

## **Состав**

*действующее вещество:* лизиноприл;

1 таблетка содержит 5 мг лизиноприла в виде лизиноприла дигидрата;

*вспомогательные вещества:* магния стеарат тальк манит (Е 421) крахмал кукурузный кальция гидрофосфат дигидрат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:*

Диротон®, таблетки по 5 мг:

плоские таблетки белого или почти белого цвета, круглые с фаской, с гравировкой «5» с одной стороны и чертой - с другой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы АПФ. Код АТХ С09А А03.

## **Фармакодинамика**

Лизиноприл - это ингибитор пептидилдипептидазы. Он подавляет АПФ, который является катализатором превращения ангиотензина I в сосудосуживающий пептид, ангиотензин II, стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников. Подавление АПФ приводит к снижению концентрации ангиотензина II, приводит к уменьшению сосудосуживающей активности и секреции альдостерона. Уменьшение секреции альдостерона может привести к повышению концентрации калия в сыворотке крови. Лизиноприл снижает артериальное давление прежде всего благодаря угнетению ренин-ангиотензиновой системы (РААС). Вместе с этим лизиноприл оказывает гипотензивное действие даже у пациентов с низким уровнем ренина. АПФ идентично киназы II - фермента, который способствует распаду брадикинина.

На фоне действия лекарственного средства происходит снижение артериального систолического и диастолического давления. Кроме того, лизиноприл снижает общее периферическое сопротивление, сопротивление почечных сосудов и улучшает кровообращение в почках. У большинства пациентов антигипертензивный эффект проявлялся через 1-2 часа после приема

лизиноприла, максимальный - приблизительно через 6-9 часов. Стабилизация терапевтического эффекта наблюдалась через 3-4 недели от начала лечения. Синдром отмены не наблюдался.

Было продемонстрировано, что общий профиль побочных реакций у пациентов, получавших лизиноприл в высоких или низких дозах, был аналогичным по природе и частотой.

У пациентов, получавших лизиноприл, наблюдалось более значительное снижение скорости выведения альбумина с мочой. Это свидетельствует о том, что АПФ ингибиторная действие лизиноприла приводит к уменьшению микроальбуминурии путем прямого влияния на почечные ткани дополнительно к его способности снижать артериальное давление.

Терапия лизиноприлом не влияла на контроль уровня глюкозы в крови, о чем свидетельствует его незначительное влияние на уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c).

Установлено, что лизиноприл играет положительную роль в восстановлении функции поврежденного эндотелия у больных с гипергликемией.

Известно, что во время клинического исследования с участием 115 детей с артериальной гипертензией в возрасте от 6 до 16 лет пациенты с массой тела менее 50 кг получали 0,625 мг, 2,5 мг или 20 мг лизиноприла 1 раз в сутки, а пациенты с массой тела более 50 кг получали 1,25 мг, 5 мг или 40 мг лизиноприла 1 раз в сутки. В конце второй недели исследования лизиноприл, что вводили 1 раз в сутки, снижал артериальное давление в зависимости от дозы, с последовательной антигипертензивным действием, проявленной в дозах, превышающих 1,25 мг.

Этот эффект подтвердился на этапе отмены препарата, во время которого диастолическое давление было примерно на 9 мм рт. ст. выше у пациентов, рандомизированных плацебо, чем у пациентов, которые были рандомизированы, чтобы получать средние и высокие дозы лизиноприла. Зависимое от дозы антигипертензивное действие лизиноприла прослеживалось в некоторых демографических подгруппах: возраст, стадия Таннера, пол и раса.

## **Фармакокинетика**

Лизиноприл является активным при пероральном применении ингибитором АПФ, не содержит сульфгидрила.

### *Абсорбция*

После приема лизиноприла максимальная концентрация в сыворотке крови (C<sub>max</sub>) достигается через 7 часов, хотя у пациентов с острым инфарктом миокарда существует тенденция к небольшой задержке достижения пиковых концентраций. На основе выведения с мочой средняя степень всасывания лизиноприла в диапазоне составляет примерно 25% из вариабельности у разных пациентов в 6-60% всех изученных доз (5-80 мг). У пациентов с сердечной недостаточностью биодоступность снижается примерно на 16%.

Прием пищи не влияет на абсорбцию препарата.

### *Распределение*

Лизиноприл не связывается с белками плазмы крови, кроме циркулирующего АПФ. Исследования на крысах показали, что лизиноприл слабо проникает через гематоэнцефалический барьер.

