

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДИРОТОН®

(DIROTON®)

Склад:

діюча речовина: лізиноприл;

1 таблетка містить 5 мг або 10 мг, або 20 мг лізиноприлу у вигляді лізиноприлу дигідрату;

допоміжні речовини: магнію стеарат; тальк; маніт (Е 421); крохмаль кукурудзяний; кальцію гідрофосфат дигідрат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Диротон® , таблетки по 5 мг:

плоскі таблетки білого або майже білого кольору, круглі з фаскою, з гравіруванням «5» з одного боку і рисою - з іншого;

Диротон® , таблетки по 10 мг:

чотирикутні, злегка двоопуклі таблетки білого або майже білого кольору, з гравіруванням «10» з одного боку і рисою - з іншого;

Диротон® , таблетки по 20 мг:

п'ятикутні двоопуклі таблетки білого або майже білого кольору, з гравіруванням «20» з одного боку і рисою - з іншого.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

Код АТХ C09A A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лізиноприл – це інгібітор пептидилдипептидази. Він пригнічує АПФ, який є каталізатором перетворення ангіотензину I у судинозвужувальний пептид, ангіотензин II. Ангіотензин II також стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз. Пригнічення АПФ призводить до зниження концентрації ангіотензину II, що зумовлює зменшення судинозвужувальної активності та зменшення секреції альдостерону. Останнє зниження може призвести до підвищення концентрації калію в сироватці крові.

Оскільки вважається, що в основі механізму, за допомогою якого лізиноприл знижує артеріальний тиск, лежить, перш за все, пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), лізиноприл знижує артеріальний тиск навіть у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з низьким рівнем реніну. АПФ ідентичний кіненазі II, ферменту, який деградує брадикінін. Залишається невизначеним, чи є важливими підвищені рівні брадикініну, сильного судинорозширювального пептиду, у терапевтичних ефектах лізиноприлу.

Крім зниження артеріального тиску, лізиноприл зменшує альбумінурію за рахунок змін гістології та гемодинаміки гломерулярного апарату нирок. Лікування лізиноприлом не впливає на контроль глікемії, що підтверджується відсутністю значного впливу на рівні глікозильованого гемоглобіну (HbA1c).

Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему (РАС)

Відомо, що у двох масштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Міжнародне дослідження з досягнення цільових показників при тривалому лікуванні телмісартаном як монотерапії та комбінованої терапії з раміприлом)) та VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Дослідження лікування нефропатії у пацієнтів з діабетом у Відділенні ветеранів)) вивчали застосування комбінації інгібітора АПФ з блокатором рецепторів ангіотензину II.

Дослідження ONTARGET проводили з участю пацієнтів, які в анамнезі мали серцево-судинні чи цереброваскулярні захворювання або цукровий діабет II типу з ознаками ішемічного ураження органів.

У дослідженні VA NEPHRON-D брали участь пацієнти з цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією. У цих дослідженнях не був продемонстрований значущий позитивний ефект на результати з точки зору стану нирок та/або серцево-судинної системи та летальності, при цьому існував високий ризик гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотензії порівняно з монотерапією.

Ці результати також застосовні до інших інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II, зважаючи на їх схожі фармакодинамічні властивості.

Тому інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Відомо, що дослідження ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Дослідження аліскірену у пацієнтів з діабетом II типу із застосуванням основних параметрів з точки зору стану серцево-судинної системи та нирок) проводили для вивчення позитивного впливу додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або блокатором рецепторів ангіотензину II у пацієнтів із цукровим діабетом II типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням або обома видами захворювань.

Дослідження було припинено достроково через високий ризик побічних реакцій. Частота летальних наслідків через серцево-судинні захворювання та інсульт була вищою у групі застосування аліскірену, ніж у групі плацебо, і побічні реакції, у тому числі серйозні (гіперкаліємія, гіпотензія та ниркова недостатність), реєструвалися частіше у групі аліскірену порівняно з групою плацебо.

Відомо, що під час клінічного дослідження з участю 115 дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років пацієнти з масою тіла менше 50 кг отримували 0,625 мг, 2,5 мг або

20 мг лізиноприлу 1 раз на добу, а пацієнти з масою тіла понад 50 кг отримували 1,25 мг, 5 мг або 40 мг лізиноприлу 1 раз на добу. Наприкінці другого тижня дослідження лізиноприл, який вводили 1 раз на добу, знижував артеріальний тиск залежно від дози, з послідовною антигіпертензивною дією, продемонстрованою у дозах, вищих за 1,25 мг.

Цей ефект підтвердився на етапі скасування препарату, під час якого діастолічний тиск був приблизно на 9 мм рт. ст. вищим у пацієнтів, рандомізованих до плацебо, ніж у пацієнтів, які були рандомізовані, щоб отримувати середні і високі дози лізиноприлу. Залежна від дози антигіпертензивна дія лізиноприлу прослідковувалася у деяких демографічних підгрупах: вік, стадія Таннера, стать і раса.

