

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название препарата:

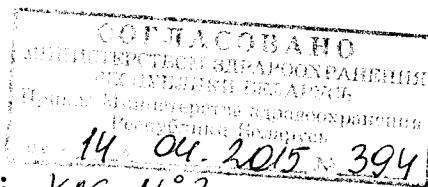
Диротон® таблетки 2,5 мг

Диротон® таблетки 5 мг

Диротон® таблетки 10 мг

Диротон® таблетки 20 мг

Международное непатентованное название (МНН): КЛС №3 от 31.03.2015
 лизиноприл / lisinopril



Лекарственная форма:

таблетки

Состав

Диротон таблетки 2,5 мг

Каждая таблетка содержит:

Действующие вещества: лизиноприл 2,5 мг (в виде лизиноприла дигидрата 2,72 мг)

Вспомогательные вещества: магния стеарат, тальк, маннит, крахмал кукурузный, кальция гидрофосфат дигидрат.

Диротон таблетки 5 мг

Каждая таблетка содержит:

Действующие вещества: лизиноприл 5 мг (в виде лизиноприла дигидрата 5,44 мг)

Вспомогательные вещества: магния стеарат, тальк, маннит, крахмал кукурузный, кальция гидрофосфат дигидрат.

Диротон таблетки 10 мг

Каждая таблетка содержит:

Действующие вещества: лизиноприл 10 мг (в виде лизиноприла дигидрата 10,89 мг)

Вспомогательные вещества: магния стеарат, тальк, маннит, крахмал кукурузный, кальция гидрофосфат дигидрат.

Диротон таблетки 20 мг

Каждая таблетка содержит:

Действующие вещества: лизиноприл 20 мг (в виде лизиноприла дигидрата 21,77 мг)

Вспомогательные вещества: магния стеарат, тальк, маннит, крахмал кукурузный, кальция гидрофосфат дигидрат.

Описание

Диротон таблетки 2,5 мг

Белые или почти белые круглые, плоские таблетки с фаской, с гравировкой «2.5» на одной стороне и с риской - на другой.

Диротон таблетки 5 мг

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

Диротон таблетки 10 мг

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

Диротон таблетки 20 мг

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

Риска предназначена только для облегчения разламывания таблетки, чтобы ее было легче проглотить, а не для деления дозы.

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор АПФ

Код АТХ: C09A A03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лизиноприл относится к группе ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ); он снижает уровень ангиотензина II и альдостерона в плазме, одновременно повышая концентрацию вазодилататора брадикинина. Снижает периферическую сопротивляемость сосудов и артериальное давление, минутный объём сердца может увеличиться при неизменной частоте сердечных сокращений. Лизиноприл способен улучшать кровообращение в почках.

У пациентов с гипергликемией способствует нормализации функции поврежденного гломерулярного эндотелия.

Гипотензивное действие лизиноприла проявляется, как правило, в течение 1 часа после приема и достигает пика через 6 часов. Длительность действия зависит от дозы и составляет 24 часа. Гипотензивный эффект при длительном применении препарата ее уменьшается. При резкой отмене препарата не наблюдается существенной нестабильности артериального давления (синдром отмены).

Несмотря на то, что его основной эффект опосредован ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, эффективность была подтверждена у пациентов, страдающих гипертензией с низким содержанием ренина в плазме.

В двойном слепом рандомизированном исследовании было исследовано воздействие низких (2,5-5,0 мг) по сравнению с высокими дозами (32,5-35 мг) лизиноприла на смертельный исход и заболеваемость (n=3164) пациентов, проходящих стандартное лечение сердечной недостаточности. В течение среднего срока наблюдения 46 месяцев лечение высокими дозами снизило совокупный риск общей смертности и госпитализации на 12% ($p=0,002$), а общую смертность и госпитализацию в результате сердечно-сосудистых заболеваний на 8% ($p=0,036$), по сравнению с лечением низкими дозами. По сравнению с последним, риск общей смертности снизился на 8% ($p=0,128$), тогда как смертность в результате сердечно-сосудистых заболеваний на 10% ($p=0,073$) в период лечения высокими дозами, которое снизило количество госпитализаций по причине сердечной недостаточности на 24% ($p=0,002$). Различия между двумя уровнями доз относительно улучшения симптомов не установлено.

Два вида лечения не обнаружили существенных отличий относительно побочных эффектов. Вероятные побочные эффекты ингибиторов АПФ (таких, как гипотензия и нарушение функции почек) в редких случаях ведет к прерыванию лечения. Кашель развивался во время лечения высокими дозами лизиноприла реже, чем при лечении низкими дозами.

