

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## ДИРОТОН® (DIROTON®)

### **Склад:**

діюча речовина: лізіноприл;

1 таблетка містить 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг, або 20 мг лізіноприлу у вигляді лізіноприлу дигідрату;

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

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ).

Код АТС С09А А03.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

- Есенціальна гіпертензія.
- Серцева недостатність (симптоматичне лікування).
- Гострий інфаркт міокарда (короткотривале лікування (6 тижнів) гемодинамічно стабільних пацієнтів не пізніше ніж через 24 години після гострого інфаркту міокарда).
- Лікування початкової нефропатії пацієнтів, хворих на цукровий діабет II типу, з артеріальною гіпертензією.

#### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до діючої або допоміжних речовин препарату.
- Ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний з попереднім лікуванням іншими інгібіторами АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Стеноз аорти або мітрального клапана або гіпертрофічна кардіоміопатія з порушенням гемодинаміки.
- Первинний гіперальдостеронізм.
- Стеноз ниркової артерії (білатеральний або односторонній).
- Кардіогенний шок.
- Стан із нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда.
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Застосування пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі з використанням високопроточних мембран (наприклад AN 69).
- Рівень креатиніну в сироватці крові > 220 мкмоль/л.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Приймають один раз на добу, в один і той же час, незалежно від прийому їжі.

##### *Есенціальна гіпертензія.*

**Початкова доза.** Рекомендована початкова доза зазвичай становить 10 мг. У пацієнтів з дуже активною ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (особливо при реноваскулярній артеріальній гіпертензії, надлишковому виведенні 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 з нирковою недостатністю також потрібно зменшити початкову дозу (див. таблицю).

**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, в подальшому дозу можна збільшити. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 80 мг.

У разі якщо хворі 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 на добу, при цьому рекомендується забезпечити нагляд лікаря за хворим після прийому першої дози, оскільки можливий розвиток симптоматичної гіпотензії (максимальна дія проявляється через 6 год після прийому препарату).

На початку лікування лізиноприлом може розвинути артеріальна гіпотензія. Це найбільш вірогідно у пацієнтів, які вже застосовують діуретики. Оскільки у цих пацієнтів може спостерігатися дегідратація та/або надлишкове виведення натрію хлориду, препарат необхідно застосовувати з обережністю.

#### *Серцева недостатність.*

Лізиноприл можна застосовувати одночасно з діуретиками й/або препаратами дигіталісу. При цьому попередньо, якщо це можливо, дозу діуретика слід знизити. Початкову добову дозу лізиноприлу, що дорівнює 2,5 мг, можна поступово збільшити до підтримуючої дози 5-20 мг на добу.

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

Максимальна добова доза лізиноприлу  $\square$  35 мг/добу.

Перед початком лікування лізиноприлом та під час лікування препаратом слід регулярно контролювати артеріальний тиск, показники функції нирок, концентрацію калію й натрію в крові, щоб уникнути розвитку артеріальної гіпотензії та пов'язаного з нею порушення функції нирок.

#### *Діабетична нефропатія.*

Добова доза для інсуліннезалежних хворих із цукровим діабетом, які страждають на артеріальну гіпертензію, становить 10 мг за один прийом на добу. Якщо необхідно, дозу можна збільшити до 20 мг на добу з метою досягнення оптимального діастолічного тиску (повинен бути нижче 90 мм рт. ст.).

#### *Гострий інфаркт міокарда.*

У разі застосування лізиноприлу в перші 24 год після інфаркту початкова доза препарату повинна становити 5 мг на добу, через 24 год повторно призначають 5 мг, через 48 год – 10 мг, надалі підтримуюча доза становить 10 мг на добу. Тривалість курсу лікування – 6 тижнів. При потребі лікування проводять за звичайною у таких випадках схемою, наприклад призначають тромболітичні препарати, ацетилсаліцилову кислоту й  $\beta$ -блокатори.