Фармакокінетика.

Лізиноприл – це перорально активний інгібітор АПФ, що не містить сульфгідрилу.

Всмоктування.

При пероральному прийомі лізиноприлу максимальна концентрація в сироватці крові ($C_{\text{макс}}$) досягається приблизно через 7 годин, хоча спостерігається тенденція до незначної затримки в часі, що потрібно для досягнення пікових концентрацій у сироватці крові, у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда. Зважаючи на кількість, що виділяється із сечею, середня швидкість всмоктування лізиноприлу становить приблизно 25 % при прийомі дози 5–80 мг. Варіабельність показників між пацієнтами може становити від 6 до 60 %. Абсолютна біодоступність лізиноприлу зменшується приблизно до 16 % у пацієнтів із серцевою недостатністю. Вживання їжі не впливає на всмоктування лізиноприлу.

-

-

Розподіл.

Лізиноприл не зв'язується з іншими білками сироватки крові, крім циркулюючого АПФ. Як показують дослідження на тваринах, лізиноприл погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Виведення.

Лізиноприл не зазнає метаболізму і виводиться винятково нирками з сечею в незміненому вигляді. При багаторазовому дозуванні ефективний період напіввиведення акумуляції становить 12,6 години. Кліренс лізиноприлу становить приблизно 50 мл/хв у здорових добровольців. Зниження концентрацій у сироватці крові має пролонговану кінцеву фазу, що не сприяє накопиченню препарату. Ця кінцева фаза, можливо, являє собою насичене

зв'язування з АПФ та не є пропорційною до дози.

Порушення функції печінки.

Порушення функції печінки у пацієнтів із цирозом призвело до зменшення абсорбції лізиноприлу (приблизно на 30 %, як було визначено за сечовим відновленням), але через знижений кліренс призвело також до збільшення експозиції (приблизно на 50 %) порівняно зі здоровими добровольцями.

Порушення функції нирок.

Порушення функції нирок зменшує виведення лізиноприлу, який виводиться нирками. Дане зменшення має клінічне значення тільки тоді, коли рівень клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв. При легкому та помірному порушенні функції нирок (кліренс креатиніну становить 30-80 мл/хв), середня площа під кривою (AUC) збільшується тільки на 13 %. При тяжкому порушенні функції нирок (кліренс креатиніну становить від 5-30 мл/хв) середня AUC збільшується у 4,5 раза порівняно з нормою. Лізиноприл можна видалити за допомогою діалізу. Протягом 4 годин гемодіалізу концентрації лізиноприлу у плазмі крові знижувалися в середньому на 60 % із діалітичним кліренсом 40-55 мл/хв.

Серцева недостатність.

Пацієнти із серцевою недостатністю мають більшу експозицію лізиноприлу порівняно зі здоровими суб'єктами (збільшення AUC в середньому на 125 %), але завдяки виведенню лізиноприлу із сечею мають зниження абсорбції приблизно на 16 % порівняно зі здоровими добровольцями.

Діти.

Фармакокінетичний профіль лізиноприлу був досліджений у 29 пацієнтів віком від 6 до

16 років, які страждають на артеріальну гіпертензію і у яких швидкість клубочкової фільтрації вище 30 мл/хв/1,73 м². При прийомі дози від 0,1 до 0,2 мг/кг усталена концентрація лізиноприлу у плазмі крові, досягнута протягом 6 годин, а також ступінь всмоктування, що ґрунтується на виведенні із сечею, становили приблизно 28 %. Ці значення були аналогічні значенням, отриманим у дорослих пацієнтів. Значення AUC і $C_{\text{макс}}$ у дітей у даному дослідженні узгоджуються зі значеннями, отриманими у дорослих.

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку рівень лізиноприлу вищий; AUC вище приблизно на 60 %, ніж у молодих пацієнтів.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Артеріальна гіпертензія.
- Серцева недостатність (симптоматичне лікування).

- Гострий інфаркт міокарда (короткотривале лікування протягом 6 тижнів гемодинамічно стабільних пацієнтів не пізніше ніж через 24 години після гострого інфаркту міокарда).
- Лікування захворювань нирок у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, хворих на цукровий діабет II типу та початкову нефропатію.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої або допоміжних речовин препарату.
- Гіперчутливість до будь-якого іншого інгібітора АПФ.
- Ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний із попереднім лікуванням іншими інгібіторами АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Період годування груддю.
- Одночасне застосування препарату Диротон® із препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м²).
- Одночасне застосування із сакубітрилом/валсартаном; не слід розпочинати прийом препарату Диротон® раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. також розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інші антигіпертензивні засоби.

Прийом інших антигіпертензивних препаратів (наприклад, нітрогліцерину та інших нітратів або інших вазодилататорів) може посилювати гіпотензивний ефект препарату Диротон®.

Дані клінічних випробувань показали, що подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та аліскірену, пов'язана з більш високою частотою побічних реакцій, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно із застосуванням одного РААС-діючого агента (див. розділи «Фармакодинаміка», «Особливості застосування» та «Протипоказання»).

