

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества
и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от « ____ » _____ 20__ г.
№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Диротон®

Международное непатентованное название

Лизиноприл

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, 5 мг, 10 мг и 20 мг

Фармакотерапевтическая группа

Сердечно-сосудистая система. Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин. Ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы, простые. Лизиноприл.

Код АТХ С09АА03

Показания к применению

- Лечение артериальной гипертензии.
- Лечение симптоматической сердечной недостаточности.
- Краткосрочное (6 недель) лечение пациентов со стабильной гемодинамикой в первые 24 часа после острого инфаркта миокарда.
- Лечение почечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа и начальной стадией нефропатии.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любым другим компонентам препарата или любым другим ингибиторам ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ).
- Ангионевротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с предшествующим лечением ингибиторами АКФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- II и III триместры беременности.

- 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 м² площади поверхности тела).
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.
- Дети до 6 лет.

Необходимые меры предосторожности при применении

Если у Вас имеется какое-либо из состояний/заболеваний, указанных ниже, необходимо проконсультироваться с лечащим врачом до начала приема препарата:

аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, митральный стеноз, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, состояние после трансплантации почки, почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин), первичный гиперальдостеронизм, артериальная гипотензия, угнетение костномозгового кроветворения, иммуносупрессивная терапия, одновременное применение аллопуринола или прокаинамида, или комбинация указанных осложняющих факторов (риск развития нейтропении и агранулоцитоза), гипонатриемия (повышенный риск развития артериальной гипотензии у пациентов, находящихся на малосолевой или бессолевой диете), гиповолемические состояния (в том числе диарея, рвота), системные заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка, склеродермия), сахарный диабет, подагра, гиперурикемия, гиперкалиемия, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания (в том числе недостаточность мозгового кровообращения), хроническая сердечная недостаточность, гемодиализ с использованием высокопроточных диализных мембран с высокой проницаемостью (AN69), пожилой возраст (старше 65 лет), одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли, одновременное применение с препаратами лития, отягощенный аллергологический анамнез, одновременное проведение десенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых, одновременное проведение процедуры афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-афереза) с использованием декстран сульфата, применение во время больших хирургических вмешательств или при проведении общей анестезии, применение у пациентов негроидной расы.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

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).

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при совместном применении с ингибиторами АКФ, 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.

Препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АКФ и рацекадотрила.

При одновременном применении ингибиторов АКФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных препаратов противопоказано. Ингибиторы АКФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил.

Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АКФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АКФ.

Тканевые активаторы плазминогена

В обсервационных исследованиях выявлена повышенная частота развития ангионевротического отека у пациентов, принимавших ингибиторы АКФ, после применения алтеплазы для тромболитической терапии ишемического инсульта.

Одновременный прием ингибиторов АКФ с ингибиторами мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) (например, темсиролимус, сиролимус, эверолимус) или вилдаглиптином может привести к увеличению риска развития ангионевротического отека.

Диуретики

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

При назначении лизиноприла пациентам, которые уже принимают диуретики и особенно которым недавно назначены диуретики, возможно чрезмерное снижение артериального давления. Риск развития

симптоматической гипотензии может быть снижен при прекращении приема диуретиков до начала лечения лизиноприлом.

Калийсодержащие пищевые добавки, калийсберегающие диуретики, калийсодержащие заменители соли и другие препараты, которые могут увеличивать содержание калия в сыворотке крови

Несмотря на то, что содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормальных значений, у некоторых пациентов, получающих лизиноприл, может наблюдаться гиперкалиемия. Одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, триамтерен или амилорид), калийсодержащих пищевых добавок или калийсодержащих заменителей соли может приводить к значимому увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с почечной недостаточностью. При одновременном приеме лизиноприла с другими препаратами, увеличивающими содержание калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол) следует соблюдать осторожность (поскольку известно, что триметоприм действует подобно калийсберегающему диуретику амилориду). Таким образом, одновременный прием лизиноприла с перечисленными выше препаратами не рекомендуется. В случае необходимости одновременного применения препараты следует применять с осторожностью и с периодическим мониторингом содержания калия в сыворотке крови.

Циклоспорин

Одновременное применение ингибиторов АКФ и циклоспорина может привести к гиперкалиемии. Рекомендуется мониторинг содержания калия в сыворотке крови.

Гепарин

Одновременное применение ингибиторов АКФ и гепарина может привести к гиперкалиемии. Рекомендуется мониторинг содержания калия в сыворотке крови.

