

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**Торговое название препарата:** ДИРОТОН® (DIROTON®)

НД РБ

3213 - 2017

**Международное непатентованное название (МНН):**  
лизиноприл (lisinopril)

**Форма выпуска:** таблетки

**Состав**

Каждая таблетка содержит:

**Таблетки 5 мг**

**Действующее вещество:**

5 мг лизиноприла (в виде 5,44 мг лизиноприла дигидрата) в каждой таблетке.

**Вспомогательные вещества:**

Магния стеарат, тальк, маннит, крахмал кукурузный, кальция гидрофосфат дигидрат.

**Таблетки 10 мг**

**Действующее вещество:**

10 мг лизиноприла (в виде 10,89 мг лизиноприла дигидрата) в каждой таблетке.

**Вспомогательные вещества:**

Магния стеарат, тальк, маннит, крахмал кукурузный, кальция гидрофосфат дигидрат.

**Таблетки 20 мг**

**Действующее вещество:**

20 мг лизиноприла (в виде 21,77 мг лизиноприла дигидрата) в каждой таблетке.

**Вспомогательные вещества:**

Магния стеарат, тальк, маннит, крахмал кукурузный, кальция гидрофосфат дигидрат.

**Описание**

**Таблетки 5 мг**

Белые или почти белые круглые, плоские таблетки с фаской, с гравировкой «5» на одной стороне и с риской – на другой.

**Таблетки 10 мг**

Белые или почти белые четырехугольные, слегка двояковыпуклые таблетки с гравировкой «10» на одной стороне и с риской – на другой

**Таблетки 20 мг**

Белые или почти белые пятиугольные, двояковыпуклые таблетки с гравировкой «20» на одной стороне и с риской – на другой.

**Фармакотерапевтическая группа:** Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы АПФ.

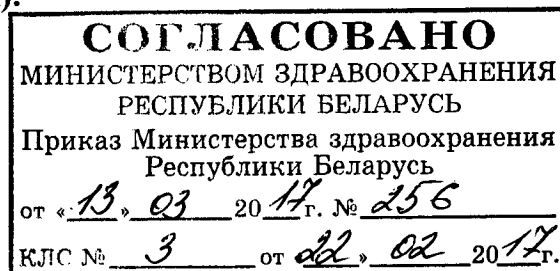
**Код АТХ:** C09AA03

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

**Механизм действия**

Лизиноприл представляет собой ингибитор фермента пептидилдипептидазы. Он



ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который катализирует превращение ангиотензина I в вазоконстрикторный пептид, ангиотензин II. Ангиотензин II также стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников. Ингибирование АПФ приводит к снижению концентраций ангиотензина II, в результате чего снижается вазопрессорная активность и уменьшается секреция альдостерона. Снижение последнего может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

#### Фармакодинамические эффекты

Поскольку считается, что в основе механизма, посредством которого лизиноприл снижает артериальное давление, лежит, прежде всего, угнетение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, лизиноприл снижает артериальное давление даже у пациентов с артериальной гипертензией с низким уровнем ренина. АПФ идентичен кининазе II – ферменту, который разрушает брадикинин. Играть ли роль повышенные концентрации брадикинина, мощного вазодилаторного пептида, в терапевтических эффектах лизиноприла, еще предстоит выяснить.

#### Клиническая эффективность и безопасность

Влияние лизиноприла на заболеваемость и смертность при сердечной недостаточности было изучено путем сравнения высокой дозы лизиноприла (32,5 мг или 35 мг один раз в день) с низкой дозой (2,5 мг или 5 мг один раз в день). В исследовании принимали участие 3164 пациента со средним периодом последующего наблюдения, равным 46 месяцам (для выживших пациентов). Высокая доза лизиноприла обеспечивала 12% снижение риска по комбинированной конечной точке: смертность от всех причин и госпитализация по всем причинам ( $p = 0,002$ ) и 8% снижение риска смерти от всех причин и госпитализации по поводу сердечно-сосудистого заболевания ( $p=0,036$ ) по сравнению с низкой дозой. Наблюдалось снижение риска смерти от всех причин (8%;  $p=0,128$ ) и смерти от сердечно-сосудистого заболевания (10%;  $p=0,073$ ). В ретроспективном анализе количество госпитализаций по причине сердечной недостаточности снизилось на 24% ( $p=0,002$ ) у пациентов, получавших высокие дозы лизиноприла, по сравнению с пациентами, получавшими низкие дозы.

Изменения симптомов у пациентов, получавших высокие и низкие дозы лизиноприла, были одинаковыми.

Результаты исследования показали, что общие профили нежелательных явлений у пациентов, получавших высокие или низкие дозы лизиноприла, являются схожими как по характеру, так и по количественным параметрам. Прогнозируемые нежелательные явления, возникавшие в результате ингибирования АПФ, такие как артериальная гипотензия или нарушение функции почек, хорошо поддавались коррекции и редко приводили к отмене лечения. Кашель реже встречался у пациентов, получавших высокие дозы лизиноприла, чем у пациентов, получавших низкие дозы.