### *Выведение*

Лизиноприл не метаболизируется и выводится в неизменном виде с мочой. Период полувыведения у пациентов, принимавших многократные дозы, составляет 12,6 часа. Клиренс лизиноприла у здоровых добровольцев составляет 50 мл/мин. В случае нарушения функции почек выведение лизиноприла снижается пропорционально степени функциональных нарушений. Уменьшение концентрации в сыворотке крови демонстрирует пролонгированное терминальную фазу и не имеет отношения к накоплению препарата. Эта заключительная фаза, вероятно, свидетельствует об интенсивном связывании с АПФ и не пропорциональна дозе.

### *Пациенты с нарушениями функции печени*

У больных циррозом нарушение функции печени приводит к уменьшению абсорбции лизиноприла (примерно 30% после определения в моче), а также к увеличению экспозиции (примерно 50%) по сравнению со здоровыми добровольцами вследствие снижения клиренса.

### *Нарушение функции почек*

Нарушение функции почек снижает элиминацию лизиноприла, что выводится почками, но это снижение клинически важно только тогда, когда скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 30 мл/мин. При средней и легкой степени поражения почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) среднее значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) растет только на 13%, тогда как при тяжелой степени поражения почек (клиренс креатинина 5-30 мл/мин) наблюдается увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза. Лизиноприл

может быть выведен с помощью диализа. В течение гемодиализа, продолжительность которого составляет 4 часа, концентрация лизиноприла в плазме крови снижается в среднем на 60% с клиренсом диализа между 40 и 55 мл/мин.

### *Сердечная недостаточность*

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют гораздо большую AUC лизиноприла по сравнению со здоровыми добровольцами (увеличение AUC в среднем составляет 125%), но, основываясь на количестве лизиноприла, определенном в моче, имеется уменьшение абсорбции составляет примерно 16% по сравнению со здоровыми добровольцами.

### *Пациенты пожилого возраста*

Пациенты пожилого возраста имеют более высокий уровень препарата в крови и выше значение AUC (увеличение составляет примерно 60%) по сравнению с молодыми пациентами.

### *Дети*

Фармакокинетический профиль лизиноприла изучали у 29 детей с артериальной гипертензией в возрасте от 6 до 16 лет со СКФ выше 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. После применения лизиноприла в дозе 0,1-0,2 мг/кг равновесная концентрация в плазме крови достигалась в течение 6 часов, а степень абсорбции на основе выведения с мочой составил 28%. Эти данные были аналогичны тем, которые предварительно наблюдались у взрослых.

Показатели AUC и C<sub>max</sub> у детей были аналогичными тем, которые наблюдались у взрослых.

## **Показания**

- Артериальная гипертензия.
- Сердечная недостаточность (симптоматическое лечение).
- Острый инфаркт миокарда (кратковременное лечение в течение 6 недель гемодинамически стабильных пациентов не позднее чем через 24 часа после острого инфаркта миокарда).
- Лечение заболеваний почек у пациентов с артериальной гипертензией, больных сахарным диабетом II типа и начальной нефропатией.

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующему или вспомогательным веществам препарата.
- Гиперчувствительность к любому другому ингибитору АПФ.
- Ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим лечением другими ингибиторами АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Период кормления грудью.
- Одновременное применение препарата Диротон® с препаратами, содержащими алискирен пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$  ).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### Другие антигипертензивные средства

Прием других антигипертензивных препаратов (например, нитроглицерина и других нитратов или других вазодилататоров) может усиливать гипотензивное действие препарата Диротон®.

Данные клинических испытаний показали, что двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II и алискиреном связана с более высокой частотой побочных реакций, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением одного РААС-действующего агента.

### Диуретики

Добавление диуретика при лечении пациента, принимает лизиноприл, как правило, усиливает гипотензивное действие.

Пациенты, принимающие диуретики, особенно те, кто только начал прием, могут чувствовать чрезмерное снижение артериального давления после начала терапии лизиноприлом. Вероятность появления симптоматической гипотензии в результате приема лизиноприла можно уменьшить, если прекратить прием диуретика до начала терапии лизиноприлом.

### Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки или солевые заменители, содержащие калий

Несмотря на то, что в клинических исследованиях содержание калия в сыворотке крови обычно оставался в пределах нормы, у некоторых пациентов наблюдалась гиперкалиемия. Факторы риска развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность, сахарный диабет и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий. Прием добавок с калием, калийсберегающих диуретиков или солей, содержащих калий, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, может привести к значительному увеличению калия в сыворотке крови. Если лизиноприл применять с диуретиками, которые вызывают потерю калия, гипокалиемия, индуцированная действием диуретика, может быть ослаблена.

#### Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе $\geq 3$ г / сут

При одновременном применении ингибиторов АПФ с НПВП (например, ацетилсалициловая кислота как противовоспалительный препарат, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП возможно ослабление антигипертензивного эффекта. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может привести к ухудшению функции почек, также существует вероятность развития острой почечной недостаточности и повышение уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушениями функции почек в анамнезе. Такие эффекты, как правило, обратимы. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. Пациенты должны получать достаточный объем жидкости, кроме того, следует рассмотреть необходимость контроля функции почек сразу после начала комбинированной терапии и проводить его периодически в дальнейшем.

#### Ацетилсалициловая кислота, тромболитические препараты, бета-блокаторы, нитраты

Лизиноприл можно применять одновременно с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитическими препаратами, бета-блокаторами и / или нитратами.

#### Препараты лития

Сообщалось о обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и токсические реакции при одновременном применении лития и ингибиторов АПФ. Одновременное применение тиазидных диуретиков может повышать риск интоксикации литием и усиливать уже существующую интоксикацию на фоне применения ингибиторов АПФ. Применение лизиноприла вместе с литием не рекомендуется, но если такая комбинация действительно необходима, следует

тщательно проверять уровень лития в сыворотке крови (см. Раздел «Особенности применения»).

### Противодиабетические средства

Одновременный прием противодиабетических средств (инсулин, пероральные гипогликемические препараты) с ингибиторами АПФ может привести к усилению эффекта снижения глюкозы в крови с риском развития гипогликемии. Это явление, как правило, с большей вероятностью будет проявляться в первую неделю комбинированного лечения и у пациентов с почечной недостаточностью.

### Симпатомиметики

Симпатомиметики могут снижать антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

### Трициклические антидепрессанты, нейролептические средства, анестезирующие средства

Одновременный прием трициклических антидепрессантов, нейролептических или анестезирующих средств может усиливать гипотензивное действие препарата Диротон®.

### Золото

Нитритоидни реакции (симптомы вазодилатации, включая гиперемию, тошноту, головокружение и артериальной гипотензии, которые могут проявляться в тяжелой форме) в результате инъекций золота (например, натрия однократно,) наблюдаются чаще у пациентов, которые одновременно принимают ингибиторы АПФ.

### Тканевые активаторы плазминогена

Одновременное применение вместе с тканевого активатора плазминогена может повысить риск ангионевротического отека.

## **Особенности применения**

### Связанные с лизиноприлом

#### *Симптоматическая артериальная гипотензия*

Симптоматическая артериальная гипотензия редко наблюдалась у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. У пациентов с артериальной гипертензией, принимающих лизиноприл, симптоматическая артериальная

гипертензия более вероятно возникает при нарушении водно-электролитного баланса, например вследствие терапии диуретиками, ограничение употребления соли, диареи или рвоты, или у пациентов с тяжелой ренин-зависимой гипертензией. У пациентов с сердечной недостаточностью (с или без почечной недостаточности) наблюдалась симптоматическая артериальная гипотензия.

Вероятность развития артериальной гипотензии выше у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью, принимающих большие дозы петлевых диуретиков, имеют гипонатриемию или нарушение функции почек функционального характера, при проведении диализа, диареи или рвоты, а также при тяжелых формах ренин-зависимой артериальной гипертензии. У пациентов с повышенным риском развития артериальной гипотензии начало терапии и дальнейшее увеличение дозы должны проходить под тщательным контролем. Эти же предупреждения касаются пациентов с ишемической болезнью сердца или с нарушением мозгового кровообращения, в которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

При появлении артериальной гипотензии пациента следует уложить на спину, при необходимости провести внутривенное вливание физиологического раствора.

Транзиторная гипотензия не является противопоказанием к дальнейшему применению препарата, его обычно можно без труда вводить после того, как артериальное давление повысилось после увеличения объема жидкости в организме.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью, имеют нормальное или низкое артериальное давление, может произойти дополнительное снижение системного артериального давления на фоне лечения лизиноприлом. Этот эффект является предсказуемым и обычно не требует прекращения терапии лизиноприлом. Если артериальная гипотензия приобретает симптоматического характера, может возникнуть необходимость уменьшения дозы или прекращения приема лизиноприла.

