель) гемодинамически стабильных пациентов не позднее чем через 24 часа после острого инфаркта миокарда);

- лечения заболеваний почек у пациентов с артериальной гипертензией, больных сахарным диабетом II типа и начальную нефропатией.

## **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к компонентам препарата или к любому другому ингибитору АПФ (АПФ);
- наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с предыдущим лечением ингибиторами АПФ, наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- гемодинамически значимый аортальный или митральный стеноз или гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией путей оттока;
- пациенты с нестабильной гемодинамикой после острого инфаркта миокарда, кардиогенный шок;
- стеноз почечной артерии (билатеральные или односторонний);
- первичный гиперальдостеронизм;
- период кормления грудью;
- беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»);
- одновременное применение лизиноприла с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам, больным сахарным диабетом и пациентам с поражением почек (скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);
- пациенты с уровнем креатинина в сыворотке крови  $\geq 220$  мкмоль/л;
- одновременное применение препарата и высокопроточных мембран с полиакрилнитрилнатию-2-метилосульффонату (например AN 69) при срочном диализе.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### *Диуретики*

Добавление диуретика при лечении пациента, принимает Лизиноприл КРКА, как правило, усиливает гипотензивное действие.

Пациенты, принимающие диуретики, особенно те, кто только начал прием, могут чувствовать чрезмерное снижение артериального давления после начала терапии Лизиноприлом КРКА. Вероятность появления симптоматической гипотензии в результате приема Лизиноприла КРКА можно уменьшить, если прекратить прием диуретика до начала терапии Лизиноприлом КРКА.

*Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки или солевые заменители, содержащие калий*

Факторы риска развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, сахарный диабет и одновременный прием калийсберегающих диуретиков (например спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий. Прием добавок с калием, калийсберегающих диуретиков или солей, содержащих калий, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может привести к значительному увеличению калия в сыворотке крови. Если Лизиноприл КРКА применять с диуретиками, которые вызывают потерю калия, гипокалиемия, стимулированная действием диуретика, может усилиться.

*Литий.* Сообщалось о обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и токсические реакции при одновременном применении лития и ингибиторов АПФ. Одновременное применение тиазидных диуретиков может повышать риск интоксикации литием и усиливать уже существующую интоксикацию. Применение лизиноприла вместе с литием не рекомендуется, но если такая комбинация действительно необходима, следует тщательно контролировать уровень лития в сыворотке крови.

*Нестероидные противовоспалительные препараты, включая ацетилсалициловую кислоту 3 г/сут*

Длительное применение НПВП может уменьшить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Кроме этого, нестероидные противовоспалительные препараты и ингибиторы АПФ дают аддитивный эффект на повышение уровня калия в сыворотке крови и могут привести к ухудшению функции почек. Такие эффекты, как правило, являются обратимыми. Редко может возникнуть острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с уже нарушенной функцией почек (пациенты пожилого возраста обезвоженные).

*Препараты золота.* Нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации, включая приливы, тошноту, головокружение, артериальная гипотензия, что может быть очень тяжелой) после инъекции препаратов золота (например, натрия ауротиомалата) отмечались чаще у пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ.

*Трициклические антидепрессанты/антипсихотические/анестетики.*

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

*Симпатомиметические препараты.* Симпатомиметические препараты могут уменьшить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

*Противодиабетические препараты.* Одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулин, гипогликемические препараты) могут усилить эффект снижения глюкозы крови с риском гипогликемии. Оказалось, что это явление с большей вероятностью имеет место в течение первых недель комбинированной терапии и среди пациентов с почечной недостаточностью.

*Тканевые активаторы плазминогена.* Одновременное применение вместе с тканевого активатора плазминогена может повысить риск ангионевротического отека.

*Ацетилсалициловая кислота, тромболитические препараты,  $\beta$ -блокаторы, нитраты.* Лизиноприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитическими препаратами,  $\beta$ -блокаторами и/или нитратами.

