

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ДИРОТОН
(DIROTON)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: лізіноприл;

N - [N - [(IS)- 3-фенілпропіл]- L-лізил]- L-пролін дигідрат;

основні фізико-хімічні властивості:

Диротон таблетки по 2,5 мг:

плоскі таблетки білого або майже білого кольору, у формі диска з фаскою, з маркуванням "2,5" на одній стороні й рисою - на іншій;

Диротон таблетки по 5 мг:

плоскі таблетки білого або майже білого кольору, у формі диска з фаскою, з маркуванням "5" на одній стороні й рисою - на іншій;

Диротон таблетки по 10 мг:

чотирикутні, двоопуклі таблетки білого або майже білого кольору, з маркуванням "10" на одній стороні й рисою - на іншій;

Диротон таблетки по 20 мг:

п'ятикутні, двоопуклі таблетки білого або майже білого кольору, з маркуванням "20" на одній стороні й рисою - на іншій;

склад: 1 таблетка містить 2,5 мг, або 5, мг або 10 мг, або 20 мг лізіноприлу;

допоміжні речовини: магнію стеарат, тальк, маніт, крохмаль кукурудзяний, кальцію гідрофосфат дигідрат.

Форма випуску. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Код АТС C09A A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Лізіноприл знижує рівень ангіотензину-II і альдостерону в плазмі, одночасно підвищуючи концентрацію вазодилатора брадикініну. Лізіноприл 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 лізіноприлу (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 лізіноприлу пов'язана із системою ренін-ангіотензин-альдостерону, препарат ефективний і в разі гіпертензії, яка протікає з низьким вмістом реніну.

Крім безпосереднього зниження артеріального тиску, лізіноприл зменшує альбумінурію за рахунок змін гістології й гемодинаміки гломерулярного апарата нирок. У контрольованих випробуваннях у хворих на цукровий діабет не спостерігалось ні коливань рівня цукру в крові, ні почастишення випадків гіпоглікемії.

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

Фармакокінетика. Прийом їжі не впливає на всмоктуваність. Максимальна концентрація в плазмі вимірюється через 6 год після прийому препарату. Біодоступність – 29 %. За винятком зв'язку з АПФ, майже не вступає у зв'язок з іншими білками плазми. У системний кровообіг потрапляє в незміненому вигляді. Не піддається метаболізму, виводиться нирками в незміненому стані. Слідом за виведенням значної кількості вільної лікарської речовини слідує повільніше виведення фракції, пов'язаної з АПФ. Ефективний час напіврозпаду - 12,6 год.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Показання для застосування.

- Артеріальна гіпертензія (як монотерапія або в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами);
- хронічна серцева недостатність (у складі комплексної терапії);
- гострий інфаркт міокарда в пацієнтів зі стабільною гемодинамікою без проявів кардіогенного шоку;
- ураження нирок, спричинене цукровим діабетом, для зниження альбумінурії в інсуліннезалежних хворих із гіпертензією.

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

Есенційна гіпертензія.

Рекомендована початкова доза для дорослих хворих, які не застосовують інші антигіпертензивні засоби, 10 мг на добу. Звичайна підтримуюча доза - 20 мг на добу. Залежно від показників артеріального тиску дозу можна збільшити до 40 мг на добу. Якщо терапевтичний ефект недостатній, слід доповнити терапію іншим антигіпертензивним препаратом.

При збільшенні дози слід враховувати, що для повного прояву гіпотензивного ефекту потрібно 2-4 тижні.

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 лікарське спостереження за хворим після прийому першої дози, оскільки можливий розвиток симптоматичної гіпотензії (максимальна дія проявляється через 6 год після прийому препарату).

Реноваскулярна гіпертензія або гіпертензія, що супроводжує стани, пов'язані з підвищеною активністю ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Рекомендована початкова доза становить 2,5-5 мг на добу при строгому контролі артеріального тиску, функції нирок, рівня калію в сироватці. Підтримуюча доза залежить від показників артеріального тиску й призначається при проведенні вищевказаного моніторингу.

Серцева недостатність.

Лізиноприл можна застосовувати одночасно з діуретиками й/або дигіталісом. 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.

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

Діабетична нефропатія.

