ЛП-№(002473)-(РГ-RU) от 13.03.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Диротон Плюс, 1,5 мг + 5 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Диротон Плюс, 1,5 мг + 10 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Диротон Плюс, 1,5 мг + 20 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Диротон Плюс, 1,5 мг + 5 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Действующие вещества: индапамид и лизиноприл.

Каждая капсула с модифицированным высвобождением содержит 1,5 мг индапамида и 5,444 мг лизиноприла дигидрата (эквивалентно лизиноприлу – 5 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Диротон Плюс, 1,5 мг + 10 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Действующие вещества: индапамид и лизиноприл.

Каждая капсула с модифицированным высвобождением содержит 1,5 мг индапамида и 10,888 мг лизиноприла дигидрата (эквивалентно лизиноприлу – 10 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, краситель пунцовый 4R (E124) (см. раздел 4.4.).

Диротон Плюс, 1,5 мг + 20 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Действующие вещества: индапамид и лизиноприл.

Каждая капсула с модифицированным высвобождением содержит 1,5 мг индапамида и 21,776 мг лизиноприла дигидрата (эквивалентно лизиноприлу – 20 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, краситель пунцовый 4R (E124) (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы с модифицированным высвобождением

Диротон Плюс, 1,5 мг + 5 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы светло-розового цвета, размер № 1. Содержимое капсул – 1 овальная, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, белого цвета (содержит индапамид) с гравировкой «СР3» на одной стороне и с риской на другой и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

1 круглая, двояковыпуклая таблетка белого цвета (содержит лизиноприл) с гравировкой «CN3» на одной стороне.

Диротон Плюс, 1,5 мг + 10 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы розового цвета, размер № 1. Содержимое капсул – 1 овальная, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, белого цвета (содержит индапамид) с гравировкой «CP3» на одной стороне и с риской на другой и 1 круглая, двояковыпуклая таблетка белого цвета (содержит лизиноприл) с гравировкой «CN4» на одной стороне.

Диротон Плюс, 1,5 мг + 20 мг, капсулы с модифицированным высвобождением

Твердые желатиновые капсулы красно-коричневого цвета, размер № 1. Содержимое капсул – 1 овальная, двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, белого цвета (содержит индапамид) с гравировкой «CP3» на одной стороне и с риской на другой и 2 круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета (содержат лизиноприл), с гравировкой «CN4» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Диротон Плюс показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Эссенциальная артериальная гипертензия (пациенты, которым требуется комбинированная терапия).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Как правило, комбинированные препараты с фиксированной дозой не следует применять для начальной терапии. Препарат Диротон Плюс назначается взрослым пациентам, у которых достигнут адекватный контроль артериальной гипертензии на фоне приема лизиноприла и индапамида, которые пациент принимает одновременно в тех же дозах, что и в комбинированном препарате.

Режим дозирования

Рекомендованная доза составляет 1 капсулу в сутки. Максимальная суточная доза – 1 капсула.

При развитии симптоматической артериальной гипертензии в начале лечения препаратом Диротон Плюс пациенту следует лечь на спину, приостановить прием препарата и обратиться к врачу. Транзиторная артериальная гипотензия обычно не требует отмены препарата, однако следует оценить необходимость снижения дозы.

При необходимости подбора дозы следует применять лекарственные препараты индапамид и лизиноприл раздельно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Пропуск приема препарата

В случае пропуска приема капсулы препарата Диротон Плюс следующую дозу нужно принять в обычное время. Недопустим прием одновременно двух капсул препарата для возмещения пропущенной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Следует с осторожностью применять данный препарат у пожилых пациентов.

Необходимо контролировать концентрацию креатинина в плазме крови и оценивать ее соответствие возрасту, массе тела и полу.