*Нитраты.* Одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами может в дальнейшем уменьшить артериальное давление.

*Аллопуринол, цитостатики, иммунодепрессанты, кортикостероиды, прокаинамид.* При одновременном применении с лизиноприлом могут привести лейкопении.

*Лекарственные средства, угнетающие функцию костного мозга.* При одновременном применении с лизиноприлом повышают риск возникновения нейтропении и/или агранулоцитоза.

*Эстрогены.* При одновременном назначении возможно уменьшение гипотензивного эффекта лизиноприла за счет задержки жидкости в организме.

#### *Антигипертензивные средства*

Одновременное применение этих препаратов может увеличить гипотензивное действие Лизиноприла КРКА. Одновременное применение нитроглицерина и других нитратов или других сосудорасширяющих средств может еще больше уменьшить артериальное давление.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II и алискиреном связана с более высокой частотой побочных реакций, таких как

артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение почечной функции (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с применением одного РААС-действующего агента.

Лизиноприл усиливает проявления алкогольной интоксикации. Наркотики, анестетики, алкогольные напитки, снотворные в сочетании с лизиноприлом вызывают усиление гипотензивного эффекта.

Лизиноприл следует с осторожностью назначать больным с острым инфарктом миокарда в течение 6-12 часов после введения стрептокиназы (риск развития артериальной гипотензии).

## **Особенности применения**

### *Симптоматическая гипотензия*

Симптоматическая гипотензия редко встречается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией, принимающих Лизиноприл КРКА, гипотензия вероятнее в случае потери объема жидкости вызвано терапией диуретиками, применением диеты с ограничением соли, проведением диализа, диареей или рвотой и при тяжелой ренин-зависимой гипертензии. Симптоматическая гипотензия наблюдалась у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью, с почечной недостаточностью или без нее. Она чаще имеет место у пациентов с более тяжелой степенью сердечной недостаточности, при применении высоких доз петлевых диуретиков, при гипонатриемии или функциональной почечной недостаточности. Для пациентов с повышенным риском симптоматической гипотензии начало терапии и коррекции доз следует тщательно контролировать. Это касается также пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной болезнью, в которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

При появлении гипотензии пациента следует перевести в горизонтальное положение и при необходимости внутривенно ввести физиологический раствор. Транзиторная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего применения препарата после нормализации артериального давления путем увеличения объема крови.

У некоторых пациентов с острой сердечной недостаточностью с нормальным или низким артериальным давлением может произойти дополнительное снижение артериального давления при применении Лизиноприла КРКА. Такой эффект предполагается и обычно не является причиной прекращения лечения. Если гипотензия становится систематической, снижение дозы или прекращения

лечения Лизиноприлом КРКА может стать необходимым.

### *Гипотензия при остром инфаркте миокарда*

Лечение Лизиноприлом КРКА не следует начинать у пациентов с острым инфарктом миокарда с повышенным риском дальнейшего ухудшения гемодинамики после приема сосудорасширяющего средства. Такими пациентами являются пациенты с систолическим артериальным давлением 100 мм рт. ст. и ниже или пациенты с кардиогенным шоком. В течение первых 3 дней после инфаркта дозу нужно уменьшить, если систолическое артериальное давление составляет 120 мм рт. ст. или ниже. Поддерживающую дозу следует уменьшить до 5 мг или временно до 2,5 мг, если систолическое артериальное давление составляет 100 мм рт. ст. или ниже. Если гипотензия продолжается (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст. в течение более 1 часа), то прием Лизиноприла КРКА следует прекратить.

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

Как и при приеме других ингибиторов АПФ, лизиноприл нужно принимать осторожно пациентам со стенозом митрального клапана или затруднением выброса из левого желудочка, такими как аортальный стеноз или гипертрофическая кардиомиопатия.