Добова доза для інсуліннезалежних хворих із цукровим діабетом, які страждають на гіпертензію, становить 10 мг в один прийом на добу. Якщо необхідно, доза може бути збільшена 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 β -блокатори.

При низькому систолічному тиску (≤ 120 мм рт. ст.) або протягом перших 3-х днів після інфаркту показане застосування низької дози (2,5 мг/доба), після чого, якщо дозволяє стан хворого, можна продовжувати лікування більшою дозою.

Показанням для припинення лікування лізиноприлом є тривала гіпотензія, коли через одну годину після застосування препарату систолічний тиск залишається нижче 90 мм рт. ст.

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) |
|--|--------------------------|
| 30 - 70 | 5 - 10 |
| 10 - 30 | 2,5 - 5 |
| < 10 | 2,5* |
| (включаючи хворих, які перебувають на гемодіалізі) | |

*- лізиноприл діалізується.

Побічна дія. Побічні ефекти носять, зазвичай, легкий і мінущий характер і лише зрідка потребують припинення лікування.

Найчастіше часто зустрічаються такі побічні ефекти: запаморочення, головний біль (у 5-6 % хворих), слабкість, діарея, сухий кашель (3 %), нудота, блювання, ортостатична гіпотензія, шкірний висип, біль у грудях (1-3 %).

Можливий розвиток ангіоневротичного набряку як реакції підвищеної чутливості, що супроводжується набряком обличчя, кінцівок, губ, язика, піднебіння й гортані в 0,1 % хворих. У таких випадках хворий повинен відразу ж припинити прийом лізиноприлу й до повного зникнення симптомів перебувати під наглядом лікаря.

Відхилення з боку лабораторних показників.

Оскільки в ході лікування інгібіторами АПФ в окремих випадках спостерігався агранулоцитоз, то його розвиток під час прийому лізиноприлу не виключений.

При тривалому лікуванні можливе невелике зниження гемоглобіну й гематокриту.

Можливі гіперкаліємія, азотемія, гіпербілірубінемія, підвищення рівнів креатиніну й активності трансаміназ печінки, особливо при наявності в анамнезі хвороб нирок, цукрового діабету й реноваскулярної гіпертензії.

Інші побічні реакції (зустрічаються рідко):

З боку серцево-судинної системи: відчуття серцебиття; тахікардія; інфаркт міокарда, інсульт у хворих з підвищеним ризиком захворювання, імовірно, в результаті вираженої гіпотензії.

З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, біль у животі, панкреатит, гепатоцелюлярна або холестатична жовтяниця, гепатит.

З боку шкіри: кропив'янка, шкірний свербіж, алопеція.

З боку сечостатевої системи: порушення функції нирок, олігурія, анурія, гостра ниркова недостатність, уремія, протеїнурія, імпотенція.

З боку імунної системи: синдром, що включає в себе прискорення ШОЕ, артралгію й появу антинуклеарних антитіл.

Протипоказання. Підвищена чутливість (алергія) до будь-якого компонента препарату; ангіоневротичний набряк в анамнезі, спричинений будь-яким інгібітором АПФ; спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; стеноз аорти або мітрального клапана або гіпертрофічна кардіоміопатія з порушенням гемодинаміки; вагітність; період годування груддю; первинний гіперальдостеронізм, стеноз ниркової артерії (білатеральний або односторонній), кардіогенний шок; стан із нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда; дитячий вік (ефективність та безпека застосування препарату не встановлені).

Передозування. При передозуванні призначають симптоматичну терапію, постільний режим, внутрішньовенне заміщення втрати рідини, контроль артеріального тиску й водно-електролітного балансу з коректуванням у разі потреби. Лізиноприл може бути виведений з організму за допомогою гемодіалізу.

Особливості застосування. Падіння артеріального тиску й розвиток симптоматичної гіпотензії можливе у хворих із гіпонатріємією і/або зі зниженим обсягом циркулюючої крові внаслідок лікування діуретиками, застосування особливих дієт або зневоднення організму з інших причин (профузне потовиділення, повторне блювання, пронос, діаліз) та при серцевій недостатності. Лікування симптоматичної гіпотензії передбачає забезпечення постільного режиму, при потребі - внутрішньовенне введення рідини (інфузія фізіологічного розчину). Минуща гіпотензія не є протипоказанням для лікування лізиноприлом, однак, може знадобитися тимчасова відміна препарату або зниження його дози.