Пациенты с нарушением функции почек

На фоне терапии препаратом Диротон Плюс необходимо контролировать функцию почек, а также содержание калия и натрия в плазме крови. При ухудшении функции почек препарат Диротон Плюс следует отменить и заменить на индивидуально подобранные препараты.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Диротон Плюс у детей от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи, предпочтительно утром, в одно и то же время каждый день.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к лизиноприлу (или другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)), индапамиду (или другим производным сульфонамида) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Ангионевротический отек в анамнезе, включая отек Квинке, связанный с применением ингибиторов АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин).
- Печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени.
- Гипокалиемия.
- Одновременное применение препарата Диротон Плюс и препаратов, содержащих алискирен, пациентами с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

- Одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Одновременное применение с ингибиторами нейтральной эндопептидазы (например, с препаратами, содержащими сакубитрил) в связи с высоким риском развития ангионевротического отека.
- Беременность и грудное вскармливание.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, цереброваскулярные заболевания (включая недостаточность мозгового кровообращения), ишемическая болезнь сердца, коронарная недостаточность, тяжелые аутоиммунные системные заболевания соединительной ткани (включая системную красную волчанку, склеродермию), миелосупрессия, сахарный диабет, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз почечной артерии у пациентов с единственной почкой, состояние после трансплантации почки, почечная недостаточность, азотемия, первичный альдостеронизм, диета с ограничением соли, состояния, связанные со снижением объема циркулирующей крови (включая рвоту и диарею), пожилые пациенты, печеночная недостаточность.

Ослабленные пациенты или пациенты, получающие комбинированную терапию антиаритмическими препаратами и препаратами, которые могут вызвать удлинение интервала QT, а также полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел 4.5); одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, или АРА II (повышенный риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и почечной недостаточности при двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); нарушения водно-электролитного баланса; удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ); проведение гемодиализа с применением высокопроточных мембран или десенсибилизация, перед процедурой афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); высокая концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови; гиперпаратиреоз; пациенты негроидной расы; спортсмены (возможна положительная реакция при допинг-контроле).

При применении препарата Диротон Плюс необходимо учитывать особые указания, касающиеся отдельных компонентов препарата.

Индапамид

Нарушение функции печени

При назначении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков пациентам с нарушением функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии, особенно при наличии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

электролитного дисбаланса. В этом случае необходимо прекратить применение диуретиков.

Фотосенсибилизация

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков отмечались случаи фотосенсибилизации (см. раздел 4.8). При развитии фотосенсибилизации на фоне терапии показана отмена этих препаратов. При необходимости продолжить лечение рекомендована защита кожи от солнечных лучей или искусственного УФ-излучения.

Водно-электролитный баланс

- *Содержание натрия в плазме крови*

Содержание натрия в плазме крови необходимо определить до начала лечения. В течение всего срока терапии показан регулярный контроль данного параметра. Необходим постоянный мониторинг содержания натрия в плазме крови, так как в начале терапии подобное снижение может не сопровождаться появлением патологических симптомов. Мониторинг содержания натрия следует проводить особенно тщательно у пациентов с циррозом печени и у пожилых пациентов (см. разделы 4.8. и 4.9.).

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, приводящую иногда к крайне тяжелым последствиям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу: частота и степень выраженности этого эффекта незначительны.

- *Содержание калия в плазме крови*

На фоне терапии тиазидными и тиазидоподобными диуретиками возможно резкое снижение содержания калия в плазме крови, а также развитие гипокалиемии. Гипокалиемия может вызывать мышечные расстройства. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, в основном на фоне тяжелой гипокалиемии. Необходимо предотвращать риск развития гипокалиемии (<3,4 ммоль/л) у следующих групп пациентов: пожилые пациенты, ослабленные пациенты, пациенты, получающие сочетанную медикаментозную терапию, пациенты с циррозом печени, периферическими отеками и асцитом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. У таких пациентов гипокалиемия усиливает токсические эффекты сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмий. Кроме этого, к группе высокого риска относятся пациенты с удлиненным интервалом QT, как врожденным, так и вызванным лекарственными препаратами.

Гипокалиемия, также, как и брадикардия, представляет собой состояние, которое способствует развитию тяжелых аритмий и, особенно, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которые могут привести к летальному исходу. Показан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

регулярный контроль содержания калия в плазме крови у этих групп пациентов, начиная с первой недели лечения. При выявлении гипокалиемии показано назначение соответствующей терапии.

Гипокалиемия, выявленная в сочетании с низкой концентрацией магния в плазме крови, может быть устойчивой к лечению, в случае, если не скорректировано содержание магния в плазме крови.

