МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Литэн®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-000549- 060317
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛС-000549
Торговое наименование препарата: Литэн®
Международное непатентованное наименование (МНН): лизиноприл
Лекарственная форма: таблетки
Состав
Литэн® 5 мг
Активное вещество: лизиноприла дигидрат 5,444 мг, что соответствует 5,000 мг лизиноприла.
Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат дигидрат 61,780 мг, маннитол 20,600 мг, крахмал кукурузный 13,050 мг, крахмал прежелатинизированный 2,200 мг, магния стеарат 1,550 мг, тальк 1,000 мг, кремния диоксид коллоидный 0,500 мг.
Литэн® 10 мг
Активное вещество: лизиноприла дигидрат 10,888 мг, что соответствует 10,000 мг лизиноприла.
Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат дигидрат 121,600 мг, маннитол 41,200 мг, крахмал кукурузный 28,000 мг, крахмал прежелатинизированный 4,000 мг, магния стеарат 3,100 мг, тальк 2,000 мг, кремния диоксид коллоидный 1,000 мг, краситель железа оксид желтый Е172; C.I.77492 0,500 мг.
Литэн® 20 мг
Активное вещество: лизиноприла дигидрат 21,776 мг, что соответствует 20,000 мг лизиноприла.
Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат дигидрат 123,500 мг, маннитол 41,200 мг, крахмал кукурузный 28,000 мг, крахмал прежелатинизированный 4,500 мг, магния стеарат 3,100 мг, тальк 2,000 мг, кремния диоксид коллоидный 1,000 мг, краситель железа оксид желтый Е172; C.I.77492 0,136 мг, краситель железа оксид красный Е172; C.I.77491 0,045 мг.

Описание
Литэн® 5 мг
Круглые, белые таблетки с плоской поверхностью и риской посередине.
Литэн® 10 мг
Желтые, круглые таблетки с плоской поверхностью и риской посередине.
Литэн® 20 мг
Круглые, от светло-розового до розового цвета таблетки с плоской поверхностью и риской посередине.

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензинпревращающего фермента ингибитор (АПФ).
КОД АТХ: C09AA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лизиноприл является ингибитором фермента пептидил-дипептидазы. Ингибитор АПФ, катализирующего превращение ангиотензина I в вазоконстриктор ангиотензин II. Ангиотензин II также стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников. При подавлении АПФ снижается концентрация ангиотензина II, что приводит к снижению сосудосуживающего действия и уменьшению выделения альдостерона. Последнее может привести к увеличению концентрации калия в сыворотке крови.

Хотя эффект снижения артериального давления (АД) при применении лизиноприла объясняется воздействием на тканевую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, лизиноприл оказывает гипотензивное действие на пациентов с низкорениновой артериальной гипертонией. АПФ идентичен киназе II – ферменту, вызывающему деградацию брадикинина. Вклад брадинининa, обладающего сосудорасширяющим эффектом, в механизм терапевтического действия лизиноприла подлежит выяснению.

Лизиноприл не влияет на концентрацию глюкозы в крови у больных сахарным диабетом, не оказывает значительного действия на уровень гликолизированного гемоглобина (HbA1c).

Гипотензивное действие лизиноприла проявляется через 1 час, возрастает до максимального в течение 6-7 часов. Гипотензивный эффект продолжается до 24 часов после приема однократной дневной дозы.

Фармакокинетика

Всасывание

Максимальная концентрация лизироприла в сыворотке крови отмечается примерно через 7 часов после приема внутрь, хотя у пациентов с острым инфарктом миокарда наблюдалось некоторое увеличение времени достижения пика концентрации. Средняя величина абсорбции лизиноприла составляет 25%, межиндивидуальные колебания составляют 6 – 60% для изученного диапазона доз 5 - 80 мг. У пациентов с сердечной недостаточностью абсолютная биодоступность лизиноприла снижена примерно на 16%. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию лизиноприла.

Распределение

Лизиноприл почти не связывается с белками плазмы крови кроме как с циркулирующим ангиотензин-превращающим ферментом. При изучении на крысах показана низкая проницаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьер.