Препарати, які можуть підвищувати ризик розвитку ангіоневротичного набряку.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказане у зв'язку зі збільшенням ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та

«Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з інгібіторами мішені рапаміцину в клітинах ссавців (mTOR) (наприклад, темсиролімус, сиролімус, еверолімус) або інгібіторами нейтральної ендопептидази (наприклад, рацекадотрил) чи тканинним активатором плазміногену або вілдагліптіном може призвести до збільшення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Діуретики.

Додавання діуретика при лікуванні пацієнта, який приймає лізиноприл, як правило, посилює гіпотензивний ефект.

Пацієнти, які приймають діуретики, особливо ті, хто тільки розпочав прийом, можуть відчувати надмірне зниження артеріального тиску після початку терапії лізиноприлом. Імовірність появи симптоматичної гіпотензії у результаті прийому лізиноприлу можна зменшити, якщо припинити прийом діуретика до початку терапії лізиноприлом (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Калійзберігаючі діуретики, харчові добавки або замінники солі, що містять калій, та інші лікарські засоби, що можуть підвищувати рівень калію у плазмі крові

Незважаючи на те, що вміст калію в сироватці крові зазвичай залишається у межах норми, у деяких пацієнтів при лікуванні лізиноприлом може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (такі як спіронолактон, тріамтерен або амілорид), харчові добавки або замінники солі, що містять калій, можуть призводити до значного підвищення вмісту калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок. При одночасному застосуванні лізиноприлу з іншими препаратами, що підвищують рівень калію в сироватці крові, такими як триметоприм і ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), слід дотримуватися обережності, оскільки відомо, дія триметоприму подібна до дії калійзберігаючих діуретиків, таких як амілорид. Таким чином, одночасний прийом лізиноприлу з зазначеними вище лікарськими засобами не рекомендується. У разі необхідності одночасного застосування лікарські засоби слід застосовувати з обережністю і з періодичним моніторингом вмісту калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Циклоспорин. Одночасне застосування інгібіторів АПФ і циклоспорину може призвести до гіперкаліємії. Рекомендується моніторинг вмісту калію в сироватці крові.

Гепарин. Одночасне застосування інгібіторів АПФ і гепарину може призвести до гіперкаліємії. Рекомендується моніторинг вмісту калію в сироватці крові.

Якщо лізиноприл застосовувати з діуретиками, що спричиняють втрату калію, гіпокаліємія, індукована дією діуретика, може бути послаблена.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи ацетилсаліцилову кислоту в дозуванні ≥ 3 г/добу.

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з НПЗП (наприклад, ацетилсаліцилова кислота як протизапальний препарат, інгібітори ЦОГ-2 і неселективні НПЗП) можливе послаблення антигіпертензивного ефекту. Одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗП може призвести до погіршення функції нирок, також існує імовірність розвитку гострої ниркової недостатності і підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів із

порушеннями функції нирок в анамнезі. Такі ефекти, як правило, є оборотними. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнти повинні отримувати достатній об'єм рідини, крім того, слід розглянути необхідність контролю функції нирок одразу після початку комбінованої терапії та проводити його періодично в подальшому.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітичні препарати, бета-блокатори, нітрати.

Лізиноприл можна застосовувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітичними препаратами, бета-блокаторами та/або нітратами.

Літій.

Повідомляли про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові та токсичні реакції при супутньому застосуванні літію та інгібіторів АПФ. Одночасне застосування тіазидних діуретиків може підвищувати ризик інтоксикації літієм та посилювати вже існуючу інтоксикацію на тлі застосування інгібіторів АПФ. Застосування лізиноприлу разом з літієм не рекомендується, але якщо така комбінація дійсно необхідна, слід ретельно перевіряти рівень літію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Протидіабетичні засоби.

Одночасний прийом протидіабетичних засобів (інсулін, пероральні гіпоглікемічні препарати) з інгібіторами АПФ може призвести до посилення ефекту зниження глюкози в крові з ризиком розвитку гіпоглікемії. Це явище, як правило, з більшою імовірністю буде проявлятися у перший тиждень комбінованого лікування та у пацієнтів із нирковою недостатністю.

Симпатоміметики.

Симпатоміметики можуть знижувати антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

Трициклічні антидепресанти, нейролептичні засоби, анестезуючі засоби.

Одночасний прийом трициклічних антидепресантів, нейролептичних або анестезуючих засобів може посилювати гіпотензивний ефект препарату Диротон® (див. розділ «Особливості застосування»).

Золото.

Нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи гіперемію, нудоту, запаморочення та артеріальну гіпотензію, які можуть проявлятися у тяжкій формі) внаслідок ін'єкцій золота (наприклад, натрію ауротіомалату) спостерігаються частіше у пацієнтів, які одночасно приймають інгібітори АПФ.

Тканинні активатори плазміногену.