- *Содержание магния в плазме крови*

Было показано, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики, включая индапамид, увеличивают экскрецию магния с мочой, что может привести к гипомагниемии (см. раздел 4.5. и 4.8.).

- *Содержание кальция в плазме крови*

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики снижают выведение кальция почками, что приводит к незначимому временному повышению содержания кальция в плазме крови. Гиперкальциемия с клиническими проявлениями может быть результатом ранее недиагностированного гиперпаратиреоза. В таком случае необходима отмена диуретиков до исследования функции паращитовидных желез.

- *Глюкоза плазмы крови*

Показан контроль концентрации глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

- *Мочевая кислота*

У пациентов с подагрой возможно увеличение частоты приступов или обострение течения подагры.

Диуретики и функция почек

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики наиболее эффективны у пациентов с нормальной или несколько сниженной функцией почек (креатинин плазмы крови у взрослых <25 мг/л или 220 мкмоль/л). Концентрация креатинина в плазме крови у пожилых пациентов оценивается в зависимости от возраста, массы тела и пола.

В начале лечения у пациентов отмечается снижение скорости клубочковой фильтрации из-за гиповолемии, которая может быть связана с потерей воды и ионов натрия вследствие действия диуретиков. В связи с этим возможно повышение концентрации мочевой кислоты и креатинина в плазме крови. При отсутствии нарушения функции почек подобная транзиторная функциональная почечная недостаточность, как правило, проходит без осложнений, однако общее состояние пациентов может ухудшаться при наличии почечной недостаточности.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Сульфаниламиды или производные сульфаниламида могут вызывать идиосинкратические реакции, приводящие к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой кратковременной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают потерю остроты зрения или боль в глазах, которые возникают, как правило, в течение нескольких часов или недель после начала приема лекарственного средства. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При проявлении симптомов необходимо как можно скорее прекратить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут быть аллергические реакции на сульфаниламиды или пенициллин в анамнезе.

Спортсмены

Индапамид может давать положительный результат допинг-теста у спортсменов.

Лизиноприл

Симптоматическая артериальная гипотензия

Наиболее часто значимое снижение артериального давления (АД) связано с гиповолемией, вызванной применением диуретиков, снижением количества соли в пище, диализом, диареей или рвотой (см. разделы 4.5. и 4.8.). У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), независимо от того, связана ли она с почечной недостаточностью, возможно развитие артериальной гипотензии. Обнаружено, что у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью такое состояние возникает чаще в связи с назначением высоких доз диуретиков, гипонатриемией или нарушением функции почек. У таких пациентов требуется тщательный врачебный контроль (показан тщательный подбор доз лизиноприла и диуретиков). Те же указания касаются пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярной недостаточностью, у которых резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

При значимом снижении АД пациенту необходимо принять горизонтальное положение; возможно внутривенное введение 0,9% раствора хлорида натрия.

Транзиторные гипотензивные реакции не являются противопоказанием к применению следующей дозы лизиноприла.

У пациентов с ХСН с нормальным или сниженным АД применение лизиноприла может привести к снижению АД; обычно это не служит основанием для отмены препарата. Если артериальная гипотензия сопровождается клиническими проявлениями, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или отмене лизиноприла.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

У пациентов с риском развития симптоматической артериальной гипотензии (при низкосолевой или бессолевой диете), независимо от наличия гипонатриемии, а также у пациентов, получающих диуретики в высоких дозах, необходимо компенсировать гиповолемию или недостаток натрия до начала лечения.

Необходимо контролировать АД при приеме первой дозы лизиноприла.

Острый инфаркт миокарда

Рекомендовано стандартное лечение (тромболитики, ацетилсалициловая кислота, бета-адреноблокаторы). Лизиноприл можно применять в сочетании с внутривенным введением нитроглицерина или с применением трансдермальной формы нитроглицерина.