Выведение

Лизиноприл не подвергается метаболизму и выводится почками в неизмененном виде. При многократном дозировании Период полувыведения составляет 12,6 часов. Клиренс лизиноприла у здоровых субъектов составляет около 50 мл/мин. Падение концентрации лизиноприла в сыворотке крови демонстрирует пролонгированную терминальную фазу, которая не способствует кумуляции. Наблюдаемая терминальная фаза, вероятно, демонстрирует насыщаемое связывание с АПФ и не является дозопропорциональной.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Нарушение функции печени

Недостаточность функции печени у пациентов с циррозом приводит к снижению абсорбции лизиноприла (30%, определятся по выведению с мочой), но усиливающееся из-

за сниженного клиренса действие препарата (около 50%) сравнимо с действием у здоровых добровольцев.

Почечная недостаточность

При почечной недостаточности снижается выведение лизиноприла, который выводится почками, но это снижение становится клинически значимым только при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. При легкой или умеренной степени выраженности почечной недостаточности (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) среднее значение величины площади под кривой «концентрация-время» увеличивается только на 13%, когда как при острой почечной недостаточности (клиренс креатинина 5-30 мл/мин) наблюдается ее 4,5-кратное увеличение.

Лизиноприл может быть удален путем диализа. При гемодиализе в течение 4 часов концентрация лизиноприла в плазме крови снижается в среднем до 60% при диализном клиренсе 40 – 55 мл/мин.

Сердечная недостаточность

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью подвергаются большему воздействию лизиноприла по сравнению со здоровыми добровольцами (среднее увеличение значения величины площади под кривой «концентрация-время» составляет 125%), но у таких пациентов абсорбция лизиноприла снижена в сравнении со здоровыми добровольцами, биодоступность составляет 16%.

Пожилой возраст

У пациентов пожилого возраста выше концентрация препарата в плазме крови и площадь под кривой «концентрация-время» (примерно на 60%), чем у пациентов молодого возраста.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (монотерапия или в комбинации с другими гипотензивными средствами).

Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии для лечения пациентов, принимающих сердечные гликозиды и/или диуретики).

Раннее лечение острого инфаркта миокарда (в первые 24 часа, со стабильными показателями гемодинамики, для поддержания этих показателей и профилактики дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности).

Диабетическая нефропатия (снижение степени альбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при нормальном АД и пациентов с сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к лизиноприлу, другим ингибиторам АПФ или вспомогательным веществам препарата.

Ангионевротический отек в анамнезе, в том числе и от применения ингибиторов АПФ.

Наследственный идиопатический ангионевротический отек.

Беременность и период грудного вскармливания.

Одновременное применение с алискиреном и алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее, чем 60 мл/мин/1,73 $м^2$) (см. разделы Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

Возраст младше 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью:
Нарушение функции почек; двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; состояние после трансплантации почки; азотемия; гиперкалиемия; аортальный стеноз; митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; первичный гиперальдостеронизм; артериальная гипотензия; цереброваскулярные заболевания; ишемическая болезнь сердца; аутоиммунные заболевания соединительной ткани; угнетение костномозгового кроветворения; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови; гиповолемические состояния; применение у пациентов, находящихся на диете с ограничением поваренной соли; пожилой возраст (старше 65 лет); одновременное применение ингибиторов АПФ с алискиренсодержащими препаратами или антагонистами рецепторов ангиотензина II; сахарный диабет; применение у пациентов негроидной расы; проведение десенсибилизирующей терапии к яду перепончатокрылых; гемодиализ; аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрансульфата; острый инфаркт миокарда.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Беременность
Применение лизиноприла во время беременности, у женщин, планирующих беременность, а также у женщин репродуктивного возраста, не применяющих надежных методов контрацепции, противопоказано (см. разделы Противопоказания и Особые указания).
Эпидемиологические данные относительно риска тератогенного воздействия при применении ингибиторов АПФ в I триместре беременности не являются однозначными, тем не менее, нельзя исключить небольшое увеличение риска тератогенности. Если продолжение применения ингибиторов АПФ не признано жизненно важным, планирующие беременность пациентки должны быть переведены на лечение альтернативными антигипертензивными средствами с установленным профилем безопасности применения во время беременности.
При установлении факта беременности прием ингибиторов АПФ нужно немедленно прекратить и начать альтернативную терапию при необходимости.
Прием ингибиторов АПФ во II и III триместре беременности оказывает неблагоприятное воздействие на плод (нарушение функции почек, олигогидрамнион, замедление окостенения костей черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). Лизиноприл проникает через плаценту.
Если со II триместра беременности имело место внутриутробное воздействие ингибиторов АПФ, рекомендуется проведение ультразвукового исследования функции почек и костей черепа.
За новорожденными и грудными детьми, которые подверглись внутриутробному воздействию ингибиторов АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для выявления гипотензии (см. разделы Противопоказания и Особые указания).
Грудное вскармливание
Данные о применении лизиноприла в период грудного вскамливания отсутствуют. Применение лизиноприла не рекомендуется во время грудного вскармливания,