Супутнє застосування разом із тканинними активаторами плазміногену може підвищити ризик ангіоневротичного набряку.

Особливості застосування.

Симптоматична гіпотензія.

Симптоматична гіпотензія спостерігається рідше у пацієнтів із неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які приймають лізиноприл, артеріальна гіпотензія імовірніша у випадку втрати об'єму рідини, що спричинено терапією діуретиками або дотриманням дієти з обмеженням кількості солі, проведенням діалізу, діареєю або блюванням, та при тяжкій ренінзалежній гіпертензії (див. також розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»). Симптоматична гіпотензія спостерігається у пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю, з нирковою недостатністю або без неї. Симптоматична гіпотензія, ймовірніше, виникає у пацієнтів з більш тяжким ступенем серцевої недостатності, при застосуванні високих доз петльових діуретиків, при гіпонатріємії або нирковій недостатності функціонального характеру. Для пацієнтів із підвищеним ризиком симптоматичної гіпотензії початок терапії та корекцію доз слід ретельно контролювати. Це стосується також пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або порушення мозкового кровообігу.

При виникненні артеріальної гіпотензії слід надати пацієнтові горизонтального положення (як обов'язковий захід), у разі необхідності рекомендовано внутрішньовенне введення рідини (введення фізіологічного розчину). Транзиторна гіпотензія, як правило, не є протипоказанням для подальшого застосування препарату. Подальше лікування проходить зазвичай без ускладнень після нормалізації артеріального тиску шляхом збільшення об'єму крові.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або зниженим артеріальним тиском може відбутися додаткове зниження артеріального тиску при застосуванні лізиноприлу. Цей ефект передбачається і зазвичай не є причиною припинення лікування. Якщо гіпотензія стає симптоматичною, зниження дози або припинення лікування препаратом Диротон® може стати необхідним.

У разі розвитку гострого інфаркту міокарда заборонено застосовувати лізиноприл, якщо лікування судинорозширювальними препаратами може погіршити гемодинамічний статус пацієнта (наприклад, якщо систолічний артеріальний тиск становить 100 мм рт. ст. або нижче) або у разі кардіогенного шоку. Якщо систолічний артеріальний тиск 120 мм рт. ст. або нижче, низькі дози слід застосовувати протягом перших 3 діб після інфаркту. Підтримуючі дози слід зменшити до 5 мг або тимчасово до 2,5 мг, якщо систолічний артеріальний тиск становить 100 мм рт. ст. або нижче. Якщо артеріальна гіпотензія продовжується (систолічний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст. протягом більше 1 години), слід припинити лікування даним препаратом.

Стеноз аортального та мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія.

Як усі інгібітори АПФ, лізиноприл слід призначати з обережністю пацієнтам зі стенозом мітрального клапана або обструкцією виходу з лівого шлуночка, такими як аортальний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія.

Порушення функції нирок.

При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу лізиноприлу слід підбирати залежно від показників кліренсу креатиніну (див. табл. 1 у розділі «Спосіб застосування та дози») та клінічної реакції на лікування. Рутинний контроль рівня калію та креатиніну в сироватці крові є частиною стандартної медичної практики лікування таких пацієнтів.

У пацієнтів із серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія, що виникає після початку терапії інгібіторами АПФ, може спричинити порушення функції нирок. У таких випадках може виникнути гостра ниркова недостатність, яка зазвичай є оборотною.

У деяких пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом ниркової артерії при одній нирці під час лікування інгібіторами АПФ збільшується рівень сечовини крові та креатиніну у сироватці крові, які зазвичай поверталися до норми після припинення лікування. Імовірність цього особливо велика у пацієнтів із нирковою недостатністю. При наявності реноваскулярної гіпертензії існує підвищений ризик тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності. Лікування таких пацієнтів слід розпочинати під суворим медичним наглядом із низьких доз і при ретельному титруванні доз. Оскільки лікування діуретиками є додатковим чинником ризику, їх застосування потрібно припинити, функцію нирок слід контролювати під час перших тижнів терапії лізиноприлом.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які не мають супутніх судинних захворювань нирок, розвивається збільшення рівня сечовини крові і рівня креатиніну в сироватці крові, зазвичай незначне і тимчасове, особливо якщо лізиноприл призначати одночасно з діуретиками. Це може відбуватися насамперед у пацієнтів з уже існуючими порушеннями функції нирок. Може виникнути потреба у зниженні дози та/або припиненні застосування діуретика та/або лізиноприлу.

Не слід розпочинати лікування у разі розвитку гострого інфаркту міокарда, пацієнтам з ознаками порушення функції нирок (рівень креатиніну в сироватці крові вище 177 мкмоль/л та/або альбумінурія вище 500 мг/24 години). У разі розвинутого під час лікування порушення функції нирок (рівень креатиніну в сироватці крові вище 265 мкмоль/л або вдвічі вище порівняно з початковим рівнем) лікар повинен розглянути можливість припинення лікування.