При низькому систолічному тиску ( $\leq 120$  мм рт. ст.) або протягом перших 3-х днів після інфаркту показане застосування низької дози (2,5 мг/добу), після чого, якщо дозволяє стан хворого, можна продовжувати лікування більшою дозою. У випадку розвитку артеріальної гіпотензії (сistolічний тиск  $\leq 100$  мм рт. ст.) рекомендовано знизити підтримуючу дозу до 5 мг/добу, при необхідності  $\square$  з проміжним скороченням до 2,5 мг/добу.

Показанням для припинення лікування лізиноприлом є артеріальна гіпотензія, що продовжується, коли через одну годину після застосування препарату систолічний тиск залишається нижче 90 мм рт. ст. При розвитку серцевої недостатності необхідно дотримуватися інструкції з дозування, викладеної у відповідному розділі.

#### *Пацієнти з порушеною функцією нирок.*

Оскільки елімінація лізиноприлу здійснюється нирками, початкова доза залежить від показників кліренсу креатиніну, підтримуюча доза залежить від клінічної реакції й підбирається при регулярному вимірюванні показників функції нирок, концентрації калію й натрію в крові.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Початкова доза (мг/доба)
31 - 70	5 - 10
10 - 30	2,5 - 5
< 10	2,5*
(включаючи хворих, які перебувають на гемодіалізі)*	

\* Прийом лізиноприлу можна припинити на час проведення діалізу.

Дозу і частоту прийому лікарського препарату визначають за параметрами зниження артеріального тиску.

Максимальна доза лізиноприлу становить 40 мг/добу.

*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, слід визначати дозу, прийняту при нирковій недостатності.

*Застосування пацієнтам з трансплантатом нирки*

Досвіду застосування лізіноприлу пацієнтам безпосередньо після пересадки нирки немає, отже, лікування Диротоном® таким пацієнтам не рекомендується.

### **Побічні реакції.**

Побічні ефекти, як правило, слабо виражені і короткочасні, припинення лікування необхідне в крайніх випадках.

Можуть спостерігатися нижчезазначені побічні ефекти, що згруповані відповідно до класів систем органів і частоти виникнення.

<b>Класи систем органів</b>	<b>Побічні реакції</b>
<i>Порушення з боку крові та лімфатичної системи</i>	Пригнічення діяльності кісткового мозку, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, лімфаденопатія
<i>Порушення з боку імунної системи</i>	Аутоімунне захворювання, ангіоедема
<i>Ендокринні порушення</i>	Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону
<i>Порушення харчування та обміну речовин</i>	Гіпоглікемія
<i>Порушення з боку нервової системи</i>	Запаморочення, головний біль, парестезія, вертиго, розлад смаку, непритомність
<i>Психічні порушення</i>	Зміна настрою, порушення сну, сплутаність свідомості, депресія
<i>Кардіологічні порушення</i>	Прискорене серцебиття, тахікардія, інфаркт міокарда можливий як ускладнення надмірної гіпотензії, у пацієнтів з високим ризиком
<i>Судинні порушення</i>	Ортостатичні явища (включаючи артеріальну гіпотензію), порушення мозкового кровообігу можливе як ускладнення надмірної гіпотензії, у пацієнтів з високим ризиком, феномен Рейно
<i>Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення</i>	Кашель, запалення слизової оболонки носа, бронхоспазм, синусит, алергічний альвеоліт, еозинофільна пневмонія
<i>Порушення з боку травної системи</i>	Блювання, діарея, нудота, болі в ділянці живота, диспепсія, сухість у роті, панкреатит, інтестинальний ангіоневротичний набряк
<i>Порушення з боку гепатобіліарної системи</i>	Гепатоцелюлярна або холестатична жовтяниця, гепатит, печінкова недостатність
<i>Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	Висип, свербіж, гіперчутливість/ангіоневротичний набряк (обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані), кропив'янка, алопеція, псоріаз, підвищене потовиділення, пухирчатка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, поліморфна еритема, псевдолімфома шкіри*
<i>Порушення з боку сечовидільної системи</i>	Порушення функції нирок, уремія, гостра ниркова недостатність, олігурія/анурія
<i>Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>	Імпотенція, гінекомастія
<i>Системні порушення та ускладнення у місці введення</i>	Біль у грудях, стомлюваність, астенія