В исследовании GISSI-3 (n=19,394) проводилось сравнение влияния лизиноприла на смертность по сравнению с нитроглицерином, принимаемых отдельно либо в сочетании на протяжении 6 недель в виде дополнения к стандартному лечению (тромболиз бета-блокадой и ацетилсалicyловой кислотой), начатого в течение 24 часов после острого инфаркта миокарда. Отдельно нитроглицерин не оказывал существенного влияния на риск летального исхода. Лизиноприл, напротив, снижал риск летального исхода на 11%

($2p=0,03$) при приеме отдельно и на 17% ($2p=0,02$) при приеме в сочетании с нитроглицерином. У пожилых пациентов (>70 лет) и женщин с высоким риском летального исхода, лизиноприл оказывал благоприятное воздействие на риск летального исхода и сердечную функцию (агрегированная конечная точка). Благоприятное воздействие монотерапии лизиноприлом и комбинированной терапии лизиноприлом в сочетании с нитроглицерином также было явно выражено в течение последующих 6 месяцев после 6-недельного курса лечения; это также говорит о профилактическом воздействии лечения. Как предполагалось в случае пациентов с острым инфарктом миокарда, лечение лизиноприлом повышает частоту развития гипотензии и нарушения функции почек; несмотря на это, данные явления не ассоциировались с пропорциональным увеличением смертности.

В двойном слепом рандомизированном исследовании ($n=335$) проводилось сравнение влияния лизиноприла и амлодипина на альбуминурию у пациентов, страдающих гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и ранней стадией нефропатии. После 12 месяцев лечения оба антигипертензивных средства снижали систолическое и диастолическое артериальное давление одинаково. Кроме того, лизиноприл на 40% уменьшал альбуминурию. Данный результат ясно свидетельствует о том, что лизиноприл оказывает воздействие на функцию почек независимо от антигипертензивного действия.

Детская популяция

В клиническом исследовании, охватывающем 115 педиатрических пациентов, страдающих гипертензией, в возрасте 6-16 лет, пациенты с массой тела менее 50 кг принимали 0,625 мг, 2,5 мг или 20 мг лизиноприл один раз в день, а пациенты с массой тела 50 кг и более принимали 1,25 мг, 5 мг или 40 мг лизиноприла один раз в день. Через 2 недели при приеме один раз в сутки лизиноприл снижал артериальное давление в зависимости от дозы с той же устойчивой эффективностью, что и при дозах более 1,25 мг.

Данный эффект был подтвержден на этапе отмены препарата, когда диастолическое давление увеличилось приблизительно на 9 мм рт. ст. у пациентов на плацебо по сравнению с пациентами, которые были в группе лечения средними и высокими дозами лизиноприла. Зависимое от дозировки гипотензивное воздействие лизиноприла сохранялось в нескольких демографических подгруппах: возраст, стадии Таннера, пол и раса.

Фармакокинетика

Всасывание

При пероральном приеме лизиноприла пик концентрации в сыворотке достигается приблизительно через 7 часов. Судя по количеству, выделяющемуся с мочой, средняя скорость всасывания лизиноприла составляет приблизительно 25% при приеме дозы 5-80-мг. Вариабельность показателей между пациентами может составлять от 6 до 60 процентов. Абсолютная биодоступность лизиноприла уменьшается приблизительно до 16% у пациентов с NYHA класса II-IV сердечной недостаточности. Прием пищи не влияет на всасывание лизиноприла.

Распределение

Кроме связывания с АПФ, лизиноприл не связывается с другими белками сыворотки крови. Как показывают исследования на крысах, лизиноприл в небольшой степени проникает через гематоэнцефалический барьер.

Выведение

Лизиноприл не подвергается метаболизму и выводится исключительно через почки в неизменном виде. После увеличения дозы эффективный период полураспада составляет 12,6 часов. Клиренс лизиноприла составляет приблизительно 50 мл/мин у здоровых испытуемых. После выведения значительного количества свободного активного вещества следует более медленное выведение фракции, связанной с АПФ.

Нарушение функции печени

У пациентов, страдающих циррозом печени, всасывание лизиноприла замедляется в зависимости от нарушения функции печени приблизительно на 30% (как определено при выделении с мочой). С другой стороны, его выведение уменьшается и ведет к увеличению эффективности лизиноприла на 50 %.

Нарушение функции почек

Нарушение функции почек уменьшает выведение лизиноприла, который выводится через почки. Данное уменьшение имеет клиническое значение только в том случае, если уровень гломерулярной фильтрации составляет менее 30 мл/мин. Если клиренс креатинина составляет 30-80 мл/мин, средняя площадь под кривой увеличивается только на 13%. Если клиренс креатинина составляет от 5 до 30 мл/мин, несмотря на это, средняя площадь под кривой увеличивается в 4,5 раз по сравнению с нормой. Лизиноприл может быть удален с помощью диализа.