Підвищена чутливість, ангіоневротичний набряк.

Повідомляли про рідкісні випадки виникнення ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, глотки та/або гортані у пацієнтів, які проходять лікування інгібіторами АПФ, включаючи лізиноприл. Це може статися будь-коли під час лікування. У таких випадках прийом препарату необхідно терміново припинити, пацієнт повинен отримати відповідне лікування і перебувати під медичним наглядом до повного зникнення симптомів. У випадках, коли набряк локалізовано у ділянці язика, що не призводить до порушення дихання, пацієнт може потребувати тривалого спостереження, оскільки терапії антигістамінними засобами та кортикостероїдами може виявитися недостатньо.

Дуже рідко ангіоневротичний набряк, пов'язаний із набряком гортані або язика, може призвести до летального наслідку. Якщо набряк поширюється на язик, голосову щілину або гортань, може розвинутися порушення дихання, особливо у пацієнтів, які раніше перенесли хірургічне втручання на дихальних шляхах. У таких випадках слід негайно вжити заходів невідкладної терапії. Це може включати введення адреналіну та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів. Пацієнт повинен перебувати під ретельним медичним наглядом до повного і стійкого зникнення симптомів.

Інгібітори АПФ можуть спричинити більш виражений ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у хворих інших рас.

Пацієнти, які в анамнезі мали ангіоневротичний набряк, що не був пов'язаний із застосуванням інгібітора АПФ, може бути підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку у відповідь на застосування препаратів даної групи (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказане у зв'язку зі збільшенням ризику розвитку ангіоневротичного набряку. Лікування сакубітрилом/валсартаном слід розпочинати не раніше, ніж через 36 годин після прийому останньої дози лізиноприлу. Лікування лізиноприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та відагліптином може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад, набряк дихальних шляхів або язика з дихальною недостатністю або без неї) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам, які уже приймають інгібітори АПФ, розпочинати лікування рацекадотрилом, інгібіторами mTOR та відагліптином слід з обережністю.

Гемодіаліз.

Повідомляли про анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які проходили діаліз з використанням поліакрилонітрилових мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад, AN 69) та одночасно приймали інгібітори АПФ. Слід уникати цього поєднання, а також звернути увагу на використання іншого виду діалізної мембрани або іншого класу антигіпертензивних засобів.

Аферез ліпопротеїнів низької щільності (ЛНЩ).

Анафілактоїдні реакції, які становлять загрозу для життя (такі як глибока артеріальна гіпотензія, розлад дихання, блювання, алергічні шкірні реакції), зрідка розвиваються у пацієнтів, які отримують лікування інгібіторами АПФ, під час ЛНЩ-аферезу із застосуванням сульфату декстрану. Цих реакцій вдавалося уникнути шляхом тимчасового припинення прийому інгібіторів АПФ перед кожним аферезом.

Десенсибілізація.

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час десенсибілізуючої терапії (наприклад, до отрути перетинчастокрилих), розвиваються стійкі анафілактоїдні реакції. Цих реакцій вдалося уникнути у таких пацієнтів шляхом тимчасового припинення прийому інгібіторів АПФ, але після необережного повторного застосування препарату реакції відновлювалися.

Нейтропенія/агранулоцитоз.

Нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія та анемія можуть розвинутиися під час лікування інгібіторами АПФ. Нейтропенія рідко спостерігалася у пацієнтів з нормальною функцією нирок і у разі відсутності інших ускладнень. Нейтропенія та агранулоцитоз зникали після припинення лікування інгібіторами АПФ. Диротон® слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам із колагенозом судин (наприклад, у разі системного червоного вовчака або склеродермії), під час супутньої імуносупресивної терапії (наприклад, кортикостероїдами, цитотоксичними засобами, антиметаболітами), алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо на тлі порушення функції нирок. Застосування інгібіторів АПФ у таких пацієнтів може супроводжуватися розвитком особливо гострих інфекцій, які в деяких випадках не реагують на інтенсивне лікування антибіотиками.

У таких пацієнтів слід періодично перевіряти рівень лейкоцитів у крові під час лікування препаратом Диротон®, а також слід попередити пацієнта про необхідність повідомляти про виникнення будь-яких ознак інфекцій.

Етнічні особливості (раса).

Інгібітори АПФ є причиною розвитку ангіоневротичного набряку частіше у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і у випадку з іншими інгібіторами АПФ, лізиноприл може бути менш ефективним у пацієнтів негроїдної раси, у зниженні артеріального тиску, порівняно з пацієнтами інших рас, внаслідок наявності серед них великої кількості хворих на низькоренінову артеріальну гіпертензію.

Печінкова недостатність.

Дуже рідко інгібітори АПФ асоціювалися із синдромом, який розпочинається з холестатичної жовтяниці і швидко прогресує до фульмінантного некрозу та (іноді) до летального наслідку. Першопричина цього процесу невідома.