В исследовании GISSI-3 использовался 2x2 факториальный дизайн для сравнения эффектов лизиноприла и глицерилтринитрата (нитроглицерина), которые применялись отдельно или в комбинации в течение 6 недель, относительно контрольной группы. В исследовании, в котором участвовали 19394 пациента, получавших лечение в течение 24 часов после острого инфаркта миокарда, лизиноприл обеспечивал статистически значимое снижение риска смерти, составлявшее 11%, по сравнению с контролем ( $2p=0,03$ ). Снижение риска при приеме нитроглицерина не являлось статистически значимым, однако комбинация лизиноприла и нитроглицерина приводила к статистически значимому снижению риска смерти, составлявшему 17%, по сравнению с контролем ( $2p=0,02$ ). В подгруппах пожилых людей (возраст  $>70$  лет) и женщин, заранее определенных как

3213 -2017

пациенты, подверженные высокому риску смерти, значительное преимущество наблюдалось в отношении комбинированной конечной точки: смертности и функции сердца. Комбинированная конечная точка для всех пациентов, а также подгрупп, подверженных высокому риску, через 6 месяцев также значительно улучшалась у пациентов, получавших лизиноприл или лизиноприл плюс нитроглицерин в течение 6 недель, что указывало на профилактическое действие лизиноприла. Как при применении любой вазодилатирующей терапии, при лечении лизиноприлом отмечалась повышенная частота развития артериальной гипотензии и нарушения функции почек, однако данные явления не сопровождалась пропорциональным увеличением смертности.

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании (N=335), в котором сравнивали лизиноприл с блокатором кальциевых каналов у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с начальной нефропатией с микроальбуминурией, прием 10-20 мг лизиноприла один раз в сутки в течение 12 месяцев, снижал систолическое/диастолическое артериальное давление на 13/10 мм рт. ст., а экскрецию альбумина с мочой на 40%. По сравнению с блокатором кальциевых каналов, который вызвал такое же снижение артериального давления, у пациентов, получавших лизиноприл, было выявлено значительно большее снижение экскреции альбумина с мочой, что свидетельствует о том, что АПФ-ингибирующее действие лизиноприла, в дополнение к антигипертензивному эффекту, также уменьшало микроальбуминурию прямым воздействием на ткани почек.

Лечение лизиноприлом не влияет на контроль гликемии, что подтверждается отсутствием значительного влияния на уровни гликозилированного гемоглобина (HbA1c).

В двух крупных рандомизированных, контролируемых исследованиях (ONTARGET [исследование, продолжающееся до достижения конечного результата, по изучению действия телмисартана в отдельности и совместно с рамиприлом] и VA NEPHRON-D [исследование диабетической нефропатии, проводимое Министерством по делам ветеранов]) изучалось совместное применение ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось у пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания, или сахарный диабет 2 типа с признаками повреждения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D проводилось у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Эти исследования не выявили существенного благоприятного воздействия на функции почек и/или сердечно-сосудистой системы и смертность, в то же время был отмечен повышенный риск гиперкалиемии, острого повреждения почек и/или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией.

С учетом аналогичных фармакодинамических характеристик эти результаты также актуальны для других ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

В связи с этим не рекомендуется совместное применение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией.

Кроме того, было проведено исследование ALTITUDE (изучение действия алискирена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, где в качестве конечных точек принимались изменения функции сердечно-сосудистой системы и почек), в котором проверялись преимущества добавления алискирена к стандартной терапии (ингибитор АПФ или антагонист рецепторов ангиотензина II) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническими заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или

заболеваниями обоих видов. Исследование было преждевременно завершено из-за повышенного риска нежелательных исходов. Летальный исход сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт гораздо чаще отмечались в группе терапии с добавлением алискирена, чем в группе плацебо, кроме того, нежелательные явления и серьезные нежелательные явления (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушение функции почек) чаще отмечались в группе алискирена, чем в группе плацебо.

#### Дети и подростки

В клиническом исследовании 115 детей с артериальной гипертензией в возрасте 6-16 лет пациенты с весом менее 50 кг получали 0,625 мг, 2,5 мг или 20 мг лизиноприла один раз в день, а пациенты с весом 50 кг и более получали 1,25 мг; 5 мг или 40 мг лизиноприла один раз в день. Через 2 недели лизиноприл, принимавшийся один раз в день, снижал артериальное давление в дозозависимой манере с устойчивой антигипертензивной эффективностью, которая проявлялась в дозах выше 1,25 мг.

Данный эффект был подтвержден в фазе отмены, когда диастолическое артериальное давление поднялось примерно на 9 мм рт. ст. больше у пациентов, которые были рандомизированы в группу плацебо, чем у пациентов, которые были рандомизированы в группы средних и высоких доз лизиноприла. Дозозависимый антигипертензивный эффект лизиноприла в нескольких демографических подгруппах был одинаковым: возраст, стадии Таннера, пол и раса.

#### *Фармакокинетика*

Лизиноприл – не содержащий сульфгидрильной группы ингибитор АПФ, активный при приеме внутрь.

#### Всасывание

После приема внутрь максимальные концентрации лизиноприла в сыворотке крови наблюдаются приблизительно через 7 часов, при этом отмечалась тенденция к незначительному увеличению времени достижения максимальных концентраций в сыворотке крови у пациентов с острым инфарктом миокарда. На основании данных о выведении с мочой средняя степень всасывания лизиноприла составляет приблизительно 25%, вариабельность у разных пациентов составляет от 6 до 60% в исследованном диапазоне доз (от 5 до 80 мг). У пациентов с сердечной недостаточностью абсолютная биодоступность лизиноприла снижается примерно до 16%. Всасывание лизиноприла не зависит от приема пищи.