Сердечная недостаточность

При наличии сердечной недостаточности действие лизиноприла увеличивается по сравнению со здоровыми пациентами (AUC увеличивается приблизительно на 25%). С другой стороны, абсолютная биодоступность лизиноприла снижается приблизительно до 16% у пациентов с сердечной недостаточностью.

Детская популяция

Фармакокинетический профиль лизиноприла был исследован на 29 пациентах детского возраста, страдающих гипертензией, в возрасте от 6 до 16 лет, имеющих скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73м². При приеме дозы от 0,1 до 0,2 мг/кг, установившееся значение концентрации лизиноприла в плазме, достигнутое в течение 6 часов, а также степень всасывания, основанная на выведении с мочой, составляла приблизительно 28%. Значения отличались от значений, полученных у взрослых пациентов. Значения AUC и C_{макс} у детей в данном исследовании совпадают со значениями, полученными у взрослых.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов уровень лизиноприла как правило выше по причине нарушения функции почек; AUC приблизительно на 60 % выше, чем у более молодых пациентов.

Показания к применению

Гипертензия: в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

Сердечная недостаточность (в качестве дополнения к терапии наперстянкой пурпурной и/или мочегонными средствами).

Острый инфаркт миокарда: при условии стабильной гемодинамики, для лечения в течение первых 24 часов для предотвращения последующего нарушения функций левого желудочка и развития сердечной недостаточности, а также для повышения выживаемости. Кроме того, пациенты должны получать необходимое стандартное лечение, например тромболитические средства, ацетилсалациловую кислоту и бета-блокаторы.

Диабетическая нефропатия: лизиноприл уменьшает альбуминурию при сахарном диабете 2 типа, осложненном гипертензией и начальной нефропатией.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему или вспомогательным веществам.
- Ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предшествующим лечением другими ингибиторами АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Второй или третий триместр беременности (см. разделы Меры предосторожности при применении и Применение при беременности и в период грудного вскармливания).
- Одновременное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с Алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или умеренной / тяжелой почечной недостаточностью ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$) противопоказано.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Не рекомендуется принимать ингибиторы АПФ в течение первого триместра беременности (см. раздел Меры предосторожности при применении). Прием ингибиторов АПФ противопоказан в течении второго и третьего триместра беременности (см. разделы Противопоказания и Меры предосторожности при применении).

Эпидемиологические данные с учетом риска тератогенного действия ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не завершены; тем не менее, незначительное повышение риска не исключено. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ не рассматривается в качестве основной, пациенткам, планирующим беременность, следует заменить его на альтернативную гипотензивную терапию, которая безопасна для использования во время беременности. При установлении беременности следует незамедлительно прекратить лечение ингибиторами АФП и, при необходимости, начать альтернативное лечение.

Лечение ингибиторами АФП в течение второго и третьего триместра оказывает токсичное воздействие на плод человека (почечная недостаточность, олигогидрамниоз, гипоплазия костей черепа) и новорожденных (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3). Если воздействие ингибиторов АПФ наблюдается во втором триместре беременности, рекомендовано провести ультразвуковое исследование функции почек и черепа.

Необходимо провести тщательное обследование на наличие гипотензии у грудных детей, матери которых принимают ингибиторы АФП (см. разделы Противопоказания и Меры предосторожности при применении).

Лактация

Так как информация о приеме лизиноприла в течение периода лактации отсутствует, не рекомендуется принимать лизиноприл, предпочтительно назначение альтернативного лечения с лучшим профилем безопасности во время периода лактации, в частности, новорожденных и недоношенных детей.

Способ применения и дозы

По всем показаниям таблетки необходимо принимать один раз в сутки, всегда в одно и то же время суток. Поскольку прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию, препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Эссенциальная гипертензия

Рекомендованная начальная доза для пациентов, не принимающих другие гипотензивные средства, 10 мг в сутки. Обычная поддерживающая доза составляет 20 мг; она может быть увеличена не более, чем до 40 мг сутки, в зависимости от реакции артериального давления.

Если данной дозы не достаточно, лечение Диротоном может быть дополнено другими гипотензивными средствами. Для достижения полного гипотензивного эффекта необходимо от 2 до 4 недель терапии – эффект достигается при накоплении дозы.

Для пациентов, проходивших ранее лечение мочегонными средствами, прием мочегонных средств необходимо прервать за 2-3 дня до начала лечения лизиноприлом. Если это не возможно, начальная доза лизиноприла не должна превышать 5 мг/сутки. В этом случае рекомендовано наблюдение врача в течение нескольких часов после приема начальной дозы (пик-эффект лизиноприла достигается приблизительно через 6 часов), так как может развиться симптоматическая гипотензия (см. раздел Меры предосторожности при применении).