<i>Зміни лабораторних показників</i>	Збільшення рівня сечовини, креатиніну в сироватці крові, збільшення активності ферментів печінки, гіперкаліємія, підвищення гематокриту, зниження рівня гемоглобіну, збільшення рівня сироваткового білірубину, гіпонатріємія
--------------------------------------	---

\* Комплекс симптомів, який може включати в себе як одне, так і декілька проявів: відчуття жару, біль у м'язах, суглобах, артрит, васкуліт, еозинофілія, лейкоцитоз та/або позитивна реакція на антинуклеарні антитіла, прискорення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), фото сенсibiliзація, висип. При розвитку тяжкої шкірної реакції слід припинити лікування лізиноприлом і негайно звернутися до лікаря. Стосовно безпеки препаратів, що містять лізиноприл, також повідомлялося про такі побічні реакції: порушення рівноваги, дезорієнтація, порушення нюху, глосит, непритомність, м'язові спазми, задишка, інфекції верхніх дихальних шляхів, зменшення апетиту, запор, гіперемія шкіри, протеїнурія. Дані щодо безпеки, отримані в ході клінічних досліджень, показують, що лізиноприл, в цілому, добре переноситься педіатричними пацієнтами, які страждають на артеріальну гіпертензію, а профіль безпеки в даній віковій групі порівнянний з профілем групи дорослих пацієнтів.

### ***Передозування.***

Дані щодо передозування 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.

*Лікування симптоматичне.* Крім загальних заходів, спрямованих на виведення лізиноприлу з організму (промивання шлунка, прийом адсорбентів і сульфату калію протягом 30 хвилин після прийому лізиноприлу), необхідний контроль за життєвими показниками та їх коригування у відділенні інтенсивної терапії. Необхідний безперервний контроль рівня електролітів і концентрації креатиніну у сироватці крові. Рекомендованим лікуванням при передозуванні є внутрішньовенне введення стандартного сольового розчину і поповнення об'єму рідини. Якщо в результаті даних заходів не було досягнуто бажаного результату, необхідне внутрішньовенне введення катехоламіну. Слід також брати до уваги лікування ангіотензином II.

Брадикардію можна зменшити шляхом прийому атропіну. Слід розглянути можливість встановлення кардіостимулятора при розвитку стійкої до лікування брадикардії. Лізиноприл можна видалити із загального кровотоку за допомогою гемодіалізу. Під час діалізу слід уникати застосування поліакрилнітрилових мембран з високою щільністю потоку.

### ***Застосування в 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 у вагітних.

*Період годування груддю.* Оскільки інформація щодо можливості застосування лізиноприлу під час годування груддю відсутня, прийом лізиноприлу протипоказаний.

### ***Діти.***

Препарат не застосовують дітям.

### ***Особливості застосування.***

*Значне зниження артеріального тиску, що супроводжується симптоматичною гіпотензією, може виникати у пацієнтів з гіповолемією та/або зменшенням об'єму міжклітинної рідини, що виникають у результаті лікування сечогінними засобами або у разі обмеження споживання харчової солі та при інших формах втрати рідини (підвищене потовиділення, тривале блювання, діарея, діаліз), а також у разі серцевої недостатності. При виникненні артеріальної гіпотензії слід надати пацієнтові горизонтального положення, як обов'язковий захід рекомендовано внутрішньовенне вливання рідини (вливання фізіологічного розчину). Минуща артеріальна гіпотензія, як правило, не є протипоказанням для подальшого лікування, однак може виникнути необхідність тимчасового припинення або зниження дози.*

По можливості слід усунути гіповолемію та/або зменшення обсягу міжклітинної рідини до початку лікування лізіноприлом і ретельно проконтролювати вплив початкової дози на артеріальний тиск. У разі порушення мозкового кровообігу або ішемічної хвороби серця різке початкове падіння артеріального тиску може бути причиною інсульту або інфаркту міокарда.

У разі розвитку *гострого інфаркту міокарда* заборонено застосовувати лізіноприл, 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 (2,5 мг/добу) слід застосовувати протягом перших 3 діб після інфаркту. При артеріальній гіпотензії підтримуючі дози слід зменшити до 5 мг або тимчасово до 2,5 мг. При стійкій артеріальній гіпотензії (систолічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст. протягом більше 1 години) слід припинити лікування даним препаратом.