Если лизиноприл применяется одновременно с калийнесберегающим диуретиком, гипокалиемия, обусловленная приемом диуретика, может уменьшиться.

Препараты лития

При одновременном применении ингибиторов АКФ и препаратов лития сообщалось об обратимом повышении концентраций лития в сыворотке крови и появлении токсических эффектов. Одновременный прием тиазидных диуретиков может увеличивать риск развития токсических эффектов лития и усиливать уже повышенный риск токсичности лития на фоне применения ингибиторов АКФ. Одновременное применение лизиноприла и препаратов лития не рекомендуется, но в случае доказанной

необходимости применения данной комбинации, следует тщательно контролировать содержание лития в сыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥ 3 г/сут

При одновременном применении ингибиторов АКФ и нестероидных противовоспалительных препаратов (например, ацетилсалициловая кислота в качестве противовоспалительного препарата, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП) возможно ослабление антигипертензивного эффекта. Одновременный прием ингибиторов АКФ 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. Эта комбинация должна назначаться с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать достаточный объем жидкости. Кроме того, следует рассмотреть необходимость контроля функции почек после назначения комбинированной терапии и проводить его периодически в дальнейшем.

Препараты золота

Нитритоидные реакции (симптомы вазодилатации, включая гиперемию, тошноту, головокружение и артериальную гипотензию, которая может быть очень выраженной) после введения инъекционного препарата, содержащего золото (например, натрия ауротиомалата), регистрировались чаще у пациентов, получающих лечение ингибиторами АКФ.

Трициклические антидепрессанты / нейролептики / средства для общей анестезии

Одновременное применение некоторых средств для общей анестезии, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АКФ может приводить к дальнейшему снижению артериального давления.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут уменьшать антигипертензивный эффект ингибиторов АКФ.

Гипогликемические препараты

Эпидемиологические исследования показали, что одновременный прием ингибиторов АКФ 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.

Специальные предупреждения

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, диарее или рвоте, или наличии выраженной ренин-зависимой гипертензии. 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 цереброваскулярными заболеваниями, у которых слишком выраженное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

При возникновении артериальной гипотензии следует придать пациенту горизонтальное положение, при необходимости, рекомендовано внутривенное вливание 0,9% раствора натрия хлорида. Преходящая артериальная гипотензия, как правило, не является противопоказанием для дальнейшего лечения препаратом; 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 препарата Диротон.

Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда

В случае развития острого инфаркта миокарда противопоказано назначать лизиноприл пациентам, у которых применение вазодилататоров может серьезно ухудшить состояние гемодинамики (например, если

систолическое артериальное давление составляет 100 мм рт. ст. или ниже, или в случае кардиогенного шока). 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 АКФ, 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, а затем от клинического ответа пациента на терапию. Рутинный контроль содержания калия и концентрации креатинина в сыворотке крови являются частью стандартной медицинской практики ведения таких пациентов.

У пациентов с сердечной недостаточностью, артериальная гипотензия после назначения ингибиторов АКФ 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 АКФ, 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 возникшего 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

В редких случаях при применении ингибиторов ангиотензин-конвертирующего 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 анамнезе. 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 ангиотензин-конвертирующего 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 АКФ, могут быть подвержены большему риску развития ангионевротического отека при приеме ингибитора АКФ.

Одновременный прием ингибиторов АКФ с препаратами, содержащими сакубитрил, противопоказан в связи с увеличением риска развития ангионевротического отека. Прием первой дозы препарата, содержащего сакубитрил, должен быть не ранее 36 часов после последней дозы лизиноприла. Лечение лизиноприлом следует начинать не ранее чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана.

Одновременный прием ингибиторов АКФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), а также с вилдаглиптином может увеличивать риск развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка, с дыхательной недостаточностью или без нее). У пациентов, принимающих ингибиторы АКФ, начинать лечение рацекадотрилом, ингибиторами mTOR, а также вилдаглиптином следует с осторожностью.

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 АКФ. 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 АКФ, во время афереза ЛПНП с применением декстрана сульфата. Подобных реакций удавалось избежать, если перед каждым проведением афереза временно прекратить прием ингибитора АКФ.

Десенсибилизация

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

Печеночная недостаточность

В очень редких случаях на фоне терапии ингибиторами АКФ 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, пациенты должны находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз

У пациентов, получающих ингибиторы АКФ, 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 АКФ. Лизиноприл следует применять с крайней осторожностью у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, 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 АКФ, 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 АКФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена по этой причине не рекомендована.

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 АКФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Раса

У пациентов негроидной расы ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента чаще вызывают ангионевротический отек, чем у пациентов другой расовой принадлежности.