предпочтительно заменить его альтернативными антигипертензивными средствами с установленным профилем безопасности применения во время грудного вскармливания, особенно новорожденных и недоношенных младенцев.

Способ применения и дозы

Препарат Литэн® принимают внутрь 1 раз в сутки предпочтительно в одно и то же время. Препарат принимают независимо от времени приема пищи.

Артериальная гипертензия

Начальная доза препарата – 5 мг в сутки. При отсутствии терапевтического эффекта дозу повышают каждые 2-3 дня на 5 мг в сутки до средней терапевтической дозы 20-40 мг в сутки. Обычная поддерживающая доза – 20 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза – 40 мг. Терапевтический эффект развивается через 2-4 недели от начала лечения, что следует учитывать при увеличении дозы. При недостаточном терапевтическом эффекте возможно комбинирование препарата с другими гипотензивными средствами.

Если пациент предварительно получал лечение диуретиками, то их прием должен быть прекращен за 2-3 дня до начала применения препарата. Если это невозможно, то начальная доза препарата не должна превышать 5 мг в сутки (после приема первой дозы необходимо наблюдение врача в течение нескольких часов).

При реноваскулярной гипертензии или других состояниях с повышенной активностью РААС (гиповолемия, диета с ограничением потребления поваренной соли, декомпенсация сердечной деятельности или тяжелая артериальная гипотензия) начальная доза составляет 2,5-5 мг/сутки (необходим контроль АД, функции почек, содержания калия).

При стойкой артериальной гипертензии показана длительная поддерживающая терапия препаратом в дозе 10-15 мг в сутки.

Нарушение функции почек

Начальную дозу определяют в зависимости от клиренса креатинина (КК): КК 30-80 мл/мин – 5-10 мг в сутки, КК 10-29 мл/мин – 2,5-5 мг в сутки, КК менее 10 мл/мин – 2,5 мг в сутки. Поддерживающая доза определяется в зависимости от уровня АД под контролем функции почек, концентрации калия и натрия плазмы крови.

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза препарата 2,5 мг в сутки, дозу постепенно увеличивают (не более чем на 2,5 мг с интервалом 3-5 дней) до поддерживающей 5-20 мг. Максимальная суточная доза не должна превышать 20 мг.

Раннее лечение острого инфаркта миокарда

При стабильных показателях гемодинамики (систолическое АД не менее 100 мм рт ст) в первые сутки доза составляет 5 мг, затем 5 мг через сутки, 10 мг через двое суток и затем 10 мг в сутки в качестве поддерживающей дозы. У пациентов с острым инфарктом миокарда препарат следует применять в течение не менее 6 недель. В начале лечения или в течение первых 3 суток после инфаркта миокарда у пациентов с систолическим АД 120 мм рт ст и менее следует применять дозу препарата 2,5 мг. При систолическом АД 90 мм рт ст и менее препарат применять не рекомендуется.

Диабетическая нефропатия

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа препарат применяется в дозе 10 мг в сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 20 мг в сутки с целью достижения диастолического АД ниже 75 мм рт ст в положении «сидя». Пациентам с сахарным диабетом 2 типа препарат применяют в той же дозе с целью достижения диастолического АД ниже 90 мм рт ст в положении «сидя».