#### *Аортальний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія*

Як усі судинорозширювальні засоби, інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю з огляду на передуючу обструкцію шляхів відтоку.

#### *Порушення функції нирок*

При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу лізіноприлу потрібно підбирати залежно від показників кліренсу креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози») та клінічної реакції на лікування. Для таких пацієнтів рекомендований постійний моніторинг концентрації калію та креатиніну в крові.

У пацієнтів із серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія, що виникає після початку терапії інгібіторами АПФ, може спричинити порушення функції нирок. Повідомлялося про гостру ниркову недостатність, яка в таких випадках, як правило, оборотна.

У разі стенозу ниркової артерії (зокрема в разі двостороннього стенозу або стенозу артерії єдиної нирки), як і при гіповолемії та/або зменшенні обсягу міжклітинної рідини або недостатньому кровообігу, артеріальна гіпотензія, що розвинулася при прийомі лізіноприлу, може спричинити або посилити порушення функції нирок, що також може призвести до розвитку гострої ниркової недостатності; остання, як правило, оборотна після припинення терапії. Незначне або короткочасне підвищення АМК і рівня креатиніну також може статися у випадку, не пов'язаному з судинними захворюваннями нирок, зокрема у разі одночасного прийому сечогінних засобів. Необхідно проявляти особливу обережність і здійснювати постійне спостереження за функцією нирок у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Не слід починати лікування у разі розвитку *гострого інфаркту міокарда*, якщо функція нирок пацієнта знаходиться в зоні ризику (рівень креатиніну в сироватці вище 177 мкмоль/л та/або альбумінурія вище 500 мг/24 год). У разі розвинутого під час лікування порушення функції нирок (рівень креатиніну в сироватці вище 265 мкмоль/л або вдвічі вище порівняно з початковим рівнем) лікар повинен розглянути можливість припинення лікування.

#### *Підвищена чутливість, ангіоневротичний набряк*

Рідко повідомлялося про ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, глотки та/або гортані у пацієнтів, які проходять лікування інгібіторами АПФ, включаючи лізіноприл. Набряк може розвиватися в ході лікування у 0,1-1,0 % пацієнтів. У такому разі слід негайно припинити лікування, пацієнт повинен перебувати під медичним наглядом до повного зникнення симптомів.

Навіть при повному швидкому зникненні набряку з обличчя і губ для полегшення симптомів можна застосовувати антигістамінні засоби. Ангіоневротичний набряк, що вражає гортань, може призвести до летального наслідку. Ураження язика, голосової щілини або дихального горла може спричинити обструкцію дихальних шляхів, тому слід негайно розпочати відповідне лікування: 0,3-0,5 мл розчину епініфрину 0,1 % (0,3-0,5 мг епініфрину) підшкірно або 0,1 мл внутрішньовенно повільно, застосування глюкокортикоїдів, антигістамінних засобів.

#### *Оперативне втручання/анестезія*

Під час порожнинної операції або загальної анестезії із застосуванням препаратів, що провокують розвиток артеріальної гіпотензії, лізіноприл блокує утворення ангіотензину II на тлі компенсаторного виділення реніну. Артеріальну гіпотензію, що розвивається в результаті дії даного механізму, можна усунути за допомогою поповнення обсягу рідини.

### *Гемодіаліз*

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

### *Аферез ЛНЩ*

Анафілактоїдні реакції, які становлять загрозу для життя (такі як глибока артеріальна гіпотензія, розлад дихання, блювання, алергічні шкірні реакції), можуть розвиватися у пацієнтів, які проходять лікування інгібіторами АПФ, під час ЛНЩ (ліпопротеїни низької щільності) аферезу із застосуванням сульфату декстрану. З цієї причини під час аферезу ЛНЩ інгібітори АПФ, що застосовуються для лікування артеріальної гіпертензії або серцевої недостатності, слід тимчасово замінити іншими препаратами.