Якщо у пацієнтів, які приймають Диротон[®], розвивається жовтяниця або виражене підвищення активності печінкових ферментів, слід припинити прийом препарату та надати відповідну медичну допомогу.

Подвійна блокада РААС.

Існують докази того, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та аліскірену збільшує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та аліскірену протипоказана (див. розділи «Фармакодинаміка» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо застосування подвійної блокади вважається абсолютно необхідним, це повинно відбуватися тільки під наглядом фахівця та за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, електролітів і артеріального тиску. Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Гіперкаліємія.

Інгібітори АПФ можуть спричинити розвиток гіперкаліємії, оскільки вони пригнічують виділення альдостерону. Зазвичай даний ефект клінічно незначний у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Однак у пацієнтів із порушеннями функції нирок, цукровим діабетом та/або у пацієнтів, які приймають харчові добавки, що містять калій (у т. ч. замінники солі), калійзберігаючі діуретики (такі як спіронолактон, тріамтерен або амілорид), а також у пацієнтів, які застосовують лікарські засоби, які здатні підвищити рівень калію в сироватці крові (такі як гепарин, триметоприм або комбінований лікарський засіб ко-тримоксазол, відомий як триметоприм/сульфаметоксазол та особливо антагоністи альдостерону або блокатори рецепторів ангіотензину), може розвинути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ. При необхідності одночасного застосування вищезазначених препаратів рекомендується регулярно контролювати вміст калію в сироватці крові та функціональний стан нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кашель.

Повідомляли про кашель у період лікування інгібіторами АПФ. Кашель, як правило, сухий, без

мокротиння, стійкий і зникав після припинення лікування. Кашель, спричинений інгібіторами АПФ, потрібно розглядати як частину диференціального діагнозу кашлю.

Хірургічне втручання/анестезія.

У пацієнтів після хірургічних операцій та у тих, які отримують гіпотензивні засоби під час анестезії, лізиноприл може блокувати формування ангіотензину II внаслідок компенсаторного вивільнення реніну. При виникненні артеріальної гіпотензії, що вважається наслідком цього механізму, можна застосувати лікування шляхом підвищення об'єму циркулюючої крові.

Цукровий діабет.

Необхідний більш ретельний контроль рівня глюкози у перший місяць лікування інгібіторами АПФ додатково до попереднього лікування інсуліном або пероральними гіпоглікемічними препаратами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Препарати літію.

Загалом комбінація літію та лізиноприлу не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності.

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і, якщо необхідно, - замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю.

Оскільки інформація щодо можливості застосування лізиноприлу у період годування груддю відсутня, прийом лізиноприлу в цей період протипоказаний.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Під час керування автотранспортом або іншими механізмами слід враховувати можливість виникнення запаморочення або втоми.

Спосіб застосування та дози.

Дозування повинно бути індивідуальним відповідно до захворювання пацієнта та реакції артеріального тиску. Приймати перорально 1 раз на добу, щодня в один і той же час, незалежно від вживання їжі.

Дозу 2,5 мг можна отримати, розділивши таблетку Диротон® 5 мг на дві половини.

Артеріальна гіпертензія.

Диротон® можна застосовувати як монотерапію, так і в комбінації з іншими класами антигіпертензивних засобів.

Початкова доза. Рекомендована початкова доза зазвичай становить 10 мг. У пацієнтів з дуже активною РААС (особливо при реноваскулярній артеріальній гіпертензії, втраті натрію хлориду та/або дегідратації, серцевій декомпенсації або тяжкій артеріальній гіпертензії) може спостерігатися надмірне зниження артеріального тиску після прийому першої дози. Тому на початку лікування такі пацієнти повинні перебувати під наглядом лікаря, початкова рекомендована доза становить 2,5-5 мг. Пацієнтам із нирковою недостатністю також потрібно зменшити початкову дозу (див. нижче таблицю 1).

Підтримуюча доза. Звичайна ефективна підтримуюча доза становить 20 мг 1 раз на добу. Якщо при застосуванні призначеної дози протягом 2-4 тижнів не досягнуто бажаного терапевтичного ефекту, у подальшому дозу можна збільшити. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 80 мг.

Якщо є така можливість, пацієнтам, які приймають діуретичні засоби, за 2-3 дні до початку терапії лізиноприлом прийом цих засобів слід припинити. Якщо це неможливо, початкова доза лізиноприлу не повинна перевищувати 5 мг/добу. Необхідно перевіряти функцію нирок та рівень калію у сироватці крові. Наступні дози препарату Диротон® необхідно підбирати відповідно до реакції артеріального тиску. У разі потреби терапію діуретиками можна поновити.

Симптоматична гіпотензія може виникнути після початку лікування лізиноприлом. Це імовірніше у пацієнтів, які приймають діуретики під час лікування лізиноприлом. Оскільки у цих пацієнтів може спостерігатися дегідратація та/або надлишкове виведення натрію хлориду, препарат необхідно застосовувати з обережністю.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Дозування для хворих із нирковою недостатністю має базуватися на кліренсі креатиніну, як показано нижче у таблиці 1.