Как и в случае с другими ингибиторами АКФ, 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 АКФ. Кашель, как правило, сухой, устойчивый, и прекращался после отмены препарата. При дифференциальной диагностике кашля следует учитывать возможность кашля, индуцированного ингибиторами АКФ.

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

Ингибиторы АКФ могут вызывать повышение содержания калия в сыворотке крови, поскольку они блокируют высвобождение альдостерона. Как правило, данный эффект клинически незначим у пациентов с нормальной функцией почек. Тем не менее, у пациентов с нарушениями функции почек, сахарным диабетом 2 типа или пациентов, принимающих калийсодержащие пищевые добавки (в том числе, калийсодержащие заменители соли), калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), а также у пациентов, принимающих другие препараты, которые способны вызывать повышение содержания калия в сыворотке крови (например, гепарин, триметоприм или комбинированный препарат ко-тримаксазол, также известный под названием триметоприм/сульфаметоксазол, и, в особенности, антагонисты альдостерона или блокаторы ангиотензиновых рецепторов), может наблюдаться гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики и блокаторы рецептора ангиотензина должны применяться с осторожностью у пациентов, принимающих ингибиторы АКФ. В случае необходимости одновременного применения указанных выше препаратов следует проводить регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови и функции почек.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом, принимающих гипогликемические препараты внутрь или получающих инсулин, в течение первого месяца лечения ингибитором АКФ следует осуществлять тщательный контроль гликемии.

Препараты лития

Как правило, не рекомендован одновременный прием препаратов лития и лизиноприла.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

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. В последующем дозу необходимо корректировать в зависимости от изменения артериального давления.

Пациенты после трансплантации почки

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

Применение у педиатрии

Имеются ограничены данные по эффективности и безопасности применения препарата у детей в возрасте старше 6 лет с артериальной гипертензией, однако нет опыта применения при других показаниях. Лизиноприл не рекомендуется применять у детей по другим показаниям, а только для лечения артериальной гипертензии.

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 м² площади поверхности тела).

Во время беременности или лактации

Беременность

Применение ингибиторов АКФ не рекомендовано во время первого триместра беременности.

Применение ингибиторов АКФ противопоказано во время второго и третьего триместра беременности.

Эпидемиологические данные о риске тератогенности, связанном с приемом ингибиторов АКФ во время первого триместра беременности, не являются убедительными, однако, небольшое увеличение риска не может быть исключено. Если продолжение лечения ингибитором АКФ не 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 АКФ, и, при необходимости, начать альтернативное лечение.

Известно, что применение у женщин ингибиторов АКФ 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 АКФ применялся со второго триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое исследование функции почек и черепа. За новорожденными, матери которых принимали ингибиторы АКФ, рекомендуется вести тщательное наблюдение для своевременного выявления артериальной гипотензии.

Кормление грудью

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.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
При управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать возможное развитие головокружения или усталости.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Дозу следует подбирать индивидуально в соответствии с клиническими проявлениями и выраженностью антигипертензивного эффекта препарата.

Артериальная гипертензия

Препарат Диротон можно применять в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами.

Начальная доза

У пациентов с артериальной гипертензией рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг. У пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (в частности, при реноваскулярной гипертензии, у пациентов, с электролитным истощением и/или гиповолемией, декомпенсацией сердечной деятельности или тяжелой артериальной гипертензией) возможно более выраженное снижение артериального давления после приема 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 рекомендуется 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 удается 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.

Особые группы пациентов

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, так как у таких пациентов может наблюдаться гиповолемия и потеря электролитов. 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. (

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 (<i>включая пациентов, находящихся на диализе</i>)	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 увеличивать до достижения желаемых значений артериального давления или максимально до 40 мг/сут.

Дети с артериальной гипертензией в возрасте 6-16 лет

Рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг 1 раз в сутки у пациентов с массой тела 20-50 кг и 5 мг 1 раз в сутки у пациентов с массой тела ≥ 50 кг. Дозу следует подбирать индивидуально до максимальной 20 мг/сут у пациентов с массой тела 20-50 кг и 40 мг у пациентов с массой тела ≥ 50 кг. В исследованиях с участием детей не проводилось изучение доз выше 0,61 мг/кг массы тела (или 40 мг).

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

Сердечная недостаточность

У пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью препарат Диротон следует применять в качестве препарата дополнительной терапии к диуретикам и, при необходимости, препаратам наперстянки или бета-адреноблокаторам. 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, но не более 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 электролитным истощением и/или гипонатриемией, у пациентов с гиповолемией или у пациентов, получающих мощные диуретики, по возможности, нужно провести коррекцию таких факторов до назначения препарата Диротон. Показан контроль функции почек и содержания калия в сыворотке крови.