*Десенсибілізація, спричинена отрутою комах*, належить до анафілактоїдних реакцій у деяких пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ. Даних реакцій, що створюють загрозу для життя, можна уникнути за допомогою завчасної відмови від застосування інгібіторів АПФ.

### *Нейтропенія/агранулоцитоз*

Нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія і анемія можуть розвинути в ході лікування інгібіторами АПФ пацієнтів, з артеріальною гіпертензією. Дані патології рідко спостерігалися у пацієнтів з нормальною функцією нирок і за відсутності інших ускладнень. Нейтропенія і агранулоцитоз зникали після припинення лікування інгібіторами АПФ. Диротон® слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з порушенням функції нирок, зокрема при захворюваннях, що вражають судинну систему обох нирок і сполучні тканини (наприклад у разі системного червоного вовчака або склеродермії), а також під час супутньої імуносупресивної терапії (наприклад, кортикостероїдами, цитотоксичними засобами, антиметаболітами). 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 Диротоном®, а також слід попередити пацієнта про необхідність повідомляти про виникнення будь-яких інфекцій.

### *Етнічні особливості (раса)*

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту є причиною розвитку ангіоневротичного набряку частіше у темношкірих пацієнтів, ніж у світлошкірих.

Як і у випадку з іншими інгібіторами АПФ, ефективність Диротону® підвищується у темношкірих пацієнтів, внаслідок наявності серед них великої кількості хворих на низькоренінову артеріальну гіпертензію порівняно зі світлошкірими.

### *Печінкова недостатність*

Дуже рідко випадках інгібітори АПФ можуть прискорювати розвиток холестатичної жовтяниці або гепатиту, що може призвести до швидкого розвитку некрозу, а іноді і смерті. Першопричина цього процесу невідома. Якщо у пацієнтів, які приймають Диротон®, розвивається жовтяниця або виражене підвищення активності печінкових ферментів, слід припинити застосування лізіноприлу і продовжити лікування альтернативними препаратами.

### *Гіперкаліємія*

Лікування лізіноприлом може супроводжуватися розвитком гіперкаліємії, зокрема при нирковій недостатності та/або серцевій недостатності. Поповнення калію або лікування із застосуванням калійзберігаючих сечогінних засобів загалом не рекомендується, оскільки воно може призвести до значного підвищення рівня калію в сироватці. Якщо одночасний прийом вищезазначених препаратів обов'язковий, рекомендується частий контроль рівня калію в сироватці.

*У літньому віці* однакові дози препарату можуть супроводжуватися підвищенням його концентрації в крові, з цієї причини слід визначати дозу з особливою обережністю і з урахуванням стану функції нирок пацієнта. Незважаючи на це, між молодими і літніми пацієнтами не було виявлено суттєвих відмінностей в гіпотензивній ефективності лізіноприлу.

### *Кашель*

Повідомляється про виникнення кашлю в період лікування інгібіторами АПФ. Кашель, як правило, сухий, без мокротиння, припинявся після припинення лікування.

### *Цукровий діабет*

Необхідний більш ретельний контроль рівня глюкози в перший місяць лікування інгібіторами АПФ додатково до попереднього лікування інсуліном або пероральними гіпоглікемічними препаратами.

#### *Препарати літію*

Не рекомендовано поєднувати препарати літію та лізиноприл.

#### *Вагітність.*

Диротон не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування слід негайно припинити і, при необхідності, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Враховуючи, можливість виникнення запаморочення та розвитку втомлюваності, лізиноприл може вплинути на здатність керування автотранспортом та роботу з іншими механізмами, особливо на початку лікування. Тому слід утриматися від керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами до встановлення індивідуальної реакції на препарат.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

##### *Калійзберігаючі діуретики і калієві добавки*

Супутній прийом калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, триамтерену і амilorиду), калію і калієвмісних замінників солі вимагає обережності. Гіперкаліємія в деяких випадках може призвести до порушення функцій нирок. З цієї причини дане поєднання препаратів можна призначати лише при подальшому ретельному спостереженні лікаря і при регулярному контролі рівня калію в сироватці та функції нирок.