Пожилой возраст

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) рекомендуется начинать терапию с 2,5 мг лизиноприла в сутки.

Пациенты после трансплантации почек

Отсутствуют данные по применению лизиноприла у пациентов после недавно проведенной трансплантации почек. Применение лизиноприла у таких пациентов не рекомендуется.

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко - снижение гемоглобина, снижение гематокрита; очень редко - подавление деятельности костного мозга, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз (см. раздел Особые указания), гемолитическая анемия, лимфаденопатия, аутоиммунные болезни.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень редко – гипогликемия.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение, головная боль; нечасто - парестезия, вертиго, нарушения вкуса, нарушение сна; редко - спутанность сознания, обонятельные нарушения; частота неизвестна – обморок.

Нарушения психики: нечасто - лабильность настроения; частота неизвестна – симптомы депрессии.

Нарушения со стороны сердца: нечасто - инфаркт миокарда, возможно, на фоне избыточной гипотензии у пациентов группы высокого риска (см. раздел Особые указания), сердцебиение, тахикардия; редко - нарушение атрио-вентрикулярной проводимости, усугубление симптомов хронической сердечной недостаточности; частота не известна - боль в грудной клетке.

Нарушения со стороны сосудов: часто – ортостатические эффекты (включая гипотензию), выраженное снижение АД; нечасто - нарушение мозгового кровообращения, возможно, на фоне избыточной гипотензии у пациентов группы высокого риска (см. раздел Особые указания), синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель; нечасто – ринит; очень редко – бронхоспазм, синусит, аллергический альвеолит/ эозинофильная пневмония, одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, рвота; нечасто – тошнота, абдоминальная боль и расстройство пищеварения; редко - сухость слизистой оболочки полости рта; очень редко - панкреатит, интестинальная ангиоэдема, анорексия.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – гепатит гепатоцеллюлярный или холестатический, желтуха и нарушение функции печени (см. раздел Особые указания).
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь, кожный зуд; редко - крапивница, алопеция, псориаз, гиперчувствительность/ ангионевротический отек (проявлениями ангионевротического отека могут быть: отек лица, отек конечностей, отек губ, отек языка, отек голосовой щели и /или гортани) (см. раздел Особые указания); очень редко - потоотделение, пузырчатка, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, полиморфная эритема, доброкачественный лимфаденоз кожи.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - нарушение функции почек, редко – уремия, острая почечная недостаточность; очень редко - олигурия/анурия; частота не известна – протеинурия.
Нарушения со стороны эндокринной системы: редко - синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (SIADH).
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – импотенция; редко – гинекомастия.
Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – утомляемость, астения.
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: нечасто – нарастание содержания мочевины в крови, увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови, повышение активности «печеночных» ферментов, гиперкалиемия; редко – повышение концентрации сывороточного билирубина, гипонатриемия.

Имеются сообщения о симптомокомплексе, который может включать в себя одно или несколько следующих проявлений: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительный результат анализа на антинуклеарные антитела, повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, сыпь, фотосенсибилизация или другие дерматологические проявления.

Передозировка
Имеются ограниченные данные о передозировке лизиноприла. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать гипотонию, сосудистый шок, нарушения электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, сердцебиение, брадикардию, головокружение, беспокойство и кашель.
Для лечения передозировки рекомендуется внутривенное введение физиологического раствора. При возникновении гипотонии пациента нужно поместить в противошоковое положение. При возможности для лечения применяют адреномиметики внутривенно. При недавнем приеме внутрь принимают меры, направленные на элиминацию лизиноприла (например, рвота, промывание желудка, введение адсорбентов и сульфата натрия).
Лизиноприл может быть удален из системного кровообращения с помощью гемодиализа (см. раздел Особые указания).
Применение кардиостимулятора показано при устойчивой к терапии брадикардии.
Необходим частый контроль показателей жизненно важных функций, электролитов сыворотки и концентрации креатинина.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Антагонисты рецепторов ангиотензина II, алискирен

Клинические данные показывают, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при комбинированном применении ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена ассоциирована с повышенным риском развития побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность), по сравнению с монотерапией препаратом, действующим на РААС (см. раздел Противопоказания и Особые указания).