Лікуванню лізиноприлом неодмінно повинна передувати нормалізація водно-електролітного балансу й поповнення дефіциту обсягу циркулюючої крові, крім того, необхідне спостереження за зміною тиску після прийому початкової дози.

При цереброваскулярних захворюваннях та ішемічній хворобі серця слід зважити на те, що значне зниження тиску крові може призвести до мозкового інсульту або інфаркту міокарда.

При гострому інфаркті міокарда у пацієнтів зі стабільною гемодинамікою проводять лікування лізиноприлом у перші 24 год для профілактики дисфункції лівої камери серця й серцевої недостатності, а також з метою зниження смертності. У разі потреби лікування проводять за звичайною у таких випадках схемою (наприклад, призначають тромболітичні препарати, ацетилсаліцилову кислоту й β -блокатори).

Лікування лізиноприлом протипоказане у випадку кардіогенного шоку й при гострому інфаркті міокарда, якщо призначення препарату із судинорозширювальним ефектом може істотно погіршити гемодинаміку, наприклад, коли систолічний тиск не перевищує 100 мм рт. ст. При систолічному тиску, що не перевищує 120 мм рт.ст., у перші 3 дні інфаркту міокарда призначають знижені дози лізиноприлу, тобто по 2,5 мг на добу. При тривалій гіпотензії, коли систолічний тиск нижче 90 мм рт.ст., лізиноприл відміняють.

Інгібітор АПФ, як і будь-який інший вазодилататор, призначають з обережністю при стенозі аорти, гіпертрофічній кардіоміопатії.

При стенозі ниркової артерії (особливо двосторонньому), при єдиній нирці, а також при гіпонатріємії й/або зниженні обсягу циркулюючої крові, або недостатності кровообігу гіпотензія, спричинено лізиноприлом, може призвести до зниження функції нирок із наступним розвитком оборотної (після відміни препарату) гострої ниркової недостатності. Невелике тимчасове підвищення рівня сечовини в крові й креатиніну може спостерігатися у випадку недиагностованих судинних змін у нирці, особливо на тлі одночасного проведення лікування діуретиками. У випадку значного зниження функції нирок (кліренс креатиніну (КК) < 30 мл/хв) потрібна підвищена обережність і контроль ниркової функції.

У хворих із гострим інфарктом міокарда зниження ниркової функції (КК > 177 μ моль/л і/або протеїнурія > 500 мг/24 год) є протипоказанням для застосування лізиноприлу. У випадку розвитку ниркової недостатності в ході лікування лізиноприлом (КК > 265 μ моль/л або вдвічі перевищує вихідний рівень) лікар вирішує питання про необхідність припинення лікування.

Ангіоневротичний набряк: лікування інгібітором АПФ, у тому числі лізиноприлом, може викликати реакцію підвищеної чутливості у формі ангіоневротичного набряку обличчя, губ, язика, піднебіння, гортані й кінцівок. Ангіоневротичний набряк може розвинути в будь-який момент лікування і спостерігається в 0,1 % хворих. У таких випадках слід негайно припинити прийом лізиноприлу та забезпечити хворому суворий лікарський нагляд до повного зникнення всіх клінічних симптомів. Набряк, локалізований на обличчі, губах або кінцівках, зазвичай зникає спонтанно, застосування антигістамінних препаратів може сприяти зняттю симптомів.

Набряк гортані може призвести до смерті хворого. Набряк язика, піднебіння й гортані може призвести до обструкції дихальних шляхів і вимагає термінового втручання: введення 0,1 % розчину адреналіну (епінефрину) підшкірно 0,3-0,5 мл (0,3-0,5 мг) або внутрішньовенно повільно 0,1 мл (0,1 мг), застосування глюкокортикостероїдних та антигістамінних препаратів.

Хірургічне втручання/анестезія: при великих хірургічних операціях або у випадку застосування наркотичних засобів із гіпотензивним ефектом лізиноприл блокує перетворення компенсаторного

реніну в ангіотензин-II. Гіпотензія, як імовірний наслідок вищевказаного механізму, може бути усунена шляхом поповнення обсягу циркулюючої крові.