*Артериальная гипотензия при остром инфаркте миокарда.* При остром инфаркте миокарда у пациентов со стабильной гемодинамикой следует проводить лечение лизиноприлом в первые 24 часа для профилактики дисфункции левой камеры сердца и сердечной недостаточности, а также с целью снижения летальных случаев. При остром инфаркте миокарда нельзя начинать лечение лизиноприлом, если существует риск возникновения дальнейших серьезных гемодинамических нарушений после лечения вазодилататорам. Это касается пациентов с систолическим артериальным давлением 100 мм рт. ст. и ниже или пациентов, у которых развился кардиогенный шок. В течение первых 3



дней после инфаркта миокарда дозу препарата необходимо уменьшить, если систолическое давление не превышает 120 мм рт. ст. Если показатель систолического артериального давления равна или ниже 100 мм рт. ст., подобранные дозы необходимо уменьшить до 5 мг или временно до 2,5 мг. Если после приема лизиноприла наблюдается пролонгированная артериальная гипотензия (систолическое давление остается ниже 90 мм рт. ст. в течение более 1 часа), необходимо отменить лечение лизиноприлом.

У пациентов с гиповолемией, дефицитом натрия в связи с применением диуретиков, бессолевой диеты, через рвоту, диарею, после диализа возможно развитие внезапной тяжелой артериальной гипотензии, острой почечной недостаточности. В таких случаях целесообразно компенсировать потери жидкости и солей до начала лечения лизиноприлом и обеспечить медицинское наблюдение. С особой осторожностью (учитывая соотношение польза/риск) следует назначать препарат больным после трансплантации почки, а также пациентам с нарушениями функции почек, печени, нарушениями кроветворения, аутоиммунными заболеваниями. Все перечисленные патологические состояния при применении лизиноприла требуют соответствующего медицинского наблюдения и лабораторного контроля.

*Стеноз аортального и митрального клапана/гипертрофическая кардиомиопатия.* Как и другие ингибиторы АПФ, лизиноприл не рекомендуется назначать пациентам с митральным стенозом или затруднением оттока крови из левого желудочка (при аортальном стенозе или гипертрофической кардиомиопатии).

*Нарушение функции почек.* У пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 80 мл/мин) начальная доза лизиноприла следует корректировать, исходя из уровня клиренса креатинина, а затем - в зависимости от ответа пациента на лечение (см. Табл.). У таких пациентов следует регулярно проверять уровень креатинина и калия.

У пациентов с сердечной недостаточностью артериальная гипотензия, возникает в начале лечения ингибиторами АПФ, может приводить к нарушению функции почек. В таких случаях сообщалось о развитии острой почечной недостаточности, обычно оборотной.

У некоторых пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки ингибиторы АПФ повышают уровень мочевины и креатинина сыворотки крови, обычно эти эффекты исчезают после прекращения приема препаратов. Вероятность таких явлений особенно высока у пациентов с почечной недостаточностью.

Наличие реноваскулярной гипертензии повышает риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Лечение подобных больных следует начинать под наблюдением врача, начиная с низких доз, тщательно их подбирая. Поскольку диуретики могут стимулировать развитие описанной выше клинической динамики, в течение первых недель лечения лизиноприлом их прием необходимо прекратить, а функции почек осуществлять тщательное наблюдение.

У некоторых больных артериальной гипертензией без явного заболевания почечных сосудов применение лизиноприла, особенно на фоне приема диуретиков, приводит к повышению уровня мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови; эти изменения обычно бывают незначительными и временными. Вероятность их возникновения выше у больных с нарушениями функции почек. В таких случаях может возникнуть необходимость уменьшения дозы и/или прекращения приема диуретиков и/или лизиноприла.

При остром инфаркте миокарда запрещено применять лизиноприл пациентам, которые имеют нарушение функции почек (уровень креатинина в сыворотке крови  $> 177$  мкмоль/л и/или протеинурия  $> 500$  мг/сут). Если нарушение функции почек развивается во время лечения лизиноприлом (уровень креатинина в сыворотке крови  $> 265$  мкмоль/л или удваивается по сравнению с исходным уровнем), следует рассмотреть прекращение его применения.

*Гиперчувствительность/ангионевротический отек.* Очень редко сообщалось о ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани у пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, в том числе лизиноприлом. Ангионевротический отек может возникнуть в любое время в период лечения. В таких случаях прием препарата необходимо немедленно прекратить, начать соответствующую терапию и установить наблюдение за пациентом к обеспечению полного исчезновения симптомов. Даже в случаях, когда отек локализовано только в области языка и не приводит к нарушению дыхания, пациент может потребовать длительного наблюдения, поскольку терапия антигистаминными средствами и ГКС может оказаться недостаточной.