#### Распределение

Лизиноприл не связывается с белками сыворотки крови, за исключением циркулирующего ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Исследования на крысах показали, что лизиноприл практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

#### Выведение

Лизиноприл не подвергается метаболизму и выводится с мочой в неизменном виде. При многократном применении лизиноприла эффективный период полувыведения составляет 12,6 часов. Клиренс лизиноприла у здоровых добровольцев составляет приблизительно 50 мл/мин. Снижение концентрации в сыворотке крови имеет пролонгированную терминальную фазу, что не способствует накоплению препарата в организме. Данная терминальная фаза, вероятно, представляет собой насыщаемое связывание с АПФ и непропорционально дозе.

### *Нарушение функции печени*

Нарушение функции печени у пациентов с циррозом печени привело к снижению всасывания лизиноприла (приблизительно на 30%, согласно данным по выведению с мочой), однако воздействие препарата увеличилось (приблизительно на 50%) по сравнению со здоровыми добровольцами из-за снижения клиренса.

### *Нарушение функции почек*

Нарушение функции почек снижает выведение лизиноприла, который выводится через почки, но это снижение становится клинически значимым только тогда, когда скорость клубочковой фильтрации составляет менее 30 мл/мин. При легкой и умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина от 30 до 80 мл/мин) среднее значение AUC увеличивается только на 13%, в то время как при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина от 5 до 30 мл/мин) наблюдается увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза. Лизиноприл может быть выведен из организма посредством гемодиализа. После 4 часов гемодиализа концентрация лизиноприла в плазме крови снизилась в среднем на 60%, а диализный клиренс составил от 40 до 55 мл/мин.

### *Сердечная недостаточность*

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют большую концентрацию лизиноприла в плазме крови по сравнению со здоровыми добровольцами (увеличение AUC в среднем на 125%), но, на основании данных о выведении с мочой, всасывание лизиноприла у них снижается примерно на 16% по сравнению со здоровыми добровольцами.

### *Дети и подростки*

Фармакокинетический профиль лизиноприла исследовали у 29 пациентов в возрасте от 6 до 16 лет, страдающих артериальной гипертензией, со скоростью клубочковой фильтрации более 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. После приема дозы от 0,1 до 0,2 мг/кг максимальная равновесная концентрация лизиноприла в плазме крови была достигнута в течение 6 часов, а степень всасывания, на основании данных о выведении с мочой, составляла приблизительно 28%. Эти значения аналогичны значениям, полученным ранее у взрослых.

Значения AUC и C<sub>max</sub> у детей в этом исследовании сопоставимы с теми, которые были получены для взрослых.

### *Пожилые пациенты*

У пациентов пожилого возраста наблюдаются более высокая концентрация лизиноприла в плазме крови и более высокие значения для площади под кривой «концентрация в плазме крови – время» (больше приблизительно на 60%) по сравнению с более молодыми участниками исследования.

## **Показания к применению**

### Артериальная гипертензия

Лечение артериальной гипертензии.

### Сердечная недостаточность

Лечение сердечной недостаточности.

### Острый инфаркт миокарда

Краткосрочное (6 недель) лечение пациентов со стабильной гемодинамикой в течение 24 часов после острого инфаркта миокарда.

### Диабетическая нефропатия

Лечение поражения почек у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа и начальной стадией нефропатии (см. раздел «Фармакодинамика»).

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любым другим компонентам препарата, перечисленным в разделе «Состав», или любым другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с предшествующим лечением другими ингибиторами АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- II и III триместры беременности (см. разделы «Меры предосторожности» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Одновременное применение препарата Диротон с содержащими алискирен препаратами противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакодинамика»).

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания****Беременность**

Применение ингибиторов АПФ не рекомендовано во время первого триместра беременности (см. раздел «Меры предосторожности»). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во время второго и третьего триместра беременности (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Эпидемиологические данные о риске тератогенности, связанном с приемом ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности, не являются убедительными, однако небольшое увеличение риска не может быть исключено. Если продолжение лечения ингибитором АПФ признано необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с известным профилем безопасности применения в период беременности. При подтверждении беременности следует немедленно прекратить лечение ингибитором АПФ и, при необходимости, начать альтернативное лечение.

Известно, что применение у женщин ингибиторов АПФ во время второго и третьего триместров беременности индуцирует фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если ингибитор АПФ применялся со второго триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое исследование функции почек и черепа. За новорожденными, матери которых принимали ингибиторы АПФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления артериальной гипотензии (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

**Грудное вскармливание**

В связи с отсутствием доступной информации применение лизиноприла во время грудного вскармливания не рекомендовано. Предпочтительно применение альтернативных препаратов с установленным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденных или недоношенных детей.

**Способ применения и дозы****Дозировка**

Дозу следует подбирать индивидуально в соответствии с артериальным давлением (см. раздел «Меры предосторожности»). Риска на таблетке предназначена для разделения таблетки с целью упрощения процесса проглатывания, но не для разделения на равные

дозы. По этой причине дозировка 2,5 мг не может быть обеспечена препаратом в дозировке 5 мг.

#### Артериальная гипертензия

Диротон можно применять в монотерапии или в сочетании с другими классами гипотензивных препаратов (см. разделы «Противопоказания», «Меры предосторожности», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Фармакодинамика»).