При реноваскулярной гипертензии или других нарушениях, связанных с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, рекомендованная начальная доза составляет 2,5-5 мг/сутки, сопровождаемая строгим контролем (артериального давления, функции почек, уровня калия в сыворотке). Поддерживающая доза должна титроваться – без прерывания строгого контроля – в соответствии с наблюдаемой реакцией артериального давления.

Почекная недостаточность

Так как лизиноприл выводится через почки, начальная доза должна определяться с учетом клиренса креатинина. В дальнейшем поддерживающая доза должна титроваться в соответствии с реакцией артериального давления, сопровождаемая достаточно частой проверкой функции почек, а также уровня калия и натрия в сыворотке.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Начальная доза (мг /сутки)
<10	2,5 [#]
(включая пациентов на диализе)*	
10-30	2,5-5
31-80	5-10

* прием лизиноприла может быть прекращен на время проведения диализа.

[#] Доза и частота приема лекарственного препарата определяется по параметрам снижения артериального давления.

Максимальная доза лизиноприла составляет 40 мг/сутки.

Применение при гипертензии у педиатрических пациентов 6-16 лет

Рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг один раз в сутки для пациентов с массой тела от 20 до <50 кг, и 5 мг один раз в сутки для пациентов с массой тела ≥50 кг. Дозировка определяется индивидуально, достигая максимума 20 мг/сутки для пациентов с массой тела 20- <50 кг, и 40 мг для пациентов с массой тела ≥50 кг. Дозировка более 0,61 мг /кг (или более 40 мг) не была испытана на педиатрических пациентах (см. раздел Фармакодинамика).

Для детей с нарушением функции почек необходимо рассмотреть минимальную начальную дозу или увеличение интервала между приемом препарата.

Сердечная недостаточность

Лизиноприл можно назначать одновременно с мочегонными средствами и/или наперстянкой пурпурной. По возможности, дозу мочегонного средства необходимо снизить до начала приема лизиноприла. Начальная доза составляет 2,5 мг; она может быть постепенно увеличена до обычной поддерживающей дозы 5-20 мг/сутки.

Рекомендованный коэффициент увеличения дозы через 2 недели составляет не более 10 мг.

Максимальная суточная доза лизиноприла составляет 35 мг/сутки.

До начала и во время курса лечения необходим регулярный контроль артериального давления, функции почек, уровня калия и натрия в сыворотке, так как может развиться гипотензия, сопровождаемая почечной дисфункцией (см. раздел Меры предосторожности при применении).

Диабетическая нефропатия

При сахарном диабете 2 типа, осложненного гипертензией и начальной стадией нефропатии, суточная доза составляет 10 мг Диротона один раз в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 20 мг/сутки, для того, чтобы снизить диастолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст.

Острый инфаркт миокарда

Если лечение лизиноприлом начато в первые 24 часа после инфаркта, начальная доза составляет 5 мг, затем назначается 5 мг спустя 24 часа, 10 мг спустя 48 часов; в дальнейшем, 10 мг в сутки для поддержания.

Лечение лизиноприлом должно продолжаться в течение шести недель. Кроме того, пациент не должен прерывать стандартное лечение, включающее, при необходимости, прием тромболитических средств, ацетилсалициловой кислоты и бета-блокаторов.

При низком систолическом давлении (≤ 120 мм рт. ст.) назначается минимальная начальная доза 2,5 мг/сутки. В случае развития гипотензии (системическое давление ≤ 100 мм рт. ст), рекомендовано снизить поддерживающую дозу до 5 мг /сутки, при необходимости с промежуточным сокращением до 2,5 мг/сутки.

При устойчивой гипотензии (системическое давление < 90 мм рт. ст в течение более одного часа), прием препарата следует приостановить.

При развитии сердечной недостаточности, необходимо придерживаться инструкции по дозировке, размещенной в соответствующем разделе.

Применение в педиатрии

Данные по эффективности и безопасности применения препарата у детей с гипертензией младше 6 лет ограничены, по другим показаниям исследования не проводились (см. раздел Фармакодинамика). Лизиноприл не рекомендован к применению у детей по другим показаниям, кроме гипертензии.

Лизиноприл не рекомендован к применению у детей младше 6 лет и детей с серьезными нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/ $1,73m^2$) (см. раздел 5.2).

Применение у пожилых пациентов

В клинических исследованиях не выявлено разницы в эффективности или безопасности лечения лизиноприлом в зависимости от возраста. Так как в пожилом возрасте часто

наблюдается снижение функции почек, следует определять дозу, принимаемую при почечной недостаточности (см. раздел Способ применения и дозы).