### *Нарушение функции почек*

При нарушении функции почек (клиренс креатинина <80 мл/мин) начальную дозу препарата следует подбирать в зависимости от клиренса креатинина, а затем в соответствии с ответной реакцией на лечение. Необходимо постоянно контролировать уровень калия в сыворотке крови и величину клиренса креатинина у таких пациентов.

У пациентов с сердечной недостаточностью гипотензия после начала терапии ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему нарушению функции почек. В такой ситуации может возникнуть острая почечная недостаточность, обычно обратная.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии при одной почке при лечении ингибиторами АПФ увеличивается уровень мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно обратный после прекращения терапии. Вероятность этого особенно велика у пациентов с почечной недостаточностью. Если также имеется реноваскулярная гипертензия, существует повышенный риск тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение должно начинаться под строгим



контролем с низких доз и при тщательном титровании доз. Поскольку лечение диуретиками является дополнительным фактором риска, их применение следует прекратить, функцию почек следует контролировать в течение первых недель терапии Лизиноприлом КРКА.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без очевидной уже существующей болезни почек развивается повышение уровня мочевины крови и уровня креатинина в сыворотке крови, обычно незначительное и временное, особенно когда Лизиноприл КРКА принимать параллельно с диуретиками. Это вероятнее может происходить у пациентов с уже существующим нарушением функции почек. Может потребоваться снижение дозы и/или отмены диуретиков и/или Лизиноприла КРКА.

При остром инфаркте миокарда лечение Лизиноприлом КРКА не следует начинать пациентам с нарушением функции почек, когда концентрация креатинина в сыворотке крови больше 177 мкмоль/л и/или протеинурия превышает 500 мг/24 ч. Если нарушение функции почек развивается во время лечения Лизиноприлом КРКА (концентрация креатинина в сыворотке превышает 265 мкмоль/л или двойная сравнению со значением до лечения), врач должен рассмотреть вопрос о прекращении приема Лизиноприла КРКА.

#### *Пациенты, находящиеся на гемодиализе*

Использование полиакрил-нитриловые мембран с высокой проницаемостью (например AN 69) при гемодиализе может вызывать анафилаксию у больных, принимающих ингибитор АПФ, поэтому необходимо или избегать их одновременного применения, или перевести больного на прием другого гипотензивного средства, или же использовать другой тип диализа мембраны.

#### *Гиперкалиемия*

При лечении ингибиторами АПФ, включая Лизиноприл КРКА, может повыситься уровень калия в сыворотке крови (гиперкалиемия). Риск гиперкалиемии повышается при наличии следующих факторов: почечная недостаточность, неконтролируемый сахарный диабет, одновременное применение калийсберегающих диуретиков, калиевых добавок или солевых заменителей, в которых содержится калий, сопутствующее применение препаратов, увеличивающих уровень калия в сыворотке крови (например гепарина). При необходимости проведения такого параллельного лечения следует регулярно определять уровень калия в сыворотке крови.

*Гиперчувствительность/ангионевротический отек.* Очень редко сообщалось про ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели

и/или гортани у пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, в том числе лизиноприлом. В период лечения ангионевротический отек может возникнуть в любое время. В таких случаях прием препарата необходимо немедленно прекратить, начать соответствующую терапию и установить наблюдение для обеспечения полного исчезновения симптомов. В случаях, когда отек локализовано в области языка, не приводит к нарушению дыхания, пациент может потребовать длительного наблюдения, поскольку терапии антигистаминными средствами и ГКС может оказаться недостаточно.

Зарегистрированы единичные 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, в частности, могут включать введение адреналина и/или обеспечения проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного и устойчивого исчезновения симптомов.

У пациентов, 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.

*Анафилактоидные реакции у пациентов, проходящих гемодиализ.* Сообщалось про анафилактоидные реакции у пациентов, проходивших гемодиализ с использованием высокопроточных мембран (например, AN 69) и одновременно лечились ингибиторами АПФ. Этим пациентам необходимо предложить изменить диализные мембраны на мембраны другого типа или применять антигипертензивный препарат другого класса.