У пациентов с острым инфарктом миокарда и риском дальнейшего ухудшения гемодинамики, ухудшением симптоматики после назначения вазодилататоров терапию лизиноприлом начинать не следует. К таким пациентам относятся пациенты с систолическим АД ≤100 мм рт. ст. и пациенты с кардиогенным шоком. У пациентов с систолическим АД ≤120 мм рт. ст. в течение первых трех дней после инфаркта миокарда показано снижение дозы. У пациентов с систолическим АД ≤100 мм рт. ст. поддерживающая доза должна быть снижена до 5 мг (или временно до 2,5 мг). У пациентов со стойкой артериальной гипотензией (систолическое АД <90 мм рт. ст. в течение 1 часа или более) показана отмена лизиноприла.

Нарушение функции почек

У пациентов с ХСН значимое снижение АД на фоне назначения ингибиторов АПФ может привести к усугублению нарушения функции почек. Зарегистрированы случаи острой почечной недостаточности.

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки на фоне применения ингибиторов АПФ отмечалось повышение концентрации мочевины и креатинина сыворотки крови; обычно такие нарушения носили временный характер и прекращались после отмены терапии. Они чаще возникали у пациентов с почечной недостаточностью.

Пациентам с острым инфарктом миокарда и выраженным нарушением функции почек (концентрация креатинина сыворотки крови >177 мкмоль/л и/или протеинурия >500 мг/сут) лизиноприл противопоказан. При развитии нарушений функции почек во время лечения (концентрация креатинина сыворотки крови >265 мкмоль/л или удвоение в сравнении с исходным показателем) показана отмена лизиноприла.

Повышенная чувствительность, ангионевротический отек

В редких случаях на фоне применения ингибиторов АПФ, включая лизиноприл, отмечалось развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, надгортанника и/или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

гортани. В таких случаях требуется немедленная отмена лизиноприла; показан контроль состояния пациентов до полного разрешения симптоматики. Обычно ангионевротический отек лица и губ носит временный характер и не требует лечения; тем не менее, возможно назначение антигистаминных препаратов.

Ангионевротический отек гортани может быть причиной смерти. Отек языка, надгортанника или гортани может привести к вторичной обструкции дыхательных путей. В таком случае необходимо немедленно ввести 0,3–0,5 мл 1:1000 раствора адреналина подкожно, а также обеспечить проходимость дыхательных путей.

В редких случаях на фоне терапии ингибиторами АПФ развивался ангионевротический отек кишечника. При этом у пациентов отмечалась боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой или рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии органов брюшной полости, ультразвукового исследования или во время хирургического вмешательства. Симптомы исчезали после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, риск его развития при применении ингибиторов АПФ выше (см. раздел 4.3.).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано из-за повышенного риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрилом/валсартаном не следует начинать ранее, чем через 36 часов после последней дозы лизиноприла. Лечение лизиноприлом не должно начинаться ранее, чем через 36 часов после последней дозы сакубитрила/валсартана (см. раздел 4.5.).

Увеличение риска развития ангионевротического отека (отек дыхательных путей или языка, с нарушением дыхания или без него) наблюдалось у пациентов, одновременно принимающих ингибиторы АПФ и такие лекарственные средства, как рацекадотрил, ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин (см. раздел 4.5.).

Следует проявлять осторожность при начале лечения рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптином у пациентов, уже принимающих ингибиторы АПФ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Анафилактические реакции, связанные с десенсибилизацией ядом перепончатокрылых насекомых

В очень редких случаях у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, во время проведения десенсибилизации ядом перепончатокрылых насекомых возможно развитие жизнеугрожающих анафилактических реакций, поэтому необходимо временно отменять ингибиторы АПФ перед проведением десенсибилизации.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

Анафилактические реакции также возникали у пациентов, которым проводился гемодиализ с использованием диализных мембран с высокой проницаемостью (например, AN69) при сопутствующем применении ингибиторов АПФ. У таких пациентов показано использование других диализных мембран или других гипотензивных препаратов.

Кашель

Терапия ингибиторами АПФ может вызывать кашель, что следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики. Длительный сухой кашель обычно прекращается после отмены ингибиторов АПФ.

Хирургические вмешательства / общая анестезия

Применение гипотензивных препаратов при объемном хирургическом вмешательстве или во время проведения общей анестезии может привести к угнетению образования ангиотензина II вследствие компенсаторной секреции ренина. Значимое снижение АД, ассоциируемое с этим эффектом, можно предотвратить увеличением объема циркулирующей крови.