Диуретики

При одновременном применении с диуретиками антигипертензивный эффект лизиноприла усиливается. У пациентов, принимающих диуретики, и особенно у тех, которые только начали терапию диуретиками, может наблюдаться чрезмерное снижение кровяного давления при применении лизиноприла. Вероятность возникновения симптоматической гипотензии в таких случаях может быть минимизирована отменой применения диуретиков перед началом лечения лизиноприлом (см. раздел Особые указания и Способ применения и дозы).

Препараты калия, калийсберегающие диуретики и заменители соли, содержащие калий

Хотя при проведении клинических испытаний обычно отмечалось сохранение уровня сывороточного калия в нормальных пределах, возможно возникновение гиперкалиемии у некоторых пациентов. Факторами риска развития гиперкалиемии являются нарушение функции почек, сахарный диабет и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, триамтерена или амилорида), препаратов калия, заменителей соли, содержащих калий. Применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, содержащих калий заменителей соли может привести к значительному увеличению уровня сывороточного калия, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. При применении лизиноприла с калийвыводящими диуретиками гипокалиемия, вызванная назначением диуретиков, снижается.

Литий

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ наблюдалось обратимое увеличение концентрации лития в плазме крови и проявлений токсичности. Одновременный прием тиазидных диуретиков может привести к увеличению риска проявления токсичности лития и усилению эффекта токсичности лития, вызванного приемом ингибиторов АПФ. Не рекомендуется одновременное применение лизиноприла и препаратов лития. При необходимости применения такой комбинации показан тщательный контроль концентрации лития в плазме крови (см. раздел Особые указания).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе ацетилсалициловая кислота в дозе более 3 г/сутки.

При одновременном применении с НПВП (ацетилсалициловой кислотой в режиме противовоспалительной терапии, селективными ингибиторами ЦОГ-2 и неселективными НПВП) может снижаться антигипертензивное действие лизиноприла. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может привести к ухудшению функции почек и острой почечной недостаточности, к увеличению концентрации калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Эти эффекты обычно носят обратимый характер. Комбинация лизиноприла и НПВП должна применяться с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Необходимо, чтобы пациенты были

адекватно гидратированы. Необходимо контролировать почечную функцию в начале сочетанной терапии и периодически во время лечения.

Препараты золота

Сообщалось о более частом развитии нитритоидных реакций (симптомы вазодилатации, включающие гиперемию лица, тошноту, рвоту, головокружение и снижение АД, которые могут быть тяжелыми) у пациентов, получающих терапию ингибиторами АПФ одновременно с инъекционными препаратами золота (например, натрия ауротиомалат).

Антигипертензивные средства

При совместном приеме с другими антигипертензивными средствами (нитроглицерином и другими нитратами или другими вазодилататорами) антигипертензивный эффект лизиноприла может усиливаться.

Трициклические антидепрессанты / антипсихотические средства / анестетики

При одновременном применении ингибиторов АПФ с анестетиками, трициклическими антидепрессантами и антипсихотическими средствами возможно усиление антигипертензивного эффекта (см. раздел Особые указания).

Симпатомиметики

Симпатомиметики уменьшают антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Противодиабетические средства

По данным эпидемиологических исследований совместное применение ингибиторов АПФ с противодиабетическими средствами (инсулином, пероральными гипогликемическими средствами) может вызвать усиление эффекта снижения глюкозы крови с риском развития гипокликемии. Появление этого феномена наиболее вероятно в течение первых недель комбинированной терапии и у пациентов со сниженной функцией почек.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики, бета-блокаторы, нитраты

Возможно применение лизиноприла с ацетилсалициловой кислотой (в дозах, применяемых в кардиологии), тромболитиками, бета-блокаторами и/или нитратами.

Антациды, колестирамин

Абсорбция лизиноприла может снижаться при совместном применении с антацидами и колестирамином.

Этанол

Этанол снижает антигипертензивное действие лизиноприла.

Аллопуринол, цитостатики

Одновременное применение с аллопуринолом и цитостатиками может увеличивать риск возникновения лейкопении.