#### Начальная доза

У пациентов с артериальной гипертензией рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг. У пациентов с выраженной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (в частности, при реноваскулярной гипертензии, у пациентов, находящихся на диете с ограничением поваренной соли и/или гиповолемии, декомпенсации сердечной деятельности или тяжелой артериальной гипертензии) возможно более выраженное снижение артериального давления после начальной дозы. У таких пациентов рекомендуемая начальная доза составляет 2,5-5 мг, при этом начало терапии должно проводиться под строгим медицинским наблюдением. При почечной недостаточности рекомендовано применять более низкую начальную дозу (см. таблицу 1 ниже).

#### Поддерживающая доза

Эффективная поддерживающая доза составляет 20 мг 1 раз в сутки. Обычно, если желаемый терапевтический эффект не удастся достичь в течение 2-4 недель при применении определенной дозы, возможно дальнейшее повышение дозы. Максимальная используемая в долгосрочных контролируемых клинических исследованиях доза составляла 80 мг/сут.

#### Пациенты, получающие диуретики

После начала терапии препаратом Диротон возможно развитие симптоматической гипотензии. Риск развития симптоматической гипотензии выше у пациентов, получающих диуретики. По этой причине при лечении таких пациентов следует соблюдать осторожность в связи с риском потери электролитов/гиповолемии. По возможности, диуретики следует отменить за 2-3 дня до начала терапии препаратом Диротон. У пациентов с артериальной гипертензией, у которых нельзя провести отмену диуретиков, лечение препаратом Диротон следует начинать с дозы 5 мг. При этом показан контроль функции почек и содержания калия в сыворотке крови. В последующем дозу препарата Диротон можно скорректировать в зависимости от уровня артериального давления. При необходимости, возможно возобновление лечения диуретиками (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### Коррекция дозы при почечной недостаточности

Доза у пациентов с нарушением функции почек должна подбираться с учетом клиренса креатинина (КК) (см. таблицу 1).

*Таблица 1. Коррекция дозы при почечной недостаточности*

Клиренс креатинина (мл/мин)	Начальная доза (мг/сут)
Менее 10 мл/мин (включая пациентов, находящихся на диализе)	2,5 мг*
10-30 мл/мин	2,5-5 мг
31-80 мл/мин	5-10 мг

\* Дозу и/или частоту приема следует подбирать с учетом уровня артериального давления.

Дозу можно постепенно увеличивать до достижения желаемых значений артериального давления или максимально до 40 мг/сут.

#### *Применение у детей с артериальной гипертензией в возрасте 6-16 лет*

Рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг 1 раз в сутки у детей с массой тела 20-50 кг и 5 мг 1 раз в сутки у детей с массой тела более 50 кг. Дозу следует подбирать индивидуально до максимальной 20 мг/сут у детей с массой тела 20-50 кг и 40 мг у детей с массой тела более 50 кг. В исследования с участием детей не проводилось изучение доз выше 0,61 мг/кг (или превышающих 40 мг) (см. раздел «Фармакодинамика»).

У детей со сниженной функцией почек необходимо назначать меньшую начальную дозу или увеличивать интервалы между повышением дозы.

#### Сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью Диротон следует применять в качестве препарата дополнительной терапии к диуретикам и, при необходимости, препаратам наперстянки или бета-адреноблокаторам (см. разделы «Противопоказания», «Меры предосторожности», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Фармакодинамика»). Начальная доза может составлять 2,5 мг 1 раз в сутки, при этом лечение следует начинать под тщательным медицинским наблюдением для оценки эффекта на артериальное давление. При повышении дозы необходимо учитывать следующее:

- шаг повышения дозы не должен превышать 10 мг
- интервал между повышением дозы не должен быть менее 2 недель
- дозу необходимо повышать до максимально переносимой (35 мг 1 раз в сутки).

Коррекция дозы проводится индивидуально, в зависимости от клинического эффекта.

У пациентов с высоким риском симптоматической гипотензии, например, у пациентов с дефицитом электролитов и/или гипонатриемией, у пациентов с гиповолемией или у пациентов, получающих сильные диуретики, по возможности, нужно провести коррекцию таких факторов до назначения препарата Диротон. Показан контроль функции почек и содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Меры предосторожности»).

#### Острый инфаркт миокарда

Пациенты должны получать, по необходимости, стандартные рекомендованные препараты, такие как тромболитики, ацетилсалициловая кислота и бета-адреноблокаторы. Нитроглицерин внутривенно или трансдермально можно применять в сочетании с препаратом Диротон (см. разделы «Противопоказания», «Меры предосторожности», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Фармакодинамика»).

#### *Начальная доза (первые 3 дня после инфаркта миокарда)*

Лечение препаратом Диротон может быть начато в течение 24 часов после появления симптомов. Терапию не следует начинать при систолическом артериальном давлении менее 100 мм рт. ст. Первая доза препарата Диротон – 5 мг внутрь, затем 5 мг через 24 часа, 10 мг через 48 часов и затем 10 мг 1 раз в сутки. У пациентов с низким систолическим артериальным давлением (120 мм рт. ст. или ниже), если лечение начинается или продолжается в течение первых 3 дней после инфаркта миокарда, доза должна быть ниже – 2,5 мг внутрь (см. раздел «Меры предосторожности»).

При наличии почечной недостаточности (клиренс креатинина <80 мл/мин) начальная доза препарата Диротон должна подбираться в зависимости от КК (см. таблицу 1).

#### *Поддерживающая доза*

Поддерживающая доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. В случае развития гипотензии



3213 -2017

(систолическое артериальное давление менее или равно 100 мм рт. ст.) суточная поддерживающая доза может составлять 5 мг с временным снижением до 2,5 мг при необходимости. При развитии длительной артериальной гипотензии (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст. в течение более 1 часа) Диротон необходимо отменить.