Пациенты, принимающие ингибиторы АПФ, должны сообщить об этом хирургу/анестезиологу до проведения хирургического вмешательства (включая стоматологические процедуры).

Гиперкалиемия

Ингибиторы АПФ могут вызвать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. У пациентов с нормальной функцией почек эффект обычно незначительный, однако у пациентов с нарушениями функции почек, сахарным диабетом, и/или у пациентов, принимающих калийсодержащие пищевые добавки (включая калийсодержащие заменители соли), калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид) тили другие лекарственные препараты, приводящие к повышению уровня калия в сыворотке крови (гепарин, триметоприм или ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол), и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы рецепторов ангиотензина, возможно возникновение гиперкалиемии. Гиперкалиемия может вызвать серьезные, иногда смертельные нарушения ритма.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Если прием перечисленных выше препаратов на фоне лечения ингибитором АПФ признается необходимым, рекомендуется регулярный контроль функции почек и уровня калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5.).

Двойная блокада РААС

Доказано, что одновременное назначение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, не рекомендуется комбинированное назначение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена для двойной блокады РААС.

Если есть абсолютные показания к двойной блокаде РААС, то она должна проводиться под тщательным наблюдением специалиста с частым контролем АД, функции почек и содержания электролитов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ могут возникать нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следует назначать препарат Диротон Плюс пациентам с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида или при комбинации этих факторов риска, особенно пациентам с нарушенной функцией почек. У некоторых пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении препарата Диротон Плюс таким пациентам рекомендуется периодически контролировать количество лейкоцитов в плазме крови. Пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка).

Митральный стеноз / аортальный стеноз / гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с митральным стенозом, а также пациентам с обструкцией выходного тракта левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия).

Печеночная недостаточность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Очень редко на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов на фоне приема ингибиторов АПФ следует отменить препарат Диротон Плюс и тщательно наблюдать пациента.

Этнические различия

У пациентов негроидной расы чаще, чем у представителей других рас, на фоне приема ингибиторов АПФ развивается ангионевротический отек. Ингибиторы АПФ, возможно, оказывают менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозы моногидрат. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать данный препарат.

Препарат Диротон Плюс, 1,5 мг + 10 мг, капсулы с модифицированным высвобождением, и Диротон Плюс, 1,5 мг + 20 мг, капсулы с модифицированным высвобождением, содержит краситель пунцовый 4R (E124). Может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия с индапамидом

Комбинации, не рекомендуемые к применению

Препараты лития

При совместном применении индапамида и препаратов лития, также, как и при соблюдении бессолевой диеты, возможно повышение содержания лития в плазме крови за счет снижения выведения, что приводит к интоксикации. При необходимости возможно комбинированное применение диуретиков с препаратами лития, однако необходимо тщательно подбирать дозу препаратов и проводить регулярный контроль содержания лития в плазме крови.

Комбинации, требующие предосторожности

Препараты, которые могут вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

- антиаритмические препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и класса (флекаинид);
- антиаритмические препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, бретилий, дронедарон);
- некоторые антипсихотические препараты: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), другие антипсихотические препараты (пимозид, сертиндол);
- антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам);
- антибактериальные средства: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;
- противогрибковые средства ряда азолов (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- противомалярийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
- антиангинальные средства (ранолазин, бепридил);
- противоопухолевые препараты и иммуносупрессанты (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус, анагрелид);
- противорвотные средства (ондансетрон);
- средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (цизаприд, домперидон);
- антигистаминные средства (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- другие: пентамидин, дифеманил, винкамин (при в/в), вазопрессин, терлипрессин, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, теродилин, цилостазол, метадон.

Повышенный риск желудочковой аритмии, в частности нарушений сердечного ритма – аритмий типа «пируэт» (фактор риска – гипокалиемия).

Показано определение содержания калия в плазме крови и, при необходимости, его коррекция до начала комбинированного применения индапамида и вышеуказанных препаратов. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов в плазме крови и ЭКГ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Пациенты с гипокалиемией должны принимать препараты, которые не вызывают полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Нестероидные противовоспалительные препараты (при системном применении), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), салицилаты в высоких дозах (≥3 г/сут)

Возможно снижение антигипертензивного эффекта индапамида.