Особые указания

Симптоматическая артериальная гипотензия (артериальная гипотензия, цереброваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца)

Симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдается у больных неосложненной артериальной гипотензией. Чаще всего выраженное снижение АД возникает при снижении объема циркулирующей крови, вызванной терапией диуретиками, уменьшением поваренной соли в пище, диализом, диареей или рвотой, или у пациентов с тяжелой ренин-зависимой гипертензией (см. разделы Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и Побочное действие). Симптоматическая артериальная гипотензия наблюдается у пациентов с сердечной недостаточностью, ассоциированной с почечной недостаточностью или без нее. Она чаще выявляется у

больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, как следствие применения больших доз петлевых диуретиков, гипонатриемии или нарушенной функции почек.

У пациентов с повышенным риском симптоматической артериальной гипотензии необходимо начинать лечение и проводить подбор доз под строгим контролем. Такие меры необходимо применять и у пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной болезнью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения. При возникновении гипотензии пациента необходимо поместить в лежачее положение и, при необходимости, провести внутривенное введение физраствора. Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для дальнейшего применения лизиноприла, при котором обычно не возникает осложнений после того, как произошло повышение АД при увеличении объема крови. У пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или сниженным АД может наблюдаться дополнительное снижение АД при приеме лизиноприла. Этот эффект является ожидаемым и обычно не является причиной для прекращения лечения. При симптоматической гипотензии может потребоваться уменьшение дозы лизиноприла или прекращение лечения. У пациентов с сердечной недостаточностью и, особенно, систолическим давлением ниже 100 мм рт. ст., повышается риск избыточной гипотензии, что иногда может привести к возникновению олигурии, прогрессирующей азотемии, острой почечной недостаточности и летальному исходу. Необходим мониторинг состояния таких пациентов.

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда

Не следует начинать лечение лизиноприлом у пациентов с острым инфарктом миокарда, у которых имеется риск дальнейшего серьезного нарушения гемодинамики при применении сосудорасширяющих средств. Это относится к пациентам, у которых систолическое давление составляет 100 мм рт. ст. или ниже, или которые находятся в состоянии кардиогенного шока. В течение первых 3 суток после инфаркта необходимо понизить дозу лизиноприла, если систолическое давление составляет 120 мм рт. ст. или ниже. Поддерживающую дозу лизинопприла необходимо понизить до 5 мг или временно до 2,5 мг, если систолическое давление составляет 100 мм рт. ст. или ниже. При сохранении гипотензии (систолическое давление менее 90 мм рт. ст. в течение 1 часа) применение лизиноприла следует прекратить.

Аортальный стеноз и стеноз митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия

Лизиноприл, как и другие ингибиторы АПФ, следует применять с соторожностью у пациентов со стенозом митрального клапана и обструкцией на левожелудочковом оттоке, в том числе при стенозе аортального клапана и гипертрофической кардиомиопатии.

Почечная недостаточность

При почечной недостаточности (клиренс креатинина < 80 мл/мин) начальная доза лизиноприла должна быть определена в зависимости клиренса креатинина (см. раздел Способ применения и дозы) и ответа пациента на лечение. Для таких пациентов требуется рутинный контроль уровней калия и креатинина в сыворотке крови.

У пациентов с сердечной недостаточностью развитие гипотензии после начала терапии ингибиторами АПФ может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. Сообщалось о развитии острой почечной недостаточности, обычно обратимой, в таких случаях.

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или при стенозе артерии единственной почки, получавших терапию ингибиторами АПФ, наблюдалось увеличение

уровней мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови, которое обычно оказывалось обратимым после отмены препарата. Это явление наиболее вероятно у пациентов с нарушением функции почек. При наличии также вазоренальной гипертензии существует повышенный риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение лизиноприлом необходимо начинать с малых доз с тщательным подбором дозы и под строгим врачебным контролем. Поскольку лечение диуретиками является фактором, способствующим развитию указанных состояний, их применение следует прекратить, и функция почек должна контролироваться в течение первых недель терапии лизиноприлом.