Використання поліакрил-нітрилових мембран із високою проникністю (наприклад AN 69) при гемодіалізі може спричиняти анафілаксію у хворих, які приймають інгібітор АПФ, тому необхідно або уникати їхнього одночасного застосування, або перевести хворого на прийом іншого гіпотензивного засобу, або ж використовувати інший тип діалізуючої мембрани.

В окремих випадках специфічної гіпосенсибілізації проти алергенів членистоногих лікування інгібітором АПФ супроводжувалося анафілактичною реакцією. Цього можна уникнути, якщо попередньо тимчасово перервати прийом інгібітору АПФ.

Застосування рекомендованих доз препарату хворими літнього віку може супроводжуватися вищими концентраціями лізиноприлу в крові, тому підбирати дози необхідно обережно, залежно від функції нирок хворого. Разом з тим, у літніх і молодих пацієнтів антигіпертензивний ефект лізиноприлу виражений однаковою мірою.

Вагітність і період годування груддю.

Прийом лізиноприлу, як і інших інгібіторів АПФ, у період вагітності протипоказаний.

При встановленні вагітності прийом препарату потрібно припинити якомога раніше, за винятком випадків, коли препарат має життєво важливе значення для вагітної.

Прийом інгібіторів АПФ, у тому числі лізиноприлу, у II й III триместрах вагітності може спричинити несприятливий вплив на плід і викликати його загибель. Розвиток гіпотензії, ниркової недостатності, гіперкаліємії в період вагітності (починаючи з 9-12 тижня) був пов'язаний з негативним впливом на функцію нирок плода. Зменшення кількості навколоплідних вод може призвести до ураження плода з формуванням вад розвитку: черепа й обличчя, порушенням розвитку кінцівок і внутрішньоутробною смертю. Даних про негативні впливи препарату на плід у випадку експозиції під час I триместру вагітності немає.

Якщо призначення лізиноприлу під час вагітності неминуче, слід стежити за розвитком плода за допомогою ультразвукового дослідження. При зменшенні кількості навколоплідних вод слід припинити прийом препарату, якщо він не мав життєво важливого значення для вагітної. Як лікареві, так і вагітній необхідно знати, що зменшення навколоплідних вод виявляється тоді, коли необоротні зміни плода вже відбулися. Слід інформувати вагітну про те, що прийом препарату може мати шкідливий вплив на плід.

Необхідно проводити спостереження за новонародженою дитиною породіллі, яка приймає лізиноприл, з метою виявлення в неї гіпотензії, гіперкаліємії й олігурії.

Про здатність лізиноприлу проникати в грудне молоко не відомо. Застосування препарату в період годування груддю протипоказане через можливе проникнення в грудне молоко.

Вплив на здатність керувати автомобілем або працювати зі складними механізмами.

Лізиноприл може несприятливо вплинути на здатність керувати автомобілем і виконувати роботи, пов'язані з підвищеним ризиком травматизму, особливо на початку лікування, тому треба в індивідуальному порядку визначити таку дозу й режим прийому препарату, які не загрожують безпеці хворого при зазначених видах діяльності.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Підвищеної уваги вимагає одночасне застосування лізиноприлу з наступними препаратами:

- калійзберігаючими діуретиками (наприклад, спіронолактон, триамтерен, амілорид), калієм і калійвмісними замінниками солей. У таких випадках можливий розвиток гіперкаліємії, головним чином при порушенні функції нирок, тому одночасне застосування цих препаратів можливе тільки після оцінки ймовірних наслідків і при регулярному контролі як рівня калію в сироватці, так і функції нирок.

З обережністю можна призначати разом з:

- діуретиками (можливі адитивний гіпотензивний ефект при введенні діуретичного препарату додатково до лізиноприлу, значне падіння артеріального тиску у разі призначення лізиноприлу додатково до діуретичної терапії);

- іншими антигіпертензивними засобами (адитивний ефект);
- нестероїдними протизапальними засобами, насамперед з індометацином (можливе послаблення антигіпертензивного ефекту);
- літієм (можливе вповільнення виведення з організму іонів літію, тому потрібен регулярний контроль рівня літію в сироватці).

Лізиноприл знижує виведення калію при застосуванні діуретиків.

Умови та термін зберігання. Зберігати при температурі 15 – 30 °С.

Препарат зберігати в недоступному для дітей місці! Термін придатності – 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

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

Виробник. ВАТ «Гедеон Ріхтер».

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