Лечение следует продолжать в течение 6 недель и затем провести повторную оценку состояния пациента. Пациенты, у которых развились симптомы сердечной недостаточности, должны продолжать лечение препаратом Диротон (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### Диабетическая нефропатия

У пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и начальной стадией нефропатии доза составляет 10 мг 1 раз в сутки; доза может быть, при необходимости, увеличена до 20 мг 1 раз в сутки для достижения диастолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. при измерении в положении сидя.

При наличии почечной недостаточности (клиренс креатинина <80 мл/мин) начальная доза препарата Диротон должна подбираться в зависимости от КК (см. таблицу 1).

#### Применение у детей

Данные по эффективности и безопасности препарата у детей в возрасте более 6 лет с артериальной гипертензией ограничены, однако нет опыта применения при других показаниях (см. раздел «Фармакодинамика»). Лизиноприл следует применять у детей только для лечения артериальной гипертензии (и не рекомендовано при других показаниях).

Лизиноприл не следует применять у детей младше 6 лет или у детей с тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) (см. раздел «Фармакокинетика»).

#### Применение у пожилых пациентов

В клинических исследованиях не отмечено связанных с возрастом изменений эффективности или безопасности препарата. Если у пожилых пациентов снижена функция почек, то начальную дозу следует подбирать с учетом КК (таблица 1). В последующем дозу необходимо корректировать в зависимости от изменения артериального давления.

#### Применение у пациентов с трансплантацией почки

Отсутствует опыт применения препарата Диротон у пациентов с недавно перенесенной трансплантацией почки. По этой причине у таких пациентов применение препарата Диротон не рекомендовано.

#### Способ применения

Диротон принимают внутрь 1 раз в сутки. Как и при применении других препаратов, назначаемых 1 раз в сутки, лизиноприл следует принимать в одно и то же время каждый день. Всасывание препарата Диротон не зависит от приема пищи.

#### **Побочное действие**

Нижеперечисленные побочные реакции наблюдались при применении лизиноприла и других ингибиторов АПФ со следующей частотой:

Очень часто ( $\geq 1/10$ )

Часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

Нечасто (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )

Редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )

Очень редко (от  $< 1/10\ 000$ )

Частота неизвестна (не может быть определена на основании имеющихся данных)

Класс системы органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				угнетение функции костного мозга, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз (см. раздел «Меры предосторожности»), гемолитическая анемия, лимфаденопатия	
Нарушения со стороны иммунной системы				аутоиммунные нарушения	
Нарушения со стороны эндокринной системы			синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАГ)		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания				гипогликемия	
Нарушения психики		изменение настроения, нарушения сна, галлюцинации	спутанность сознания		депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение, головная боль	парестезия, вертиго, нарушения вкуса	паросмия (нарушение обоняния)		обморок
Нарушения со стороны сердца		чувство учащенного сердцебиения, тахикардия, инфаркт миокарда, вероятно, на фоне чрезмерного снижения артериального давления у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Меры предосторожности»)			

Класс системы органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	ортостатические эффекты (включая артериальную гипотензию)	острое нарушение мозгового кровообращения, вероятно, на фоне чрезмерного снижения артериального давления у пациентов из группы высокого риска (см. раздел «Меры предосторожности»), синдром Рейно			
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	кашель	ринит		бронхоспазм, синусит, аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония	
<i>Нарушения со стороны пищеварительной системы</i>	рвота, диарея	тошнота, боль в животе, нарушение пищеварения	сухость во рту	панкреатит, ангионевротический отек кишечника	
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				гепатит, гепатоцеллюлярная или холестатическая желтуха, печеночная недостаточность (см. раздел «Меры предосторожности»)	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей *</i>		сыпь, зуд	крапивница, выпадение волос, псориаз, гиперчувствительность/ ангионевротический отек: отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел «Меры предосторожности»)	потливость, пузырьчатка, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, доброкачественный лимфаденоз кожи	
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	нарушение функции почек		уремия, почечная недостаточность	олигурия/анурия	
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>		импотенция	гинекомастия		

Класс системы органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>		повышенная утомляемость, астения			
<i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований</i>		повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, гиперкалиемия, повышение активности «печеночных» ферментов, гиперкалиемия	снижение гематокрита, снижение гемоглобина, гипербилирубинемия, гипонатриемия		

\* Сообщалось о симптомокомплексе, который может включать один или несколько из следующих симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительная реакция на антинуклеарные антитела (АНА), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, кожная сыпь, фотосенсибилизация или другие изменения со стороны кожи.

### Дети

Данные по безопасности, полученные в клинических исследованиях, свидетельствуют о том, что лизиноприл, в целом, хорошо переносился у детей с артериальной гипертензией и что профиль безопасности в этой возрастной группе сравним с таковым у взрослых пациентов.

### **Передозировка**

Данные о передозировке у человека ограничены. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АПФ, могут включать в себя артериальную гипотензию, коллапс, нарушения электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, учащенное сердцебиение, брадикардию, головокружение, тревогу и кашель. При передозировке рекомендуется внутривенное введение физиологического раствора. В случае развития артериальной гипотензии следует уложить пациента в положение «лежа» на спине. При наличии соответствующей возможности можно также рассмотреть целесообразность инфузионного введения ангиотензина II и/или внутривенного введения катехоламинов.