У некоторых пациентов с гипертонической болезнью без выраженной предшествующей вазоренальной гипертензии наблюдалось увеличение уровней мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови обычно небольшое и преходящее, особенно при совместном применении лизиноприла и диуретиков. Это явление наиболее вероятно у пациентов с предшествующим нарушением функции почек. Снижение дозы и/или отмена диуретика и/или лизиноприла может потребоваться в таких случаях.

При остром инфаркте миокарда лечение лизиноприлом не следует начинать у пациентов с признаками ренальной дисфункции, определяемыми как увеличение концентрации креатинина в сыворотке выше 177 мкмоль/л и/или протеинурия свыше 500 мг/24 час. Если ренальная дисфункция развивается во время лечения лизиноприлом (концентрация креатинина в сыворотке превышает 265 мкмоль/л или удваивается по сравнению со значением перед началом лечения), врач должен рассмотреть вопрос об отмене препарата.

Состояние после трансплантации почки

Данные о применении лизиноприла после трансплантации почки отсутствуют, в связи с чем терапия препаратом Литэн® не рекомендуется.

Гиперчувствительность / ангионевротический отек

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или гортани редко отмечался у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая лизиноприл. В таких случаях лечение лизиноприлом следует немедленно отменить, назначить соответствующее лечение и установить контроль за пациентом до полной регрессии симптомов. В случаях, когда наблюдается только отек языка без расстройства дыхания, пациент может нуждаться в продолжительном наблюдении, поскольку лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточным.

Сообщалось об очень редких случаях летального ангионевротического отека, ассоциированного с отеком гортани или языка. У пациентов с отеком языка, надгортанника или гортани вероятно развитие обструкции дыхательных путей, особенно при хирургии дыхательных путей в анамнезе. В таких случаях показано применение экстренных мер, включая введение адреналина и обеспечение проходимости дыхательных путей. Пацитент должен находиться под строгим врачебным контролем до полного и стойкого исчезновения симптомов.

Частота возникновения ангионевротического отека, вызванного применением ингибиторов АПФ, выше у пациентов негроидной расы.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с применением ингибиторов АПФ, повышен риск развития ангионевротического отека при лечении ингибиторами АПФ (см. раздел Противопоказания).

Анафилактоидные реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе

Анафилактоидные реакции отмечались у пациентов, находившихся на гемодиализе с использованием высокопроточных диализных мембран (например, AN69), и одновременно получавших терапию ингибиторами АПФ. В таких случаях следует рассмотреть возможность применения другого типа мембраны для диализа или другого антигипертензивного средства.

Анафилактоидные реакции у пациентов, находящихся на аферезе липопротеинов низкой плотности (ЛНП-аферез)

Угрожающие жизни анафилактоидные реакции редко отмечались у получавших ингибиторы АПФ пациентов, находившихся на ЛНП-аферезе с применением сульфата декстрана. Временное прекращение лечения ингибиторами АПФ перед каждой процедурой афереза позволяет избегать развития анафилактоидных реакций.

Десенсибилизация

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, на яд перепончатокрылых), могут развиваться анафилактоидные реакции. Временное прекращение лечения ингибиторами АПФ позволяет избегать развития анафилактоидных реакций, но они могут возникнуть вновь при случайном приеме препарата.

Печеночная недостаточность

Очень редко при применении ингибиторов АПФ наблюдался синдром, который начинался с холестатической желтухи и прогрессировал до фульминантного некроза печени иногда с летальным исходом. Механизм развития данного синдрома неизвестен. При появлении желтухи или выраженного повышения активности «печеночных трансаминаз» на фоне применения лизиноприла препарат следует отменить и назначить необходимый контроль за состоянием пациента.

Нейтропения/агранулоцитоз (угнетение костомозгового кроветворения)

Сообщалось о возникновении нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной почечной функцией и при отсутствии других отягчающих факторов нейтропения возникает редко. Нейтропения и агранулоцитоз имеют обратимый характер после прекращения приема ингибиторов АПФ. С предельной осторожностью следует назначать лизиноприл пациентам с коллагенозом, получающим терапию иммуносуппрессорами, аллопуринолом или прокаинамидом или их комбинациями, особенно при нарушении функции почек в анамнезе. У таких пациентов сообщалось о развитии серьезных инфекций, которые в некоторых случаях не отвечали на интенсивную антибиотикотерапию. При назначении лизиноприла таким пациентам необходим периодический контроль уровня лейкоцитов в крови, и пациенты должны быть проинструктированы в отношении возможных симптомов инфекции, о которых необходимо срочно извещать врача.