Острый инфаркт миокарда

Пациенты должны получать, по необходимости, стандартные рекомендованные препараты, такие как тромболитики, аспирин и бета-адреноблокаторы. Нитроглицерин внутривенно или трансдермально можно применять одновременно с препаратом Диротон.

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.

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 (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) препарат 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.

Почечные осложнения сахарного диабета

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).

Метод и путь введения

Препарат 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.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Данные о передозировке у человека ограничены. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АКФ могут включать в себя артериальную гипотензию, циркуляторный шок, нарушения электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, чувство учащенного сердцебиения, 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. При развитии брадикардии, устойчивой к медикаментозной терапии, показана постановка кардиостимулятора. Необходим постоянный контроль основных показателей жизнедеятельности, содержания электролитов и концентрации креатинина в сыворотке крови.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Следующие нежелательные эффекты наблюдались при применении лизиноприла и других ингибиторов АКФ:

Часто (может развиваться у 1 из 10 пациентов):

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

Нечасто (может развиваться у 1 из 100 пациентов):

изменение настроения, нарушения сна, галлюцинации, парестезия, вертиго, дисгевзия (нарушения вкуса), инфаркт миокарда вероятно вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов из группы высокого риска, чувство учащенного сердцебиения, тахикардия, острое нарушение мозгового кровообращения, вероятно вследствие чрезмерного снижения артериального давления у пациентов из группы высокого риска; синдром Рейно, ринит, тошнота, боль в животе, нарушение пищеварения, сыпь, кожный зуд, импотенция, повышенная утомляемость, астения, повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови, повышение активности «печеночных» ферментов, гиперкалиемия.

Редко (может развиваться у 1 из 1000 пациентов):

синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАГ), спутанность сознания, паросмия (нарушение обоняния), сухость во рту, крапивница, выпадение волос, псориаз, гиперчувствительность/ангионевротический отек: отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани, уремия, острая почечная недостаточность, гинекомастия, снижение гематокрита, снижение гемоглобина, гипербилирубинемия, гипонатриемия.

Очень редко (может развиваться у 1 из 10000 пациентов):

угнетение костномозгового кроветворения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, лимфаденопатия, аутоиммунные нарушения, гипогликемия, бронхоспазм, синусит, аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония, панкреатит, интестинальный ангионевротический отек, гепатит, печёночно-клеточная или холестатическая желтуха, печеночная недостаточность, гипергидроз, пузырьчатка, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, псевдолимфома кожи*, олигурия / анурия.

Частота неизвестна (не может быть определена на основании имеющихся данных): анафилактическая/анафилактоидная реакция, депрессия, обморок.

* 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.

Препарат содержит маннитол, который может оказывать умеренное послабляющее действие.

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.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов: РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг» Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество - лизиноприла 5 мг, 10 мг, 20 мг (в виде 5,44 мг, 10,89 мг, 21,77 мг лизиноприла дигидрата),

вспомогательные вещества: магния стеарат, тальк, маннитол, крахмал кукурузный, кальция гидрофосфата дигидрат.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы, с плоской поверхностью, белого или почти белого цвета, с фаской, с гравировкой «5» на одной стороне и риской на другой (для дозировки 5 мг).

Таблетки четырехугольной формы, с двояковыпуклой поверхностью, белого или почти белого цвета, с гравировкой «10» на одной стороне и риской на другой (для дозировки 10 мг).

Таблетки пятиугольной формы, с двояковыпуклой поверхностью, белого или почти белого цвета, с гравировкой «20» на одной стороне и риской на другой (для дозировки 20 мг)

Форма выпуска и упаковка

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1, 2 или 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в картонную коробку.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Тел: +361-431-4000, +361-431-4782, +361-431-4985

Факс: +361-431-5944

E-mail: racis@richter.hu

Держатель регистрационного удостоверения

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Тел: +361-431-4000, +361-431-4782, +361-431-4985

Факс: +361-431-5944

E-mail: racis@richter.hu

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации, принимающей претензии (предложения) по лекарственному средству от потребителей на территории Республики Казахстан

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в РК, г. Алматы, ул. Толе Би 187

E-mail: info@richter.kz; pv@richter.kz (фармаконадзор)

Телефон: 8-(7272)-58-26-22, 8-(7272)-58-26-23, 8-701-787-47-01