В случае, если прием препарата произошел недавно, необходимо провести меры для выведения лизиноприла (например, вызвать рвоту, промыть желудок, ввести сорбенты и натрия сульфат). Лизиноприл можно удалить из системного кровотока путем проведения гемодиализа (см. раздел «Меры предосторожности»). При развитии брадикардии, устойчивой к медикаментозной терапии, показана постановка искусственного водителя ритма. Необходим постоянный контроль основных показателей жизнедеятельности, содержания электролитов и концентрации креатинина в сыворотке крови.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при совместном применении с ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II или алискиреном связана с повышенным риском таких нежелательных явлений, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), в сравнении с

использованием только одного препарата, блокирующего РААС (см. разделы «Противопоказания», «Меры предосторожности» и «Фармакодинамика»).

#### Гипотензивные препараты

При применении лизиноприла совместно с другими гипотензивными препаратами (например, нитроглицерин и другие нитраты или другие сосудорасширяющие средства) возможно резкое снижение артериального давления (аддитивный эффект).

Следует избегать одновременного применения лизиноприла и алискирен-содержащих препаратов (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

#### Диуретики

Одновременный прием диуретических средств с лизиноприлом, как правило, оказывает дополнительное гипотензивное действие.

При назначении лизиноприла пациентам, которые уже принимают диуретики или которым недавно назначены диуретики, возможно чрезмерное снижение артериального давления. Риск развития симптоматической гипотензии может быть снижен при прекращении приема диуретиков до начала лечения лизиноприлом (см. разделы «Меры предосторожности» и «Способ применения и дозы»).

#### Калийсодержащие пищевые добавки, калийсберегающие диуретики или калийсодержащие заменители соли

Несмотря на то, что в клинических исследованиях содержание калия в сыворотке крови обычно оставалось в пределах нормальных значений, у некоторых пациентов наблюдалась гиперкалиемия. Факторы риска развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, сахарный диабет и сопутствующее применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, триамтерена или амилорида), калийсодержащих пищевых добавок или калийсодержащих заменителей соли. Применение калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих пищевых добавок или калийсодержащих заменителей соли, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, может привести к значительному повышению содержания калия в сыворотке крови. Если лизиноприл назначают одновременно с калийсберегающим диуретиком, гипокалиемия, индуцированная приемом диуретика, может уменьшиться.

#### Препараты лития

При одновременном применении ингибиторов АПФ и препаратов лития сообщалось об обратимом повышении концентраций лития в сыворотке крови и появлении токсических эффектов. Одновременный прием тиазидных диуретиков может увеличивать риск развития литиевой токсичности и усиливать уже повышенную литиевую токсичность на фоне применения ингибиторов АПФ. Одновременное применение лизиноприла и препаратов лития не рекомендуется, но в случае доказанной необходимости применения данной комбинации следует тщательно контролировать содержание лития в сыворотке крови (см. раздел «Меры предосторожности»).

#### Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе $\geq 3$ г/сут

При одновременном применении ингибиторов АПФ и нестероидных противовоспалительных препаратов (например, ацетилсалициловая кислота в качестве противовоспалительного препарата, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП) возможно ослабление антигипертензивного эффекта. Одновременный прием ингибиторов АПФ и НПВП может повышать риск нарушения функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность, и повышать содержание калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с исходно сниженной функцией почек. Данные эффекты обычно

обратимы. Пациенты должны получать достаточный объем жидкости. Кроме того, следует рассмотреть необходимость контроля функции почек после назначения комбинированной терапии и проводить его периодически в дальнейшем.

#### Золото

Нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации, включая гиперемию, тошноту, головокружение и выраженную артериальную гипотензию) после введения инъекционного препарата, содержащего золото (например, натрия ауротиомалата), регистрировались чаще у пациентов, получающих лечение ингибиторами АПФ.

#### Трициклические антидепрессанты / антипсихотики / обезболивающие средства

Одновременное применение некоторых анестезирующих средств, трициклических антидепрессантов и антипсихотиков с ингибиторами АПФ может приводить к дальнейшему снижению артериального давления (см. раздел «Меры предосторожности»).

#### Симпатомиметики

Симпатомиметики могут уменьшать антигипертензивные эффекты ингибиторов АПФ.

#### Гипогликемические препараты

Эпидемиологические исследования показали, что одновременный прием ингибиторов АПФ и гипогликемических препаратов (инсулины, гипогликемические препараты для приема внутрь) может усиливать гипогликемический эффект с риском развития гипогликемии. Развитие данного явления наиболее вероятно в течение первых недель лечения комбинацией препаратов, а также у пациентов с почечной недостаточностью.

#### Ацетилсалициловая кислота, тромболитики, бета-адреноблокаторы, нитраты

Лизиноприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками, бета-адреноблокаторами и/или нитратами.

#### Активаторы тканевого плазминогена

Сопутствующее лечение с тканевыми активаторами плазминогена может увеличить риск ангионевротического отека.