При существенной потере жидкости возможно развитие острой почечной недостаточности (за счет снижения клубочковой фильтрации). Показано восполнение потери жидкости и тщательный контроль функции почек в начале лечения.

Ингибиторы АПФ

Применение ингибиторов АПФ у пациентов со сниженным содержанием натрия в плазме крови (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии) сопровождается риском внезапной артериальной гипотензии и/или острой почечной недостаточности. Пациентам с *артериальной гипертензией* и возможным снижением содержания натрия в плазме крови в связи с назначением диуретиков показано:

- Отмена диуретиков за три дня до назначения ингибиторов АПФ. В дальнейшем, при необходимости, возможно возобновление приема некалийсберегающего диуретика.
- Или начинать терапию ингибитором АПФ с низких доз с постепенным увеличением дозы при необходимости.

В случае *хронической сердечной недостаточности* лечение ингибиторами АПФ следует начинать с самых низких доз с возможным предварительным снижением дозы диуретиков. *Во всех случаях* показан контроль функции почек в первые недели после назначения ингибитора АПФ (концентрации креатинина в плазме крови).

Другие препараты, которые могут вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника

Повышение риска гипокалиемии (аддитивный эффект).

Показан регулярный контроль содержания калия в плазме крови и, при необходимости, его коррекция. Особого внимания требуют пациенты, получающие сердечные гликозиды. Рекомендовано применение слабительных средств, которые не стимулируют кишечную моторику.

Баклофен

Сообщалось об усилении антигипертензивного действия.

Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и контролировать функцию почек в начале лечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и/или гипомагниемия может усиливать токсические эффекты сердечных гликозидов.

При комбинированном применении индапамида и сердечных гликозидов показан контроль содержания калия и магния в плазме крови, а также ЭКГ. При необходимости следует провести коррекцию терапии.

Комбинации, требующие особого внимания

Аллопуринол

Совместное применение с индапамидом может повышать риск развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Комбинации, требующие внимания

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен, эплеренон)

Комбинированное назначение калийсберегающих диуретиков и индапамида эффективно у некоторых пациентов. Несмотря на это, нельзя игнорировать риск развития гипокалиемии или гиперкалиемии (особенно у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью).

Показан контроль и, при необходимости, коррекция содержания калия в плазме крови, а также контроль ЭКГ.

Метформин

Функциональная почечная недостаточность, которая может возникнуть при применении диуретиков, особенно петлевых, повышает риск молочнокислого ацидоза при сочетанном применении метформина.

Не следует применять метформин при концентрации креатинина более 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.

Йодсодержащие рентгенконтрастные препараты

Дегидратация при применении диуретиков может повышать риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении йодсодержащих контрастных препаратов в высоких дозах.

Необходимо восполнить потерю жидкости до назначения йодсодержащих рентгенконтрастных препаратов.

Трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты (нейролептики)

Препараты этих классов усиливают антигипертензивный эффект индапамида и повышают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Соли кальция

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

При комбинированном применении повышается риск гиперкальциемии за счет снижения выведения ионов кальция почками.

Циклоспорин, такролимус

Возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови при неизмененной концентрации циркулирующего циклоспорина, даже при нормальном объеме циркулирующей крови и содержании натрия в плазме крови.

Кортикостероидные препараты, тетракозактид (при системном применении)

Снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия, вызванная кортикостероидами).

Взаимодействия с лизиноприлом

Противопоказанные комбинации лекарственных средств

Алискирен

Одновременный прием ингибиторов АПФ с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) противопоказан.

Назначение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано пациентам с диабетической нефропатией.

Нерекомендуемые комбинации лекарственных средств

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II)

В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, хронической сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней одновременная терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД.