*Анафилактоидные реакции, возникающие при афереза липопропротеидов низкой плотности (ЛПНП).* Поскольку при аферезе ЛПНП с сульфатом декстрана применения ингибиторов АПФ может привести к анафилактическим реакций, которые могут угрожать жизни, следует временно отменить ингибиторы АПФ перед каждым применением.

*Десенсибилизация.* У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, к яду перепончатокрылых), развиваются устойчивые анафилактоидные реакции. Этим реакций удалось избежать у таких 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 быстро прогрессирует до некроза и (иногда) к летальному исходу. Механизм этого синдрома не обнаружено. Пациентам, у которых во время приема лизиноприла развилась желтуха или наблюдались значительные повышения печеночных ферментов, следует прекратить прием препарата и предоставить соответствующую медицинскую помощь.

*Нейтропения/агранулоцитоз.* Сообщалось о случаях нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получавших ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения наблюдается редко. После прекращения приема ингибитора АПФ нейтропения и агранулоцитоз носят обратимый характер. Необходимо с чрезвычайной осторожностью назначать лизиноприл пациентам с коллагенозом сосудов, а также при получении пациентами иммунодепрессивной терапии, при лечении аллопуринолом или прокаинамидом, или при комбинации этих усложняющих факторов, особенно на фоне нарушения функции почек. При применении препарата таким пациентам рекомендуется проводить периодический контроль количества лейкоцитов в крови и предупредить пациентов о необходимости сообщать о любых признаках инфекции.

*Расовая принадлежность.* Ингибиторы АПФ могут вызвать более выраженный ангионевротический отек у пациентов с темным цветом кожи, чем у больных европеоидной расы. Также у данной группы больных гипотензивный эффект лизиноприла менее выраженным вследствие преобладания низких фракций ренина.

### *Кашель*

При применении ингибиторов АПФ сообщалось о кашле. Этот кашель является непродуктивным, стойким и исчезает после прекращения терапии. Кашель, вызванный ингибиторами АПФ, следует рассматривать как часть дифференциального диагноза кашля.

### *Хирургическое вмешательство/анестезия*

У пациентов после хирургических операций и в тех, которые получают гипотензивные средства во время анестезии, лизиноприл может блокировать формирование ангиотензина II вследствие компенсаторного высвобождения ренина. При возникновении гипотензии, что считается следствием этого механизма, можно применить лечение путем повышения объема циркулирующей крови.

## *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).*

Существуют доказательства того, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II и алискиреном увеличивает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II и алискиреном таким образом противопоказана.

Если применение двойной блокады считается абсолютно необходимым, это должно происходить только под наблюдением специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, электролитов и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

*Пациенты с сахарным диабетом.* У больных сахарным диабетом, принимающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин, необходимо осуществлять тщательный гликемический контроль во время первого месяца терапии ингибиторами АПФ.

*Литий.* В общем комбинация лития и лизиноприла не рекомендуется.

*Беременность.* Не следует начинать прием ингибиторов АПФ в период беременности. Пока продолжения терапии ингибиторами АПФ считается необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативную антигипертензивную терапию, включающую препараты, имеющие установленный профиль безопасности для применения в период беременности. Если беременность наступила, лечение ингибиторами АПФ должно быть немедленно прекращено и, если это возможно, следует начать альтернативную терапию (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Следует принимать во внимание, что во время приема лизиноприла способность управлять автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами может быть нарушена вследствие возможного головокружения и повышенной утомляемости.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

## *Беременность*

Препарат не следует применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения этим средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

## *Период кормления грудью*

Способность лизиноприла проникать в грудное молоко неизвестна. Применение препарата в период кормления грудью противопоказано из-за возможного проникновения в грудное молоко.

## **Способ применения и дозы**

Лизиноприл КРКА принимают перорально один раз в сутки примерно в одно и то же время. Прием пищи не влияет на абсорбцию Лизиноприла КРКА.