Зарегистрированы единичные летальные случаи в результате ангионевротического отека гортани или языка. Если отек распространяется на язык, голосовую щель или гортань, может развиваться обструктивное нарушение дыхания, особенно у пациентов, ранее перенесших хирургическое вмешательство на дыхательных путях. В таких случаях следует немедленно принять меры неотложной терапии, в частности, могут включать введение адреналина и/или обеспечения проходимости дыхательных путей. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением до полного и

устойчивого исчезновения симптомов.

У пациентов, имеющих в анамнезе ангионевротический отек, не связанный с применением ингибиторов АПФ, может быть повышен риск развития ангионевротического отека в ответ на применение препаратов данной группы.

Ингибиторы АПФ могут вызвать больше случаев ангионевротического отека у пациентов негроидной расы, чем у пациентов европеоидной расы.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/вальсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрилом/вальсартаном можно начинать только через 36 часов после приема последней дозы лекарственного средства Лизиноприл-Тева. Применение лекарственного средства Лизиноприл-Тева можно начинать только через 36 часов после приема последней дозы сакубитрилу/валсартана (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимусом, темсиролимусом) или вилдаглиптином может привести к повышению риска развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка с или без нарушения дыхания) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Необходимо проявлять осторожность в начале применения рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и вилдаглиптина пациентам, которые уже принимают ингибитор АПФ.

*Анафилактоидные реакции у пациентов, проходящих гемодиализ.* Сообщалось о анафилактоидные реакции у пациентов, проходивших гемодиализ с использованием высокопроточных мембран (например, AN69) и одновременно лечились ингибиторами АПФ. Этим пациентам необходимо предложить изменить диализные мембраны на мембраны другого типа или применять антигипертензивный препарат другого класса.

*Десенсибилизация.* У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, к яду перепончатокрылых), развиваются устойчивые анафилактоидные реакции. Этим реакциям удалось избежать у таких пациентов путем временного прекращения приема ингибиторов АПФ, но после неосторожного повторного применения лекарственного средства реакции восстанавливались.

*Печеночная недостаточность.* Очень редко ингибиторы АПФ ассоциировались с синдромом, который начинается с холестатической желтухи и быстро прогрессирует до некроза и (иногда) летальному исходу. Механизм этого синдрома не обнаружен. Пациентам, у которых во время приема лизиноприла развилась желтуха или наблюдались значительные повышения активности печеночных ферментов, следует прекратить прием препарата и предоставить соответствующую медицинскую помощь.

*Нейтропения/агранулоцитоз.* Сообщалось о случаях нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получавших ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения наблюдается редко. После прекращения приема ингибитора АПФ нейтропения и агранулоцитоз носят обратимый характер. Необходимо с чрезвычайной осторожностью назначать лизиноприл пациентам с коллагенозом, а также при получении пациентами иммуносупрессивной терапии, при лечении аллопуринолом или прокаинамидом, или при комбинации этих усложняющих факторов, особенно на фоне нарушения функции почек. У некоторых таких пациентов развиваются тяжелые инфекции, которые не всегда поддаются интенсивной терапии антибиотиками. При применении препарата у таких пациентов рекомендуется проводить периодический контроль количества лейкоцитов в крови и проинструктировать пациентов, чтобы они сообщали о любых признаках инфекции.

*Кашель.* После применения ингибиторов АПФ возможно появление кашля. Обычно кашель носит непродуктивный характер и прекращается после отмены терапии. Кашель, вызванный ингибиторами АПФ, следует рассматривать при дифференциальной диагностике кашля как один из возможных вариантов.

*Хирургические вмешательства/анестезия.* У пациентов, которые подвергаются хирургическому вмешательству или анестезии средствами, которые вызывают гипотензию, лизиноприл может блокировать образование ангиотензина II после компенсаторной секреции ренина. Если наблюдается артериальная гипотензия, возникшая через этот механизм, необходимо восстановить объем циркулирующей крови.