Применение у пациентов с трансплантом почки

Опыт применения лизиноприла у пациентов непосредственно после пересадки почки отсутствует, следовательно, лечение Диротоном таким пациентам не рекомендовано

Побочное действие

Побочные эффекты, как правило, слабовыраженные и кратковременные, прекращение лечения необходимо в крайних случаях.

Побочные эффекты перечислены в соответствии с нижеуказанными категориями частоты проявления:

Очень часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

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

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

Очень редко ($< 1/10\,000$)

Неизвестно (не может быть оценен на основании имеющихся данных)

Могут наблюдаться нижеуказанные побочные эффекты, сгруппированные в соответствии с классом систем органов и частотой возникновения:

Класс систем органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>				подавление деятельности костного мозга, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лимфаденопатия	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				автоиммунное заболевание	
<i>Нарушения пищеварения и обмена веществ</i>				гипогликемия	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	головокружение, головная боль	парестезия, вертиго, расстройство вкуса			обморок
<i>Психические нарушения</i>		изменение настроения, нарушение сна	спутанное сознание		депрессия

Класс систем органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Кардиологические нарушения		учащенное сердцебиение, тахикардия, инфаркт миокарда (см. раздел Меры предосторожности при применении)			
Нарушения со стороны сосудистой системы	ортостатические явления (включая гипотензию)	нарушение мозгового кровообращения (см. раздел Меры предосторожности при применении), феномен Рейно			
Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения	кашель	воспаление слизистой оболочки носа		бронхоспазм, синусит, аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония	
Нарушения со стороны пищеварительной системы	рвота, диарея	тошнота, боли в области живота, диспепсия	сухость во рту	панкреатит, интестинальный ангионевротический отек	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				гепатоцеллюлярная или холестатическая желтуха, гепатит, печеночная недостаточность	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	аллергическая сыпь	аллергический/ангионевротический отек (на лице, конечностях, губах, языке, глотке), эритема, зуд	крапивница, алопеция, псориаз	повышенное потоотделение, пузырчатка, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, псевдолимфома кожи	
Нарушения со стороны мочевыделительной системы	нарушение функции почек		уреmia, почечная недостаточность	олигурия / анурия	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		импотенция	гинекомастия		

Класс систем органов	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Осложнения общего характера и реакции в месте введения</i>		утомляемость, астения			
<i>Лабораторные и инструментальные показатели</i>		увеличение содержания мочевины крови, увеличение содержания креатинина сыворотке, увеличение содержания ферментов печени, гиперкалиемия.	в повышение гематокрита, снижение уровня гемоглобина, увеличение уровня сывороточного билирубина, гипонатриемия		

* Кожные реакции могут сопровождаться жаром, болями в мышцах, артрапсиией, васкулитом, эозинофилией, лейкоцитозом и/или положительной реакцией на антинуклеарные антитела. При развитии тяжелой кожной реакции следует прервать лечение лизиноприлом и незамедлительно обратиться к лечащему врачу.

Данные по безопасности, полученные в клинических исследованиях, показывают, что лизиноприл, в целом, хорошо переносится педиатрическими пациентами, страдающими гипертензией, а профиль безопасности в данной возрастной группе сопоставим с профилем группы взрослых пациентов.

Передозировка

Данные по передозировке у людей ограничены. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать гипотензию, циркуляторный шок, нарушение электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, учащенное сердцебиение, брадикардию, головокружение, беспокойство и кашель.

Терапевтические мероприятия при передозировке

Помимо большого количества общих мероприятий, направленных на выведение лизиноприла из организма (например, промывание желудка, прием адсорбентов и сульфата калия в течение 30 минут после приема лизиноприла), необходим контроль за жизненными показателями и их корректировка в отделении интенсивной терапии. Необходим непрерывный контроль уровня электролитов в сыворотке и концентрации креатинина.

При развитии гипотензии следует положить пациента на спину и приподнять ноги.

Рекомендованным лечением при передозировке является внутривенное введение стандартного солевого раствора и восполнение объема жидкости. Если в результате данных мероприятий не был достигнут желаемый результат, необходимо внутривенное введение катехоламина. Необходимо также принимать во внимание лечение ангиотензином II.

Брадикардия может быть уменьшена путем приема атропина. Следует рассмотреть возможность установки кардиостимулятора при развитии устойчивой к лечению брадикардии.