##### *Сечогінні засоби*

Одночасний прийом сечогінних засобів з лізиноприлом, як правило, чинить гіпотензивну дію. Слід виявляти особливу обережність при додаванні Диротону® до терапії пацієнтів, які приймають сечогінні засоби, оскільки значне зниження артеріального тиску можливе внаслідок зменшення об'єму міжклітинної рідини та/або надлишкового виведення хлориду натрію з організму. З урахуванням вищесказаного, ризик розвитку симптоматичної гіпотензії можна знизити, якщо припинити прийом сечогінних засобів і збільшити об'єм рідини або споживання солі до початку визначення дозування лізиноприлу, а також на початку лікування низькими дозами інгібіторів АПФ.

##### *Інші антигіпертензивні засоби*

Прийом інших супутніх антигіпертензивних препаратів може посилювати антигіпертензивний ефект Диротону®.

Одночасний прийом нітроглицерину та інших нітратів або інших судинорозширювальних засобів може додатково знижувати артеріальний тиск.

##### *Нестероїдні протизапальні препарати (включаючи ацетилсаліцилову кислоту в дозуванні*

*3 г/добу)*

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) можуть зменшувати гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ. Крім того, повідомляється про підвищення рівня калію в сироватці, спричинене НПЗП та інгібіторами АПФ, що може призвести до порушення функції нирок. Дана дія, як правило, оборотна, а її прояв можливий, перш за все, у пацієнтів з попереднім порушенням функції нирок.

##### *Ацетилсаліцилова кислота, тромболітичні препарати, бета-блокатори, нітрати*

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

##### *Препарати літію*

Інгібітори АПФ можуть знижувати екскрецію літію, що може супроводжуватися підвищенням токсичності. Беручи до уваги даний факт, не рекомендований одночасний прийом Диротону® з препаратами літію, однак якщо одночасний прийом даних препаратів необхідний, слід регулярно контролювати рівень літію в сироватці.

##### *Протидіабетичні засоби*

Одночасний прийом протидіабетичних засобів з інгібіторами АПФ може посилювати гіпоглікемічний ефект інсуліну та сульфонілсечовини, що підвищує ризик розвитку симптоматичної гіпоглікемії. Однак, підвищення толерантності до глюкози може знижувати необхідну дозу інсуліну або сульфонілсечовини. Дана взаємодія, як правило, проявляється в перший тиждень комбінованого лікування у пацієнтів з нирковою недостатністю.

#### *Симптоміметики*

Симптоміметики можуть знижувати гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ. З цієї причини необхідно більш ретельно контролювати артеріальний тиск пацієнта, для того щоб встановити, чи був досягнутий бажаний терапевтичний ефект.

#### *Трициклічні антидепресанти, нейролептичні засоби, анестезуючі засоби*

Одночасний прийом трициклічних антидепресантів, нейролептичних засобів або анестезуючих засобів може посилювати гіпотензивний ефект Диротону®.

#### *Золото*

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

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Лізиноприл знижує рівень ангіотензину-II і альдостерону в плазмі, одночасно підвищуючи концентрацію вазодилатора брадикініну. Лізиноприл спричиняє зниження периферичного судинного опору й артеріального тиску, хвилинний об'єм серця може збільшитися при незмінній частоті серцевих скорочень, також може посилитися нирковий кровообіг.

Артеріальний тиск починає знижуватися через годину після прийому препарату внутрішньо, максимальний гіпотензивний ефект досягається через 6 год. Тривалість дії лізиноприлу (близько 24 год) залежить від дози. При тривалому лікуванні ефективність препарату не знижується. При різкому припиненні лікування великих перепадів артеріального тиску (синдром відміни) не виникає.

Хоча первинна дія лізиноприлу пов'язана із системою ренін-ангіотензин-альдостерону, препарат ефективний і в разі артеріальної гіпертензії, яка протікає з низьким вмістом реніну.

Крім безпосереднього зниження артеріального тиску, лізиноприл зменшує альбумінурію за рахунок змін гістології й гемодинаміки гломерулярного апарату нирок. У ході контрольованих випробувань у хворих на цукровий діабет не спостерігалось ні коливань рівня цукру в крові, ні почастишання гіпоглікемії.