*Уровень калия в сыворотке крови.* Сообщалось о нескольких случаях повышения уровня калия в сыворотке крови пациентов, проходивших терапию ингибиторами АПФ, включая лизиноприл. Среди пациентов, имеющих высокий риск развития гиперкалиемии, являются пациенты с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, гипоальдостеронизм. Ингибиторы АПФ могут вызвать гиперкалиемию, поскольку они подавляют высвобождение альдостерона. Этот эффект обычно

незначительный у пациентов с нормальной функцией почек. Однако у пациентов с нарушениями функции почек и/или у пациентов, принимающих пищевые добавки, содержащие калий (в том числе заменители соли), калийсберегающие диуретики, другие препараты, повышающие уровень калия в сыворотке крови (например, гепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол) и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина, может возникнуть гиперкалиемия. Необходимо проявлять осторожность при применении калийсберегающих диуретиков и блокаторов рецепторов ангиотензина пациентам, которые принимают ингибиторы АПФ. У таких пациентов следует контролировать уровень калия в сыворотке крови и функцию почек (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Если одновременное применение этих препаратов с лизиноприлом считается целесообразным, рекомендуется регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови.

*Пациенты с сахарным диабетом.* У больных сахарным диабетом, принимающих пероральные противодиабетические препараты или инсулин, необходимо осуществлять тщательный гликемический контроль во время первого месяца терапии ингибиторами АПФ.

*Анафилактические реакции, возникающие при аферезе липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).* При аферезе с декстрана сульфатом применение ингибиторов АПФ может привести к анафилактическим реакциям, которые могут угрожать жизни. Этих симптомов можно избежать путем временного прекращения терапии ингибиторами АПФ перед каждым аферезом или заменой ингибиторов АПФ на другие препараты.

*Расовая принадлежность.* Ингибиторы АПФ могут вызвать большую частоту ангионевротического отека у пациентов с темным цветом кожи (негроидной расы), чем у пациентов европеоидной расы. Также у данной группы больных гипотензивный эффект лизиноприла менее выраженный вследствие большей распространенности гипертензии с низким уровнем ренина у пациентов негроидной расы.

*Литий.* В общем одновременное применение лития и лизиноприла не рекомендуется.

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Учитывая возможность возникновения головокружения и развития утомляемости, лизиноприл может повлиять на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами, особенно в начале лечения. Поэтому следует воздержаться от управления автотранспортом и работы с механизмами до установления индивидуальной реакции на препарат.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Период беременности.* Лекарственное средство противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения этим средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и, если необходимо, - заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению у беременных (см. Раздел «Противопоказания»).

*Период кормления грудью.* Поскольку информация о возможности применения лизиноприла во время кормления грудью отсутствует, прием лизиноприла в этот период противопоказан.

### **Способ применения и дозы**

Дозировка должна быть индивидуальным в соответствии с заболеванием пациента и реакции артериального давления. Принимают внутрь 1 раз в сутки, ежедневно в одно и то же время, независимо от приема пищи.

#### *Артериальная гипертензия.*

Диротон® можно применять в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими классами антигипертензивных средств.

Начальная доза. Рекомендованная начальная доза обычно составляет 10 мг. У пациентов с очень активной РААС (особенно при реноваскулярной артериальной гипертензии, потере натрия хлорида и / или дегидратации, сердечной декомпенсации или тяжелой артериальной гипертензии) может наблюдаться чрезмерное снижение артериального давления после приема первой дозы. Поэтому в начале лечения такие пациенты должны находиться под наблюдением врача, начальная рекомендуемая доза составляет 2,5-5 мг. Пациентам с почечной недостаточностью также нужно уменьшить начальную дозу (см. Ниже таблицу 1).

Поддерживающая доза. Обычная эффективная поддерживающая доза составляет 20 мг 1 раз в сутки. Если при применении назначенной дозы в течение 2-4 недель не достигнуто желаемого терапевтического эффекта, в дальнейшем дозу

можно увеличить. Максимальная суточная доза не должна превышать 80 мг.

Если есть такая возможность, больным, принимающим диуретики, за 2-3 дня до начала терапии лизиноприлом прием этих средств следует прекратить. Если это невозможно, начальная доза лизиноприла не должна превышать 5 мг / сут.

Необходимо контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови. Последующие дозы препарата Диротон® необходимо подбирать в соответствии с реакцией артериального давления. В случае необходимости терапию диуретиками можно восстановить.

Симптоматическая гипотензия может возникнуть после начала лечения лизиноприлом. Это вероятнее у пациентов, принимающих диуретики при лечении лизиноприлом. Поскольку у этих пациентов может наблюдаться дегидратация и / или избыточное выведение натрия хлорида, препарат необходимо применять с осторожностью.

#### Пациенты с почечной недостаточностью

Дозировка для больных с почечной недостаточностью должна базироваться на КК, как показано ниже в таблице 1.