Лизиноприл может быть удален из общего кровотока посредством гемодиализа. Во время диализа следует избегать применения поликарбилнитриловых мембран с высокой плотностью потока.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**Калийсберегающие диуретики и калиевые добавки**

Сопутствующий прием калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, триамтерена и амилорида), калия и калийсодержащих заменителей соли требует осторожности. Гиперкалиемия в некоторых случаях может привести к нарушению функций почек. По этой причине данное сочетание препаратов может быть назначено только при последующем тщательном наблюдении лечащего врача и при регулярном контроле уровня калия в сыворотке и функции почек.

Мочегонные средства

Одновременный прием мочегонных средств с лизиноприлом, как правило, оказывает гипотензивное действие. Следует проявлять особую осторожность при добавлении Диротона к терапии пациентов, принимающих мочегонные средства, так как значительное снижение артериального давления может произойти вследствие уменьшения объема межклеточной жидкости и/или избыточного выведения хлорида натрия из организма. С учетом вышеизложенного, риск развития симптоматической гипотензии может быть снижен при прекращении приема мочегонных средств (см. разделы Способ применения и дозы и Меры предосторожности при применении) и увеличении объема жидкости или потребления соли, до начала определения дозировки лизиноприла, а также в начале лечения низкими дозами ингибиторов АПФ.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

На основе имеющихся данных, двойная блокада РАAS с применением иАПФ, БРА II или Алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией.

У пациентов с сахарным диабетом или умеренной / тяжелой почечной недостаточностью ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$) одновременное применение Алискирена с иАПФ или БРА II противопоказано.

В отдельных случаях, когда совместное применением иАПФ и БРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления.

Другие антигипертензивные средства

Прием других сопутствующих антигипертензивных препаратов может усиливать антигипертензивный эффект Диротона.

Одновременный прием нитроглицерина и других нитратов или других сосудорасширяющих средств может дополнительно снижать артериальное давление.

Нестероидные противовоспалительные препараты (включая ацетилсалициловую кислоту в дозировке 3 г/сутки)

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут снижать гипотензивный эффект ингибиторов АПФ. Кроме того, сообщается о повышении уровня калия в сыворотке, вызванном НПВП и ингибиторами АПФ, что может вызвать нарушение функции почек. Данное воздействие, как правило, обратимо, а его проявление возможно, прежде всего, у пациентов с предшествующим нарушением функции почек.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитические препараты, бета-блокаторы, нитраты

Лизиноприл может применяться одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитическими препаратами, бета-блокаторами и/или нитратами под наблюдением.

Препараты лития

Ингибиторы АПФ могут снижать экскрецию лития, что может сопровождаться повышением токсичности. Принимая во внимание данный факт, не рекомендован одновременный прием Диротона с препаратами лития, однако если одновременный прием данных препаратов необходим, следует регулярно контролировать уровень лития в сыворотке.

Противодиабетические средства

Одновременный прием противодиабетических средств с ингибиторами АПФ может усиливать гипогликемический эффект инсулина и сульфонилмочевины, что повышает риск развития симптоматической гипогликемии. Тем не менее, повышение толерантности к глюкозе может снижать необходимую дозу инсулина или сульфонилмочевины. Данное взаимодействие, как правило, проявляется в первую неделю комбинированного лечения у пациентов с почечной недостаточностью.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать гипотензивный эффект ингибиторов АПФ. По этой причине необходимо более тщательно контролировать артериальное давление пациента, для того чтобы установить, был ли достигнут желаемый терапевтический эффект.

Трициклические антидепрессанты / нейролептические средства / анестезирующие средства

Одновременный прием трициклических антидепрессантов, нейролептических средств или анестезирующих средств может усиливать гипотензивный эффект Диротона.

Золото

Нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации, включая гиперемию, тошноту, головокружение и гипотензию, которые могут проявляться в тяжелой форме) вследствие инъекций золота (например, натрий ауротиомалат) наблюдается чаще у пациентов, которые одновременно принимают лизиноприл.

Меры предосторожности при применении

Значительное снижение артериального давления сопровождаемое симптоматической гипотензией может возникать у пациентов с гиповолемией и/или уменьшением объема межклеточной жидкости, возникающих в результате лечения мочегонными средствами, ограничения потребления пищевой соли и других форм потери жидкости (повышенное потоотделение, длительная рвота, диарея, диализ), а также в случае сердечной недостаточности (см. раздел Способ применения и дозы). При возникновении гипотензии следует придать пациенту горизонтальное положение, в качестве обязательных мер рекомендовано внутривенное вливание жидкости (вливание физиологического раствора). Преходящая гипотензия, как правило, не является противопоказанием для дальнейшего лечения; тем не менее, может возникнуть необходимость во временном прекращении или снижение дозы.