Препараты калия, калийсберегающие диуретики или калийсодержащие заменители соли и другие лекарственные препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови

Хотя уровень калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих лизиноприл, может развиться гиперкалиемия. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), добавки калия или заменители соли, содержащие калий, могут привести к значительному повышению уровня

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушением функции почек. Следует также соблюдать осторожность при одновременном применении лизиноприла с другими препаратами, повышающими уровень калия в сыворотке крови, такими как триметоприм и ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм, подобно амилориду, действует как калийсберегающее мочегонное средство. Поэтому комбинация лизиноприла с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется. Если показано одновременное применение, их следует применять с осторожностью и при частом контроле уровня калия в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Циклоспорин

При одновременном применении ингибиторов АПФ с циклоспорином может развиться гиперкалиемия. Рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке крови.

Гепарин

При одновременном применении ингибиторов АПФ с гепарином может развиться гиперкалиемия. Рекомендуется контролировать уровень калия в сыворотке крови..

Препараты лития

При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может отмечаться обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и связанные с этим токсические эффекты. Одновременное применение лизиноприла и препаратов лития не рекомендуется. При необходимости проведения такой терапии следует проводить регулярный контроль концентрации лития в сыворотке крови.

Комбинации лекарственных средств, требующие особой осторожности при применении

Инсулин и пероральные гипогликемические средства

Эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь) может усиливать их гипогликемическое действие вплоть до развития гипогликемии. Данный эффект вероятнее всего можно наблюдать в течение первых недель одновременной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек.

Баклофен

Усиливает антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Следует тщательно контролировать уровень АД и, в случае необходимости, корректировать дозу гипотензивных препаратов.

Диуретики

У пациентов, принимающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии ингибитором АПФ может наблюдаться значительное снижение АД. Риск развития антигипертензивных эффектов можно уменьшить путем отмены диуретического

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии ингибиторами АПФ. При артериальной гипертензии у пациентов с предшествующей терапией диуретиками, которая могла привести к избыточному выведению жидкости и/или солей, диуретики должны быть отменены до начала применения препарата Диротон Плюс.

Функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения препарата Диротон Плюс.

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

Одновременное применение ингибиторов АПФ с НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП) может привести к снижению антигипертензивного действия ингибиторов АПФ. Одновременное применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности и увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пожилых пациентов. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и тщательно контролировать функцию почек как в начале лечения, так и в процессе лечения.

Лекарственные препараты, которые могут повышать риск развития ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с комбинацией сакубитрил/валсартан противопоказано, поскольку это увеличивает риск развития ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с ингибиторами mTOR мишень рапамицина (сиролимус, эверолимус, темсиролимус) или ингибиторами нейтральной эндопептидазы (рацекадотрил), тканевым активатором плазминогена или вилдаглиптином может привести к повышенному риску развития ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Эстрамустин, ингибиторы mTOR (сиролимус, эверолимус, темсиролимус)

Одновременное применение эстрамустина с ингибиторами АПФ сопровождается повышенным риском развития ангионевротического отека.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

Сообщалось о повышенном риске развития ангионевротического отека при одновременном применении ингибиторов АПФ и рацекадотрила (ингибитор энкефалиназы).

При одновременном применении ингибиторов АПФ с лекарственными препаратами, содержащими сакубитрил (ингибитор неприлизина), возрастает риск развития ангионевротического отека, в связи с чем одновременное применение указанных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

препаратов противопоказано. Ингибиторы АПФ следует назначать не ранее, чем через 36 часов после отмены препаратов, содержащих сакубитрил. Противопоказано назначение препаратов, содержащих сакубитрил, пациентам, получающим ингибиторы АПФ, а также в течение 36 часов после отмены ингибиторов АПФ.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – глиптины

Линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин – при совместном применении с ингибиторами АПФ возрастает риск возникновения ангионевротического отека вследствие подавления активности ДПП-4 глиптином.

Комбинации лекарственных средств, требующие осторожности при применении

Другие антигипертензивные средства (например, бета-адреноблокаторы, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, диуретики) и вазодилататоры

Возможно усиление антигипертензивного эффекта препарата. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами, поскольку при этом возможно дополнительное снижение АД.

Антациды и колестирамин

Одновременное применение с антацидами и колестирамином приводит к подавлению желудочно-кишечной абсорбции.

Трициклические антидепрессанты, нейролептики, средства для общей анестезии, барбитураты, фенотиазин, этанол

При совместном приеме возможно усиление действия лизиноприла.