#### Таблица 1.

Подбор дозы для больных с почечной недостаточностью

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

\* - Дозирования и / или частоту приема необходимо рассчитывать, исходя из показателей реакции артериального давления.

Дозу можно постепенно увеличивать, пока артериальное давление не нормализуется, или до достижения максимальной дозы - 40 мг / сут.

### *Применение детям с артериальной гипертензией в возрасте от 6 до 16 лет*

Рекомендованная начальная доза составляет 2,5 мг / сут пациентам с массой тела от 20 до 50 кг и 5 мг / сут пациентам с массой тела  $\geq$  50 кг. Дозу индивидуально корректировать до максимальной 20 мг / сут пациентам с массой тела от 20 до 50 кг и до 40 мг / сут пациентам с массой тела  $\geq$  50 кг. Дозировка выше 0,61 мг / кг (или превышающие 40 мг) не изучались у детей (см. Раздел «Фармакодинамика»).

Детям с нарушением функции почек следует назначать более низкую начальную дозу или увеличить интервал дозирования.

### *Сердечная недостаточность*

Пациентам с симптоматической сердечной недостаточностью препарат Диротон® можно применять в качестве дополнительной терапии к диуретиков и, если необходимо, - до наперстянки или бета-блокаторов. Лечение следует проводить под наблюдением врача, чтобы определить начальный эффект на артериальное давление. Начальное суточную дозу лизиноприла, равной 2,5 мг, можно постепенно увеличить до поддерживающей.

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

Доза препарата Диротон® должна быть увеличена до максимальной суточной дозы, которую переносит пациент - 35 мг / сут.

Подбор дозы должен базироваться на клинической реакции каждого отдельного пациента.

Пациентам, имеющим высокий риск симптоматической гипотензии, например пациентам с истощением солей с или без гипонатриемии, пациентам с гиповолемией или пациентам, которые проходили интенсивную терапию диуретиками, следует улучшить свое состояние, если это возможно, до начала терапии препаратом Диротон®. Необходимо контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови.

### *Острый инфаркт миокарда*

Пациенты должны получать, по мере необходимости, стандартное рекомендовано лечение, такое как тромболитиков, ацетилсалициловая кислота и бета-блокаторы. Внутривенное или трансдермальное применение



нитроглицерина может быть использовано вместе с препаратом Диротон®.

#### *Начальная доза (первые 3 суток после перенесенного инфаркта)*

Лечение препаратом Диротон® можно начать в первые 24 часа после появления первых симптомов. Лечение не следует начинать, если показатель систолического артериального давления составляет менее 100 мм рт. ст. Начальная доза Диротон® составляет 5 мг перорально, затем принимать 5 мг через 24 часа, 10 мг - через 48 часов и затем 10 мг 1 раз в сутки.

При низком систолического давления ( $\leq 120$  мм рт. Ст.) Или в течение первых 3-х суток после инфаркта показано применение низкой дозы (2,5 мг / сут).

В случае почечной недостаточности (клиренс креатинина  $< 80$  мл / мин) начальную дозу препарата Диротон® необходимо подбирать в соответствии с показателями клиренса креатинина пациента (см. Табл. 1).

*Поддерживающая доза.* Поддерживающая доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. В случае возникновения артериальной гипотензии (систолическое давление  $\leq 100$  мм рт. Ст.) Поддерживающая суточная доза - 5 мг в сутки, при необходимости указанную дозу можно уменьшить до 2,5 мг. Если после приема препарата Диротон® наблюдается длительная артериальная гипотензия (систолическое давление остается меньше 90 мм рт. Ст. В течение более 1 часа), необходимо отменить терапию препаратом.

Рекомендуется терапия в течение 6 недель, затем необходимо провести повторную оценку состояния пациента. Пациентам с симптомами сердечной недостаточности необходимо и в дальнейшем продолжать лечение препаратом Диротон®.

#### *Диабетическая нефропатия.*

Для больных сахарным диабетом II типа, артериальной гипертензией и начальной стадией нефропатии доза составляет 10 мг 1 раз в сутки, которую при необходимости можно увеличить до 20 мг 1 раз в сутки для достижения устойчивого диастолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст.

В случае почечной недостаточности (клиренс креатинина  $< 80$  мл / мин) начальную дозу препарата Диротон® необходимо подбирать в соответствии с показателями клиренса креатинина пациента (см. Табл. 1).

#### *Дети*

У детей с артериальной гипертензией в возрасте  $> 6$  лет, средство имеет ограниченную эффективность и безопасность, однако данных о других показаний

нет (см. Раздел «Фармакодинамика»). Лизиноприл не рекомендуется применять для лечения детей по другим показаниям кроме артериальной гипертензии.