Підбір дозування для пацієнтів із нирковою недостатністю

Таблиця 1

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Початкова доза (мг/добу)
31-80	5-10
10-30	2,5-5
<10 (включаючи пацієнтів на діалізі)*	2,5*

*дозування та/або частоту прийому необхідно розраховувати, виходячи з показників реакції артеріального тиску.

Дозу можна поступово збільшувати, поки артеріальний тиск не нормалізується, або до досягнення максимальної дози - 40 мг/добу.

Застосування дітям з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років.

Рекомендована початкова доза становить 2,5 мг/добу пацієнтам з масою тіла від 20 до 50 кг та 5 мг/добу пацієнтам з масою тіла ≥ 50 кг. Дозу слід індивідуально коригувати до максимальної 20 мг/добу пацієнтам з масою тіла від 20 до 50 кг та до 40 мг/добу пацієнтам з масою тіла

≥ 50 кг. Дозування вище 0,61 мг/кг (або такі, що перевищують 40 мг) не вивчали у дітей (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Дітям зі зниженою функцією нирок слід призначати більш низьку початкову дозу або збільшити інтервал дозування.

Серцева недостатність.

Пацієнтам із симптоматичною серцевою недостатністю препарат Диротон[®] можна застосовувати як додаткову терапію до діуретиків та, якщо необхідно, - до наперстянки або бета-блокаторів. Лікування слід проводити під наглядом лікаря, щоб визначити початковий ефект на артеріальний тиск. Початкову добову дозу лізіноприлу, що дорівнює 2,5 мг, можна поступово збільшити до підтримувальної.

Рекомендований коефіцієнт збільшення дози через 2 тижні становить не більше 10 мг.

Доза препарату Диротон[®] повинна бути збільшена до максимальної добової дози, яку переносить пацієнт, - 35 мг/добу.

Підбір дозування повинен базуватися на клінічній реакції кожного окремого пацієнта.

Пацієнтам, які мають високий ризик симптоматичної гіпотензії, наприклад пацієнтам із виснаженням солей з або без гіпонатріємії, пацієнтам із гіповолемією або пацієнтам, які проходили інтенсивну терапію діуретиками, слід покращити свій стан, якщо це можливо, до початку терапії препаратом Диротон[®]. Необхідно перевіряти функцію нирок та рівень калію у сироватці крові.

Гострий інфаркт міокарда.

Пацієнти повинні отримувати, у міру необхідності, стандартне рекомендоване лікування, таке як тромболітики, ацетилсаліцилова кислота і бета-блокатори. Внутрішньовенне або трансдермальне застосування нітрогліцерину може бути використано разом з препаратом Диротон[®].

Початкова доза (перші 3 доби після перенесеного інфаркту).

Лікування препаратом Диротон[®] можна розпочати у перші 24 години після появи перших симптомів. Лікування не слід розпочинати, якщо показник систолічного артеріального тиску становить менше 100 мм рт. ст. Початкова доза препарату Диротон[®] становить 5 мг перорально, потім приймати 5 мг через 24 години, 10 мг - через 48 годин та потім 10 мг 1 раз на добу.

При низькому систолічному тиску (≤ 120 мм рт. ст.) або протягом перших 3-х діб після інфаркту показане застосування низької дози (2,5 мг/добу).

У разі ниркової недостатності (кліренс креатиніну <80 мл/хв) початкову дозу препарату Диротон[®] необхідно підбирати відповідно до показників кліренсу креатиніну пацієнта (див.

табл. 1).

Підтримуюча доза. Підтримуюча доза становить 10 мг 1 раз на добу. У разі виникнення артеріальної гіпотензії (систолічний тиск ≤ 100 мм рт. ст.) підтримуюча добова доза - 5 мг на добу, у разі необхідності зазначену дозу можна зменшити до 2,5 мг. Якщо після прийому препарату Диротон[®] спостерігається тривала артеріальна гіпотензія (систолічний тиск залишається меншим за 90 мм рт. ст. протягом більше 1 години), необхідно відмінити терапію препаратом.

Рекомендується терапія протягом 6 тижнів, потім необхідно провести повторну оцінку стану пацієнта. Пацієнтам із симптомами серцевої недостатності необхідно і надалі продовжувати лікування препаратом Диротон[®].

Діабетична нефропатія.

Для хворих на цукровий діабет II типу, з артеріальною гіпертензією та початковою стадією нефропатії доза становить 10 мг 1 раз на добу, яку у разі необхідності можна збільшити до 20 мг 1 раз на добу для досягнення стійкого діастолічного артеріального тиску нижче 90 мм рт. ст.

У разі ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу препарату Диротон[®] необхідно підбирати відповідно до показників кліренсу креатиніну пацієнта (див. табл. 1).

Діти

У дітей з артеріальною гіпертензією віком > 6 років, засіб має обмежену ефективність і безпеку, однак даних щодо інших показань немає (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Лізіноприл не рекомендується застосовувати для лікування дітей за іншими показаннями, окрім артеріальної гіпертензії.