Дозировка должна быть индивидуальной в соответствии с заболеванием пациента и реакции артериального давления.

## *Артериальная гипертензия*

Лизиноприл можно применять в качестве монотерапии и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

## *Начальная доза*

Для больных с артериальной гипертензией рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг. Пациенты с очень активной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (в частности с реноваскулярной гипертензией, повышенным выведением соли из организма и/или сниженным объемом межклеточной жидкости, сердечной недостаточностью или тяжелой формой артериальной гипертензии) могут почувствовать чрезмерное снижение артериального давления после приема начальной дозы. Для таких пациентов рекомендуемая доза составляет 2,5-5 мг, начало лечения должно проходить под непосредственным наблюдением врача. Уменьшение начальной дозы рекомендуется также при наличии почечной недостаточности (см. Ниже таблицу 1).

## *Поддерживающая доза.*

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 20 мг однократно в сутки. Если назначение этой дозы не дает достаточного терапевтического эффекта в течение 2-4 недель, ее можно увеличить. Максимальная суточная доза

составляет 80 мг в сутки.

#### *Пациенты, принимающие диуретики препараты.*

Симптоматическая артериальная гипотензия может возникнуть после начала лечения лизиноприлом. Это вероятнее для пациентов, которые принимают диуретики при лечении лизиноприлом. Поэтому таким пациентам рекомендуется принимать препарат с осторожностью из-за вероятности повышенного выведения соли из организма и/или снижение объема межклеточной жидкости. Если есть такая возможность, необходимо прекратить лечение диуретиками за 2-3 дня до начала терапии лизиноприлом. Для больных с артериальной гипертензией, которые не могут прекратить лечение диуретиками, терапию лизиноприлом следует начинать с дозы 5 мг. Необходимо контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови. Последующие дозы лизиноприла необходимо подбирать в соответствии с реакцией артериального давления. В случае необходимости терапию диуретиками можно восстановить.

#### *Подбор дозы для больных с почечной недостаточностью.*

Дозировка для больных с почечной недостаточностью должна базироваться на КК, как показано ниже в таблице 1.

#### Подбор дозы для больных с почечной недостаточностью.

<i>Клиренс креатинину (мл/мин)</i>	<i>Начальная доза (мг/день)</i>
<10 мл/мин (включая пациентов на диализе)	2,5 мг*
10-30 мл/хв	2,5-5 мг
31-80 мл/хв	5-10 мг

\* - дозирование и/или частоту приема необходимо рассчитывать, исходя из показателей реакции артериального давления.

Дозу можно постепенно увеличивать, пока артериальное давление не нормализуется, или до достижения максимальной дозы 40 мг в сутки.

#### Применение детям с артериальной гипертензией в возрасте от 6 до 16 лет

Рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг в сутки у пациентов с массой тела от 20 до 50 кг и 5 мг у пациентов с массой тела  $\geq$  50 кг. Дозу индивидуально увеличивать до максимальной 20 мг для пациентов с массой тела от 20 до 50 кг и до 40 мг у пациентов с массой тела  $\geq$  50 кг. Дозировка выше 0,61 мг/кг (или

превышающие 40 мг) не изучались у детей.

Детям с нарушением функции почек следует назначать более низкую начальную дозу или увеличить интервал дозирования.

### Сердечная недостаточность

Пациентам с сердечной недостаточностью Лизиноприл КРКА можно применять в качестве дополнительной терапии к диуретиков и, если необходимо, к дигиталиса или бета-блокаторов. Прием Лизиноприла КРКА начинают с начальной дозы 2,5 мг 1 раз в сутки, которую следует принимать под наблюдением врача, чтобы определить начальный эффект на артериальное давление.

Дозировка препарата лизиноприл необходимо повышать:

- увеличивая дозу не более чем на 10 мг;
- интервалы между повышением дозы должны составлять не менее 2 недель;
- до самой дозы, которую переносит пациент, максимум до 35 мг 1 раз в сутки.