Лизиноприл не рекомендуется применять для лечения детей в возрасте до 6 лет или детей с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл / мин / 1,73м<sup>2</sup>) (см. Раздел «Фармакодинамика»).

#### *Применение у пациентов пожилого возраста*

В ходе клинических исследований не выявлено разницы в эффективности или безопасности лечения лизиноприлом в зависимости от возраста. Поскольку в пожилом возрасте часто наблюдается снижение функции почек, начальную дозу лизиноприла необходимо подбирать в соответствии с указаниями, приведенными в таблице 1. После этого дозу нужно подбирать в соответствии с реакцией и артериального давления.

#### *Применение пациентам с трансплантатом почки*

Опыта применения лизиноприла у пациентов с трансплантированной почкой нет, следовательно, лечения Диротон® таким пациентам не рекомендуется.

### **Дети**

Препарат Диротон® может быть применен детям только с артериальной гипертензией в возрасте от 6 лет.

### **Передозировка**

Данные о передозировке препарата Диротон® у людей ограничены. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать артериальной гипотензии, циркуляторный шок, нарушение электролитного баланса, почечная недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, учащенное сердцебиение, брадикардия, головокружение, беспокойство и кашель.

При передозировке рекомендуется введение физиологического раствора. В случаях возникновения артериальной гипотензии пациента необходимо положить в горизонтальное положение. Если есть возможность, можно применить инфузионная введение ангиотензина II и / или введение катехоламинов.

Если препарат применяли недавно, следует принять меры по выводу лизиноприла из организма (например, вызвать рвоту, промыть желудок, принять абсорбенты и сульфат натрия). Лизиноприл можно удалить из общего кровотока с помощью гемодиализа. Необходимо часто проверять показатели жизненно

важных органов, концентрацию электролитов и креатинина в сыворотке крови. Использование кардиостимулятора показано при устойчивой к терапии брадикардии.

### Побочные реакции

Следующие побочные реакции наблюдались и сообщались при лечении лизиноприлом и другими ингибиторами АПФ со следующими частотами.

Таблица 2.

Классы систем органов	Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )	Единичные (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ )
Со стороны крови и лимфатической системы			
Со стороны иммунной системы			
Со стороны эндокринной системы			синдром неадекватной секреции

Классы систем органов	Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )	Единичные (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ )
Нарушение питания и обмена веществ			
Психические нарушения		изменение настроения, нарушение сна, галлюцинации	спутанность сознания
Со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль	парестезии, вертиго, нарушение вкусовых ощущений	паросмия (нарушение обоняния)
<i>Кардиологические нарушения</i>		инфаркт миокарда возможен как осложнение чрезмерной гипотензии у пациентов с высоким риском, учащенное сердцебиение, тахикардия	

Классы систем органов	Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )	Единичные (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ )
<i>Сосудистые нарушения</i>	ортостатические нарушения (включая гипотензию)	нарушение мозгового кровообращения, возможно как осложнения чрезмерной гипотензии у пациентов с высоким риском, феномен Рейно	
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	кашель	ринит	
Со стороны пищеварительного тракта	диарея, рвота	тошнота, боль в животе, расстройство желудка	сухость во рту

Классы систем органов	Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )	Единичные (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ )
Со стороны гепатобилиарной системы			
Со стороны кожи и подкожной клетчатки *		высыпание, зуд	крапивница, алопеция, псориаз, гиперчувствительность/ангионевротический отек конечностей, губ, языка, гортани
Со стороны почек и мочевыделительной системы	нарушение функции почек		уремия, острая почечная недостаточность

Классы систем органов	Часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$ )	Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ )	Единичные (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ )
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез		импотенция	гинекомастия
Системные нарушения и осложнения в месте введения		утомляемость, астения	
Лабораторные показатели		повышение уровня мочевины, креатинина в сыворотке крови, увеличение активности ферментов печени, гиперкалиемия	уменьшение гематокрита, снижение гемоглобина, повышение уровня сывороточного билирубина, гип

\* - Отмечены комплекс симптомов, который может включать в себя один или несколько из следующих проявлений: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия / артрит, положительная реакция на антинуклеарные антитела (АНА), ускоренная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, сыпь, фотосенсибилизация или другие дерматологические проявления.

### Дети

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

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30 ° С.

### **Упаковка**

По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной упаковке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

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

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника —



[Государственного реестра лекарственных средств Украины.](#)