### **Меры предосторожности**

#### Симптоматическая гипотензия

Симптоматическая гипотензия редко возникает у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией на фоне применения лизиноприла артериальная гипотензия с большей вероятностью возникнет на фоне гиповолемии, например, при применении диуретиков, ограничения поваренной соли в диете, при проведении диализа, диареи или рвоте или наличия выраженной ренин-зависимой гипертензии (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Побочное действие»). У пациентов с сердечной недостаточностью, независимо от наличия сопутствующей почечной недостаточности, наблюдалось развитие симптоматической гипотензии. Наиболее вероятно развитие симптоматической гипотензии у пациентов с более тяжелой сердечной недостаточностью, при которой используются более высокие дозы петлевых диуретиков, гипонатриемией или функциональной почечной недостаточностью. У пациентов с повышенным риском развития симптоматической гипотензии необходим тщательный контроль состояния при начале терапии или коррекции дозы. То же самое относится к пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярным заболеванием, у которых слишком сильное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

При возникновении артериальной гипотензии следует придать пациенту горизонтальное положение, при необходимости рекомендована внутривенная инфузия 0,9% раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия, как правило, не является противопоказанием для дальнейшего лечения; дальнейшее лечение обычно проходит без осложнений после восстановления артериального давления в результате коррекции гиповолемии.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным или сниженным артериальным давлением возможно дополнительное снижение системного артериального давления при применении лизиноприла. Данный эффект ожидаем и не является поводом для прекращения лечения. Если гипотензия приводит к клиническим проявлениям, то может быть показано снижение дозы или отмена лизиноприла.

#### Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда

В случае развития острого инфаркта миокарда, если лечение сосудорасширяющими препаратами может серьезно ухудшить состояние гемодинамики (например, если систолическое артериальное давление составляет 100 мм рт. ст. или ниже, или в случае кардиогенного шока), назначать лизиноприл противопоказано. В течение первых 3 дней после инфаркта миокарда необходимо снизить дозу, если систолическое артериальное давление составляет 120 мм рт. ст. или ниже. Поддерживающие дозы следует снизить до 5 мг или временно до 2,5 мг, если систолическое артериальное давление составляет 100 мм рт. ст. или ниже. При устойчивой артериальной гипотензии (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. в течение более 1 ч) следует отменить лизиноприл.

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

Как и при применении других ингибиторов АПФ, лизиноприл следует с осторожностью применять у пациентов со стенозом митрального клапана и обструкцией выходного тракта левого желудочка, например, при стенозе аортального клапана или гипертрофической кардиомиопатии.

#### Нарушение функции почек

При нарушении функции почек (КК <80 мл/мин) начальная доза лизиноприла должна подбираться в зависимости от КК (см. таблицу 1 в разделе «Способ применения и дозы»), а затем от клинического ответа пациента на терапию. Рутинный контроль содержания калия и концентрации креатинина в сыворотке крови являются частью стандартной медицинской практики лечения таких пациентов.

У пациентов с сердечной недостаточностью артериальная гипотензия после назначения ингибиторов АПФ может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. Сообщалось о развитии острой почечной недостаточности, обычно обратимой, в такой ситуации.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки, получавших ингибиторы АПФ, отмечено повышение мочевины крови и креатинина в сыворотке крови, обычно обратимое после отмены терапии. Такой эффект с большей вероятностью наблюдается у пациентов с почечной недостаточностью. При наличии сопутствующей реноваскулярной гипертензии повышается риск тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. У таких пациентов лечение следует начинать под тщательным медицинским наблюдением, используя низкие дозы, и осторожно титруя дозу. Так как диуретики могут усугублять данное состояние, в течение первых недель терапии лизиноприлом их следует отменить и контролировать функцию почек.

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией, у которых отсутствуют какие-либо сопутствующие сосудистые заболевания почек, отмечалось повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, обычно незначительное и кратковременное, особенно при одновременном применении лизиноприла и диуретика. Такой эффект с большей вероятностью наблюдается у пациентов с почечной недостаточностью. Может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика и/или лизиноприла.

Не следует начинать лечение лизиноприлом при остром инфаркте миокарда у пациентов с нарушением функции почек, определяемым как концентрация креатинина в сыворотке более 177 мкмоль/л и/или протеинурия превышает 500 мг/24 ч. В случае развившегося во время лечения нарушения функции почек (концентрация креатинина в сыворотке выше 265 мкмоль/л или вдвое выше по сравнению с первоначальным уровнем) врач должен рассмотреть возможность отмены лизиноприла.

#### Гиперчувствительность / ангионевротический отек (отек Квинке)

В редких случаях при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, включая лизиноприл, сообщалось о развитии ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. Отек может развиваться в любой момент лечения. В таком случае необходимо немедленно отменить лизиноприл, пациент должен получать соответствующее лечение и находиться под медицинским наблюдением в стационаре до полного разрешения симптоматики. Даже в случае появления отека только в области языка, без сопутствующего нарушения дыхательных функций, пациенту может потребоваться длительное наблюдение, так как лечения антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточно.

В очень редких случаях сообщалось о летальном исходе в связи с развитием ангионевротического отека гортани или языка. У пациентов с вовлечением языка, голосовой щели или гортани риск обструкции дыхательных путей выше, особенно при наличии хирургического вмешательства в области дыхательных путей. В таких случаях показана неотложная терапия, которая может включать введение адреналина и/или поддержание проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под строгим медицинским наблюдением до полного и устойчивого разрешения симптомов.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента чаще вызывают ангионевротический отек у пациентов, принадлежащих к негроидной расе, чем у пациентов других рас.

Пациенты, у которых ранее отмечался ангионевротический отек, не связанный с лечением ингибиторами АПФ, могут быть подвержены большему риску развития ангионевротического отека при приеме ингибитора АПФ (см. раздел «Противопоказания»).