Подбор дозы должно базироваться на клинической реакции каждого отдельного пациента. Пациентам, имеющим высокий риск симптоматической гипотензии, например, пациентам с повышенным уровнем вывода соли из организма с или без гипонатриемии, пациентам с гиповолемией или пациентам, которые проходили интенсивную терапию диуретиками, следует улучшить свое состояние, если это возможно, до начала терапии лизиноприлом. Необходимо контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови.

### Острый инфаркт миокарда

Пациенты должны получать, по мере необходимости, стандартное рекомендовано лечение, такое как тромболитиков, аспирин и бета-блокаторы. Внутривенное или трансдермальное применение нитроглицерина может быть использовано вместе с Лизиноприлом КРКА.

*Начальная доза (первые 3 дня после перенесенного инфаркта).*

Лечение лизиноприлом можно начать в первые 24 часа после появления первых симптомов. Лечение не следует начинать, если показатель систолического артериального давления составляет менее 100 мм рт. ст. Начальная доза лизиноприла составляет 5 мг перорально, затем принимать 5 мг через 24 часа, 10 мг через 48 часов и 10 мг ежедневно. Пациентам с систолическим давлением,

не превышающим 120 мм рт. ст., перед началом или во время терапии в первые 3 дня после инфаркта миокарда лечение следует начинать с низкой дозы - 2,5 мг.

В случае почечной недостаточности (клиренс креатинина <80 мл/мин) начальная доза лизиноприла необходимо подбирать в соответствии с показателями клиренса креатинина пациента (см. Таб. 1).

#### *Поддерживающая доза.*

Рекомендуемая поддерживающая доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. В случае возникновения артериальной гипотензии (систолическое давление менее 100 мм рт. ст.) Поддерживающая суточная доза не должна превышать 5 мг в сутки, при необходимости указанную дозу можно уменьшить до 2,5 мг. Если после приема лизиноприла наблюдается пролонгированное артериальная гипотензия (систолическое давление остается меньше 90 мм рт. ст. в течение более 1 часа), необходимо отменить терапию препаратом. Рекомендуется терапия в течение 6 недель, затем необходимо провести повторную оценку состояния пациента. Пациентам с симптомами сердечной недостаточности необходимо и в дальнейшем продолжать лечение лизиноприлом.

#### *Диабетическая нефропатия.*

Для больных сахарным диабетом II типа, артериальной гипертензией и начальной стадией нефропатии доза лизиноприла составляет 10 мг 1 раз в сутки, которую при необходимости можно увеличить до 20 мг 1 раз в сутки для достижения устойчивого артериального давления ниже 90 мм рт. ст.

В случае почечной недостаточности (клиренс креатинина <80 мл/мин) начальная доза лизиноприла необходимо подбирать в соответствии с показателями клиренса креатинина пациента (см. Таб. 1).

#### *Пациенты пожилого возраста.*

В клинических испытаниях не было выявлено изменений в эффективности или безопасности препарата, связанных с возрастом. Однако при достижении возраста, ассоциируется со снижением функции почек, начальную дозу лизиноприла необходимо подбирать в соответствии с указаниями, приведенными в таблице 1. После этого дозу нужно подбирать в соответствии с реакцией и артериального давления.

#### *Пациенты с трансплантацией почек.*

Нет опыта применения препарата у пациентов с трансплантированной почкой. Лечение лизиноприлом в этом случае рекомендуется.



## **Дети**

Существуют ограниченные данные относительно эффективности и безопасности применения препарата у детей с артериальной гипертензией в возрасте от 6 лет, но нет опыта применения при других показаниях. Лизиноприл КРКА не рекомендуется применять детям с другими показаниями, чем артериальная гипертензия.

Лизиноприл КРКА не рекомендуется применять детям до 6 лет или детям с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

## **Передозировка**

Количество данных о передозировке препарата у людей ограничено.