По возможности, следует устранить гиповолемию и/или уменьшение объема межклеточной жидкости до начала лечения лизиноприлом и тщательно проконтролировать воздействие начальной дозы на артериальное давление. В случае нарушения мозгового кровообращения или ишемической болезни сердца резкое начальное падение артериального давления может быть причиной инсульта или инфаркта миокарда.

В случае развития острого инфаркта миокарда, запрещено применять лизиноприл, если лечение сосудорасширяющими препаратами может ухудшить гемодинамический статус пациента (например, если систолическое артериальное давление составляет 100 мм рт. ст.).

или ниже) или в случае кардиогенного шока. Если систолическое артериальное давление 120 мм рт. ст. или ниже, низкие дозы (2,5 мг/сутки) следует применять в течение первых 3 суток после инфаркта. При гипотензии поддерживающие дозы следует снизить до 5 мг или временно до 2,5 мг. При устойчивой гипотензии (системическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст. в течение более 1 часа), следует приостановить лечение данным препаратом.

Аортальный стеноз / гипертрофическая кардиомиопатия: Как все сосудорасширяющие средства, ингибиторы АПФ следует применять с осторожностью ввиду предшествовавшей обструкции путей оттока.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ассоциируется с повышенным риском развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с монотерапией. Двойная блокада РААС с применением иАПФ, БРА II, или Алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией.

В отдельных случаях, когда совместное применением иАПФ и БРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления. Это относится к назначению кандесартана или валсартана в качестве дополнительной терапии к ингибиторам АПФ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Проведение двойной блокады РААС под тщательным наблюдением специалиста и обязательным мониторингом функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления, возможно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при непереносимости антагонистов альдостерона (спиронолактона), у которых наблюдается персистирование симптомов хронической сердечной недостаточности, несмотря на проведение иной адекватной терапии.

Нарушение функции почек: В случае стеноза почечной артерии (особенно в случае двустороннего стеноза или стеноза артерии единственной почки), как и при гиповолемии и/или уменьшении объема межклеточной жидкости, либо недостаточном кровообращении, гипотензия, развившаяся при приеме лизиноприла, может вызвать или усугубить нарушение функции почек, что также может привести к развитию острой почечной недостаточности – последнее расстройство, как правило, обратимо после при прерывания терапии. Незначительное или кратковременное повышение АМК и уровня креатинина также может произойти в случае, не связанном с сосудистыми заболеваниями почек, в частности во время одновременного приема мочегонных средств. Необходимо проявлять особую осторожность и осуществлять постоянное наблюдение за функцией почек у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/минута).

Не следует начинать лечение в случае развития острого инфаркта миокарда, если функция почек пациента находится в зоне риска, что наблюдается, если уровень креатинина в сыворотке выше 177 мкмоль/л и/или альбуминурия выше 500 мг/24 часа. В случае развившегося во время лечения нарушения функции почек (уровень креатинина в сыворотке выше 265 мкмоль/л или вдвое выше по сравнению с первоначальным уровнем), лечащий врач должен рассмотреть возможность прерывания лечения.

Повышенная чувствительность, ангионевротический отек: в редких случаях сообщается об ангионевротическом отеке лица, конечностей, губ, языка, глотки и/или горлани у пациентов, проходящих лечение ингибиторами АПФ, включая лизиноприл. Отек может

развиваться в ходе лечения у 0,1-1,0 % пациентов. В этом случае следует незамедлительно прервать лечение, пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного исчезновения симптомов.

Даже при полном быстром исчезновении отека с лица и губ, для облегчения симптомов можно использовать антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, поражающий горло, может привести к летальному исходу. Поражение языка, голосовой щели или дыхательного горла может вызвать обструкцию дыхательных путей, поэтому следует незамедлительно начать соответствующее лечение: 0,3-0,5 мл раствора эпинефрина 0,1 % (0,3-0,5 мг эпинефрина) подкожно или 0,1 мл медленно внутривенно, применение глюокортикоидов, антигистаминных средств.

Оперативное вмешательство/ анестезия: Во время полостной операции или общей анестезии с применением препаратов, провоцирующих развитие гипотензии, лизиноприл блокирует образование ангиотензина II на фоне компенсаторного выделения ренина. Гипотензия, развивающаяся в результате действия данного механизма, может быть устранена посредством восполнения объема жидкостей.

Гемодиализ: Сообщается об анафилактоидных реакциях у пациентов, проходящих диализ с использованием полиакрилонитриловых мембран с высокой интенсивностью потока (например, AN 69) и одновременно принимающих ингибитор АПФ. Следует избегать данного сочетания, а также обратить внимание на использование другого вида диализной мембранны или другого класса антигипертензивных средств.