Відіграє позитивну роль у відновленні функції ушкодженого ендотелію у хворих із гіперглікемією.

#### *Фармакокінетика.*

##### *Всмоктування*

При пероральному прийомі лізиноприлу пік концентрації в сироватці досягається приблизно через 7 годин. Зважаючи на кількість, що виділяється з 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 з NYHA класу II-IV серцевої недостатності. Прийом їжі не впливає на всмоктування лізиноприлу.

##### *Розподіл*

Крім зв'язування з АПФ, лізиноприл не зв'язується з іншими білками сироватки крові. Як показують дослідження на тваринах, лізиноприл в невеликій кількості проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

##### *Виведення*

Лізиноприл не зазнає метаболізму і виводиться виключно нирками в незміненому вигляді. Після збільшення дози ефективний період напіврозпаду становить 12,6 години. Кліренс лізиноприлу становить приблизно 50 мл/хв у здорових добровольців. Після виведення значної кількості вільної активної речовини слідує більш повільне виведення фракції, зв'язаної з АПФ.

##### *Порушення функції печінки*



У пацієнтів з цирозом печінки всмоктування лізиноприлу сповільнюється залежно від порушення функції печінки приблизно на 30 % (як визначено при виділенні з сечею). З іншого боку, його виведення зменшується і веде до збільшення ефективності лізиноприлу на 50 %.

#### *Порушення функції нирок*

Порушення функції нирок зменшує виведення лізиноприлу, який виводиться нирками. Дане зменшення має клінічне значення тільки тоді, коли рівень гломерулярної фільтрації менше 30 мл/хв. Якщо кліренс креатиніну становить 30-80 мл/хв, середня площа під кривою збільшується тільки на 13 %. Якщо кліренс креатиніну становить від 5 до 30 мл/хв, незважаючи на це, середня площа під кривою збільшується в 4,5 рази порівняно з нормою. Лізиноприл можна видалити за допомогою діалізу.

#### *Серцева недостатність*

При наявності серцевої недостатності вплив лізиноприлу збільшується (AUC збільшується приблизно на 25 %). З іншого боку, абсолютна біодоступність лізиноприлу знижується приблизно до 16 % у пацієнтів із серцевою недостатністю.

#### *Дитяча популяція*

Фармакокінетичний профіль лізиноприлу був досліджений у 29 пацієнтів у віці від 6 до 16 років, які страждають на артеріальну гіпертензію, і у яких швидкість клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. При прийомі дози від 0,1 до 0,2 мг/кг стали значення концентрації лізиноприлу в плазмі, досягнуте протягом 6 годин, а також ступінь всмоктування, що ґрунтується на виведенні з сечею, становили приблизно 28 %. Значення відрізнялися від значень, отриманих у дорослих пацієнтів. Значення AUC і C<sub>макс</sub> у дітей в даному дослідженні збігаються зі значеннями, отриманими у дорослих.

#### *Літні пацієнти*

У літніх пацієнтів рівень лізиноприлу, як правило, вищий через порушення функції нирок; AUC приблизно на 60 % вище, ніж у більш молодих пацієнтів.

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### **Основні фізико-хімічні властивості:**

##### *Диротон®*, таблетки по 2,5 мг:

плоскі таблетки білого або майже білого кольору круглі з фаскою, з гравіруванням "2.5" з одного боку й рискою □ з іншого;

##### *Диротон®*, таблетки по 5 мг:

плоскі таблетки білого або майже білого кольору круглі з фаскою, з гравіруванням "5" з одного боку й рискою □ з іншого;

##### *Диротон®*, таблетки по 10 мг:

чотирикутні злегка двоопуклі таблетки білого або майже білого кольору, з гравіруванням "10" з одного боку й рискою □ з іншого;

##### *Диротон®*, таблетки по 20 мг:

п'ятикутні двоопуклі таблетки білого або майже білого кольору, з гравіруванням "20" з одного боку й рискою □ з іншого.

#### **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, 2 або 4 блістери в картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина/  
Gedeon Richter Plc, Hungary.

**Місцезнаходження.**

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

H-1103, Budapest, Gyömrői ut. 19-21 Hungary