Применение у представителей разных рас

Ингибиторы АПФ чаще вызывают развитие ангионевротического отека у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас.

Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл менее эффективно снижает кровяное давление у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас, вероятно, в связи с преобладанием низкого уровня ренина у пациентов с гипертонической болезнью в этой популяции.

Кашель

При применении ингибиторов АПФ отмечался кашель, характеризовавшийся как непродуктивный и упорный, который исчезал при прекращении лечения ингибиторами АПФ. При дифференциальной диагностике кашля следует учитывать кашель, вызываемый применением ингибиторов АПФ.

Хирургические вмешательства/анестезия

При обширных хирургических вмешательствах или при анестезии с применением лекарственных средств, вызывающих снижение АД, лизиноприл может блокировать образование ангиотензина II на фоне компенсаторного высвобождения ренина. При развитии гипотензии по этому механизму, состояние можно корректировать увеличением объема крови.

Гиперкалиемия

Повышение концентрации калия в сыворотке крови наблюдалось у некоторых пациентов, получавших лечение ингибиторами АПФ, в том числе лизиноприлом. Факторами риска развития гиперкалиемии являются нарушение функции почек, сахарный диабет и одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, заменителей соли, содержащих калий, а также применение других лекарственных препаратов, ассоциированных с повышением концентрации калия в сыворотке крови (например, гепарина). Если сочетанное применение упомянутых препаратов считается целесообразным, рекомендуется регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

Применение у пациентов с диабетом

У пациентов, получающих гипогликемические препараты для приема внутрь и инсулин, следует регулярно контролировать глюкозу крови в течение первого месяца терапии ингибиторами АПФ (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

Препараты лития

Не рекомендуется одновременное применение лизиноприла и препаратов лития (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

Беременность

Не следует назначать лечение ингибиторами АПФ во время беременности. Если продолжение применения ингибиторов АПФ не признано жизненно важным, планирующие беременность пациентки должны быть переведены на лечение альтернативными антигипертензивными средствами с установленным профилем безопасности применения во время беременности. При установлении факта беременности прием ингибиторов АПФ нужно немедленно прекратить и начать альтернативную терапию при необходимости (см. разделы Противопоказания и Применение при беременности и в период лактации).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Одновременное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена повышает риск развития гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Двойная блокада РААС при комбинированном применении ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена не рекомендуется (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

Если двойная блокада РААС считается абсолютно необходимой, то лечение должно проходить только под контролем специалистов и должно сопровождаться постоянным тщательным контролем функции почек, содержания электролитов и артериального

давления. Ингибиторы АПФ, АРА II не должны применяться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Первичный гиперальдостеронизм

Применение препарата Литэн® не рекомендовано у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом в связи с тем, что такие пациенты не отвечают на терапию антигипертензивными средствами, действие которых связано с подавлением ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами

При применении препарата необходимо учитывать, что при управлении транспортными средствами и работе с потенциально опасными механизмами возможно возникновение головокружения и сонливости, поэтому следует соблюдать осторожность.

Форма выпуска

Литэн® 5 мг.

По 10 или 20 таблеток в блистер из ПВХ/Al фольги. По 1, или 2, или 3, или 5, или 10 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке.

Литэн®10 мг и Литэн® 20 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/Al фольги. По 1, или 2, или 3, или 10 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

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

Срок годности

3 года.
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Производитель:

Босналек АО, 71000, Сараево, ул. Юкичева, 53, Босния и Герцеговина

Претензии потребителей направлять в адрес Представительства в РФ:

119435, Москва, Саввинская наб., д.11,
тел/факс 8(495) 771-76-32,
www.bosnalijek-rf.ru

Менеджер по регистрации
Представительство АО «Босналек» О.Н. Лукьянова