#### Анафилактоидные реакции у пациентов, находящихся на гемодиализе

Сообщается об анафилактоидных реакциях у пациентов, находящихся на гемодиализе с использованием высокопроточных диализных мембран с высокой проницаемостью (например, AN69) и одновременно получающих ингибитор АПФ. У таких пациентов следует обратить внимание на использование другого вида диализной мембраны или гипотензивного препарата другого класса.

#### Анафилактоидные реакции во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

В редких случаях возможно развитие опасных для жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, во время афереза ЛПНП с применением декстрана сульфата. Подобные реакции удавалось избежать, если перед каждым



проведением афереза временно прекратить прием ингибитора АПФ.

ИД РБ

3213 -2017

### Десенсибилизация

При десенсибилизации (например, яд насекомых) у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, наблюдаются устойчивые анафилактикоидные реакции. У тех же пациентов удалось избежать появления таких реакций при временной приостановке терапии ингибиторами АПФ, однако они появились повторно при случайном приеме этих препаратов.

### Печеночная недостаточность

В очень редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивался синдром, который начинался с холестатической желтухи и прогрессировал до фульминантного некроза и (иногда) приводил к летальному исходу. Механизм развития данного синдрома не изучен. При появлении признаков желтухи или при значительном повышении активности «печеночных» ферментов следует прекратить лечение лизиноприлом и находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

### Нейтропения/агранулоцитоз

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, сообщалось о развитии нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек без других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. Нейтропения и агранулоцитоз исчезали после прекращения лечения ингибиторами АПФ. Лизиноприл следует применять с крайней осторожностью у пациентов с коллагенозом сосудов, а также у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, аллопуринол или прокаинамид или имеющих сочетание этих осложняющих факторов, особенно если также имеется нарушение функции почек. У некоторых таких пациентов развивались серьезные инфекции, которые в некоторых случаях не отвечали на интенсивную антибиотикотерапию. Если лизиноприл используется у таких пациентов, то рекомендован периодический контроль количества лейкоцитов; кроме того, пациентам следует объяснить необходимость сообщать о любых признаках инфекции.

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

Получены данные, что сопутствующее применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Двойная блокада РААС за счет комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена по этой причине не рекомендована (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакодинамика»).

Если двойная блокада абсолютно необходима, то такое лечение следует проводить под врачебным наблюдением при частом тщательном контроле функции почек, содержания электролитов и артериального давления. У пациентов с диабетической нефропатией не следует применять комбинированную терапию ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II.

### Раса

У пациентов негроидной расы ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента чаще вызывают ангионевротический отек, чем у пациентов другой расовой принадлежности. Как и в случае с другими ингибиторами АПФ, у пациентов негроидной расы лизиноприл может быть менее эффективен в отношении снижения артериального давления, чем у пациентов другой расовой принадлежности, что, вероятно, обусловлено более высокой частотой состояний с низким уровнем ренина у пациентов негроидной расы, страдающих артериальной гипертензией.



Кашель

Сообщается о возникновении кашля в период лечения ингибиторами АПФ. Кашель, как правило, сухой, устойчивый, и прекращался после отмены препарата. При дифференциальной диагностике кашля следует учитывать возможность кашля, индуцированного ингибиторами АПФ.

Хирургическое вмешательство/анестезия

У пациентов, которым проводится обширное оперативное вмешательство или во время общей анестезии препаратами, приводящими к артериальной гипотензии, лизиноприл может блокировать образование ангиотензина II после компенсаторного выброса ренина. Если развивается артериальная гипотензия, вероятно в результате приведенного выше механизма, можно провести коррекцию увеличением объема циркулирующей крови.

Гиперкалиемия

У некоторых пациентов, получавших ингибиторы АПФ, включая лизиноприл, наблюдалось повышение содержания калия в сыворотке крови. Риск развития гиперкалиемии выше у пациентов с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, при сопутствующем применении калийсберегающих диуретиков, пищевых добавок или заменителей соли, содержащих калий, и у пациентов, принимающих препараты, которые могут повышать содержание калия в сыворотке крови (например, гепарин). Если одновременный прием вышеуказанных препаратов является обязательным, рекомендован регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты с сахарным диабетом

У больных сахарным диабетом необходим более тщательный контроль концентрации глюкозы в первый месяц лечения ингибитором АПФ дополнительно к предшествующему лечению инсулином или гипогликемическими препаратами для приема внутрь (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Препараты лития

Как правило, не рекомендован одновременный прием препаратов лития и лизиноприла (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Беременность и грудное вскармливание

Не следует начинать лечение ингибиторами АПФ во время беременности. Если продолжение лечения ингибитором АПФ признано необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с известным профилем безопасности применения во время беременности. При подтверждении беременности следует немедленно прекратить лечение ингибиторами АПФ и, при необходимости, назначить альтернативное лечение (см. разделы «Противопоказания» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Применение лизиноприла в период грудного вскармливания не рекомендуется.

**Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами:**

При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать возможное развитие головокружения или усталости.



**Упаковка**

14 таблеток в блистере из твердой пленки ПВХ и алюминиевой фольги.

1, 2 или 4 блистера с приложенной инструкцией по применению помещаются в картонную коробку.

**Условия хранения**

Хранить при температуре от +15 °С до + 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

По рецепту

**Информация о производителе**

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

**Компания, представляющая интересы производителя и заявителя:**

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Телефон горячей линии (звонок бесплатный): 7-800-555-00777

Электронный адрес: [drugsafety@g-richter.ru](mailto:drugsafety@g-richter.ru)