*Симптомы*, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать артериальной гипотензии, сосудистую недостаточность, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, повышенное сердцебиение, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

*Лечение*: введение солевых растворов. В случаях возникновения артериальной гипотензии пациента необходимо положить в горизонтальное положение. Если есть возможность, можно применить введение ангиотензина II и/или введение катехоламинов. Если препарат применяли недавно, следует принять меры по выводу лизиноприла из организма (например, вызвать рвоту, промывание желудка, прием абсорбентов и сульфата натрия). Использование кардиостимулятора показано при устойчивой к терапии брадикардии. Необходимо часто проверять показатели жизненно важных органов, концентрацию электролитов и креатинина в сыворотке крови.

## **Побочные реакции**

Частота случаев побочного действия определяется так:

очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ); очень редко ( $\geq 1/10000$ ); неизвестно (не может быть оценено из-за отсутствия данных).

При применении препарата возможны следующие побочные эффекты.

*Со стороны лимфатической системы и системы крови*

Редко: снижение уровня гемоглобина и гематокрита.

Очень редко: угнетение костно-мозгового кроветворения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

*Со стороны метаболизма*

Очень редко: гипогликемия.

*Со стороны нервной системы*

Часто: головная боль, головокружение.

Нечасто: изменения настроения, парестезии, вертиго, нарушение вкусовых ощущений, нарушение сна, нарушение равновесия, дезориентация, галлюцинации.

Редко: спутанность сознания, нарушение обоняния.

Неизвестно: депрессия, обморок, синкопе.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы*

Часто: ортостатические нарушения (включая гипотензию).

Нечасто: инфаркт миокарда или инсульт (как следствие значительного снижения артериального давления у пациентов с высоким риском), ощущение усиленного сердцебиения, тахикардия, феномен Рейно.

*Со стороны дыхательной системы*

Часто: кашель, бронхит.

Нечасто: ринит, одышка.

Редко: ангионевротический отек.

Очень редко: бронхоспазм, синусит, аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония.

*Со стороны пищеварительного тракта и печени*

Часто: диарея, рвота.

Нечасто: тошнота, боль в животе, расстройство желудка.

Редко: сухость во рту, уменьшение аппетита, изменения вкуса.

Очень редко: панкреатит, интестинальный ангионевротический отек, запор, гепатит холестатический или гепатоцеллюлярный, желтуха, печеночная недостаточность.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки*

Нечасто: сыпь, зуд.

Редко: крапивница, алопеция, псориаз, реакции гиперчувствительности/ангионевротический отек лица, губ, языка, конечностей, голосовой щели и/или глотки.

Очень редко: усиление потоотделения, пузырчатка, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), синдром Стивенса-Джонсона, экссудативная мультиформная эритема, псевдолимфома кожи.

Неизвестно: кожные реакции, сопровождающиеся лихорадкой, миалгия, артралгия/артритом, васкулитом, эозинофилией, лейкоцитозом и/или положительным анализом на антинуклеарные антитела (АНА-титром), повышением СОЭ, высыпаниями, фоточувствительностью и другими дерматологическими проявлениями.

*Со стороны костно-мышечной системы*

Неизвестно: мышечные спазмы.

*Со стороны почечной системы*

Часто: дисфункция почек.

Редко: уремия, острая почечная недостаточность.

Очень редко: олигурия/анурия.

*Со стороны эндокринной системы*

Неизвестно: неадекватная секреция АДГ.

*Со стороны репродуктивной системы*

Нечасто: импотенция.

Редко: гинекомастия.

*Общие нарушения*

Нечасто: повышенная утомляемость, астения.

## *Результаты биохимических лабораторных показателей*

Нечасто: повышение концентрации мочевины, креатинина, ферментов печени и калия в сыворотке крови, гиперкалиемия.

Редко: повышение билирубина в сыворотке крови, гипонатриемия, протеинурия.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

КРКА, д.д., Ново место.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).