Аферез ЛНП: анафилактоидные реакции, представляющие угрозу для жизни (такие как глубокая гипотензия, расстройство дыхания, рвота, аллергические кожные реакции) могут развиваться у пациентов, проходящих лечение ингибиторами АПФ, во время ЛНП (липопротеины низкой плотности) афереза с применением сульфата декстрана. По этой причине во время афереза ЛНП, ингибиторы АПФ, принимаемые для лечения гипертензии или сердечной недостаточности, следует временно заменить другими препаратами.

Десенсибилизация, вызванная ядом перепончатокрылых насекомых относится к анафилактоидным реакциям у некоторых пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. Данных, создающих угрозу для жизни реакций, можно избежать посредством заблаговременного отказа от применения ингибиторов АПФ.

Нейтропения / агранулоцитоз

Нейтропения / агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия могут развиваться в ходе лечения ингибиторами АПФ пациентов, страдающих гипертензией. Данные патологии в редких случаях наблюдались у пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложнений. Нейтропения и агранулоцитоз исчезали после прекращения лечения ингибиторами АПФ.

Диротон следует использовать с особой осторожностью у пациентов с нарушением функции почек, в частности при заболеваниях, поражающих сосудистую систему обоих почек и соединительные ткани (например, системная красная волчанка или склеродермия), а также во время сопутствующей иммуносупрессивной терапии (например, кортикоステроидами, цитотоксическими средствами, антиметаболитами). Ингибиторы АПФ у таких пациентов может сопровождаться развитием особо острых инфекций, которые в некоторых случаях не реагируют на интенсивное лечение антибиотиками.

У таких пациентов следует периодически проверять уровень лейкоцитов в крови во время лечения Диротоном, а также следует предупредить пациента о необходимости сообщать о возникновении любых инфекций.

Этнические особенности (раса)

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента являются причиной развития ангионевротического отека чаще у темнокожих пациентов, чем у светлокожих.

Как и в случае с другими ингибиторами АПФ, эффективность Диротона повышается у темнокожих пациентов, вследствие наличия среди них большего количества пациентов, страдающих низкорениновой артериальной гипертонией по сравнению со светлокожими.

Печеночная недостаточность

В очень редких случаях ингибиторы АПФ могут ускорять развитие холестатической желтухи или гепатита, что может привести к быстрому развитию некроза и иногда смерти. Первопричина данного процесса не известна. Если у пациентов, принимающих Диротон, развивается желтуха или выраженное повышение активности печеночных ферментов, следует прервать применение лизиноприла и продолжить лечение альтернативными препаратами.

Гиперкалиемия

Лечение лизиноприлом может сопровождаться развитием гиперкалиемии, в частности при почечной недостаточности и/или сердечной недостаточности. Восполнение калия или лечение с применением калийсберегающих мочегонных средств в общем не рекомендуется, так как оно может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке. Если одновременный прием вышеуказанных препаратов является обязательным, рекомендован частый контроль уровня калия в сыворотке.

В пожилом возрасте одинаковые дозы препарата могут сопровождаться повышением его концентрации в крови, по этой причине следует определять дозу с особой осторожностью и с учетом состояния функции почек пациента. Несмотря на это, между молодыми и пожилыми пациентами не было выявлено существенных различий в гипотензивной эффективности лизиноприла.

Кашель

Сообщается о возникновении кашля в период лечения ингибиторами АПФ. Кашель, как правило, сухой, без мокроты, и прекращался после прекращения лечения.

Сахарный диабет

Необходим более тщательный контроль уровня глюкозы в первый месяц лечения ингибиторами АПФ дополнительно к предшествующему лечению инсулином или пероральными гипогликемическими препаратами (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными препаратами).

Препараты лития

Не рекомендовано сочетать препараты лития и лизиноприл.

Беременность и лактация

Беременность: не следует принимать ингибиторы АПФ во время беременности. Если необходимо продолжение лечения ингибиторами АПФ пациенткам, планирующим беременность, следует заменить его лечением с применением других гипотензивных средств, которое безопасно для использования во время беременности. При установлении беременности следует незамедлительно прервать лечение ингибиторами АПФ и, при

необходимости, начать альтернативное лечение (см. разделы Противопоказания и Применение при беременности и в период грудного вскармливания).

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

Лизиноприл может оказывать воздействие на способность управлять автомобилем и выполнять потенциально опасные действия (в частности, в начале лечения). Вследствие этого, доза и режим дозирования должны определяться индивидуально и не должны оказывать негативного влияния на способность управлять автомобилем и выполнять потенциально опасные действия.

Упаковка

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

1, 2 или 4 блистера с инструкцией по применению в картонной коробке.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель:

ОАО «Гедеон Рихтер», Будапешт, 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