Лізіноприл не рекомендується застосовувати для лікування дітей віком до 6 років або дітей з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Застосування пацієнтам літнього віку.

У ході клінічних досліджень не виявлено різниці в ефективності або безпеці лікування лізіноприлом залежно від віку. Оскільки в літньому віці часто спостерігається зниження функції нирок, початкову дозу лізіноприлу необхідно підбирати відповідно до вказівок, наведених у таблиці 1. Після цього дозу потрібно підбирати відповідно до реакції та артеріального тиску.

Застосування пацієнтам із трансплантатом нирки.

Досвіду застосування лізіноприлу пацієнтам із трансплантованою ниркою немає, отже, лікування препаратом Диротон[®] таким пацієнтам не рекомендується.

-

Діти.

Препарат Диротон® може бути застосований дітям тільки з артеріальною гіпертензією і віком від 6 років.

Передозування.

Дані щодо передозування препарату Диротон® у людей обмежені. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати артеріальну гіпотензію, циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, прискорене серцебиття, брадикардію, запаморочення, неспокій і кашель.

При передозуванні рекомендується внутрішньовенне введення фізіологічного розчину. У випадках виникнення артеріальної гіпотензії пацієнта необхідно покласти у горизонтальне положення. Якщо є можливість, можна застосувати інфузійне введення ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів.

Якщо препарат застосовували нещодавно, слід вжити заходів із виведення лізиноприлу з організму (наприклад, викликати блювання, промити шлунок, застосувати абсорбенти та сульфат натрію). Лізиноприл можна видалити із загального кровотоку за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідно часто перевіряти показники життєво важливих органів, концентрацію електролітів та креатиніну в сироватці крові. Використання кардіостимулятора показано при стійкій до терапії брадикардії.

Побічні реакції.

Під час лікування препаратом Диротон® та іншими інгібіторами АПФ спостерігали та повідомляли про наступні побічні реакції з такою частотою: дуже часті ($\geq 1/10$), часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), поодинокі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо визначити за наявними даними).

З боку системи крові та лімфатичної системи

поодинокі: зниження гемоглобіну, зниження гематокриту;
рідкісні: пригнічення функції кісткового мозку, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз (див. розділ «Особливості застосування»), гемолітична анемія, лімфаденопатія, аутоімунне захворювання.

З боку імунної системи

частота невідома: анафілактична/анафілактоїдна реакція.

З боку обміну речовин і харчування

рідкісні: гіпоглікемія.

З боку нервової системи та психічні розлади

часті: запаморочення, головний біль;
нечасті: зміни настрою, парестезії, вертиго, розлади смаку, розлади сну, галюцинації;
поодинокі: сплутаність свідомості, порушення нюху;
частота невідома: симптоми депресії, синкопе.

З боку серця і судин

часті: ортостатичні ефекти (включаючи артеріальну гіпотензію);
нечасті: інфаркт міокарда або порушення мозкового кровообігу, можливо, внаслідок надмірної артеріальної гіпотензії у пацієнтів із високим ризиком (див. розділ «Особливості застосування»), серцебиття, тахікардія, феномен Рейно.

З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння

часті: кашель;

нечасті: риніт;
рідкісні: бронхоспазм, синусит, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

Шлунково-кишкові розлади

часті: діарея, блювання;
нечасті: нудота, біль у животі та розлади травлення;
поодинокі: сухість у роті;
рідкісні: панкреатит, кишковий ангіоневротичний набряк, гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), жовтяниця та печінкова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірної клітковини

нечасті: висип, свербіж;
поодинокі: кропив'янка, алопеція, псоріаз, гіперчутливість/ангіоневротичний набряк: ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»);
рідкісні: пітливість, пемфігус, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, псевдолімфома шкіри.

Повідомляли про комплекс симптомів, який може включати один або декілька з наступних: гарячка, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивні антинуклеарні антитіла (ANA), підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія та лейкоцитоз, висипання, фоточутливість або інші дерматологічні прояви.

З боку нирок і сечовивідних шляхів

часті: порушення функції нирок;
поодинокі: уремія, гостра ниркова недостатність;
рідкісні: олігурія/анурія.

Ендокринні розлади

поодинокі: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH).

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

нечасті: імпотенція;
поодинокі: гінекомастія.

Загальні розлади та реакції у місці введення

нечасті: стомлюваність, астенія.

Дослідження

нечасті: підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, підвищення рівня печінкових ферментів, гіперкаліємія;
поодинокі: підвищення рівня білірубину в сироватці крові, гіпонатріємія.

Дані клінічних досліджень щодо безпеки свідчать про те, що лізиноприл загалом добре переноситься педіатричними пацієнтами з артеріальною гіпертензією, і що профіль безпеки в цій віковій групі порівнянний з таким у дорослих.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Упаковка.

14 таблеток у блістері, по 1 або по 2, або по 4 блістери в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.