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Миорелаксанты

Одновременное применение миорелаксантов с ингибиторами АПФ может приводить к выраженному снижению артериального давления.

Препараты золота

При применении ингибиторов АПФ, в том числе лизиноприла, пациентами, получающими внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), были описаны редкие случаи нитритоидных реакций (симптомокомплекс, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, артериальную гипотензию, которые могут быть очень тяжелыми) после введения инъекционного препарата, содержащего золото (например, натрия ауротиомалата), регистрировались чаще у пациентов, получающих лечение ингибиторами АПФ.

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол и триметоприм)

Повышенный риск развития гиперкалиемии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): эсциталопрам, пароксетин, флуоксетин, сертралин)

При одновременном применении с СИОЗС возможно развитие выраженной гипонатриемии.

Аллопуринол, прокаинамид, цитостатики (5-фторурацил, винкристин, доцетаксел)

Возможно развитие лейкопении.

Тканевые активаторы плазминогена

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

4.6. Беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Диротон Плюс при беременности противопоказано.

Адекватно контролируемые клинические исследования применения препарата Диротон Плюс у беременных женщин не проводились. При наступлении беременности необходимо немедленно прекратить прием препарата Диротон Плюс. Планирующим беременность пациенткам следует прекратить прием препарата Диротон Плюс и обратиться к врачу для подбора другого гипотензивного препарата с установленным профилем безопасности при беременности.

Индапамид

В настоящий момент нет достаточного количества данных о применении индапамида во время беременности (описано менее 300 случаев).

Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода.

В качестве меры предосторожности рекомендуется избегать применения индапамида во время беременности.

Лизиноприл

Прием ингибиторов АПФ беременными женщинами во II–III триместре может приводить к смерти плода или новорожденного. Показан тщательный контроль состояния новорожденных и детей грудного возраста, матери которых принимали ингибиторы АПФ в пренатальный период, для выявления возможного значимого снижения артериального давления, олигурии и гиперкалиемии. Возможно развитие маловодия, а также гипоплазии лицевых костей, деформации костей лица и черепа, гипоплазии легких и нарушения развития почек у новорожденных.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Лизиноприл может проникать через плацентарный барьер. Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции. Не следует начинать лечение лизиноприлом во время беременности.

Лактация

Применение препарата Диротон Плюс противопоказано в период грудного вскармливания.

Индапамид

Неизвестно, проникает ли индапамид или его метаболиты в грудное молоко. У новорожденного при этом может развиться повышенная чувствительность к производным сульфонамида и гипокалиемия. В связи с этим, риск для новорожденного/младенца не может быть исключен. Индапамид близок к тиазидным диуретикам, прием которых вызывает уменьшение количества грудного молока или даже подавление лактации. Не следует применять индапамид в период грудного вскармливания.

Лизиноприл

Отсутствуют данные о проникновении лизиноприла в грудное молоко. Во время лечения лизиноприлом необходимо прекратить грудное вскармливание.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Отсутствуют данные о влиянии препарата Диротон Плюс на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Учитывая возможность чрезмерного снижения АД, риск развития головокружения, сонливости и подобных нежелательных реакций, пациенты должны соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасной деятельности, требующей особого внимания и быстрой реакции.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Частота нежелательных реакций представлена отдельно для лизиноприла и индапамида.

Связанные с индапамидом

Наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось, были гипокалиемия, реакции повышенной чувствительности, в основном дерматологические, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям, а также макулопапулезная сыпь. Большая часть нежелательных реакций (лабораторные и клинические изменения) носят дозозависимый характер.

Связанные с лизиноприлом

К наиболее распространенным нежелательным реакциям относятся головокружение, головная боль, утомляемость, диарея, сухой кашель и тошнота.

Табличное резюме нежелательных реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Следующие нежелательные лекарственные реакции были зарегистрированы при изолированном применении лизиноприла и индапамида.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (частоту нельзя оценить на основе имеющихся данных).

Системно-органный класс	**Нежелательные реакции**	**Частота**	
		Индапамид	**Лизиноприл**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Снижение содержания гемоглобина и гематокрита	-	Редко
	Тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия	Очень редко	Очень редко
	Апластическая анемия	Очень редко	-
	Угнетение костномозгового кроветворения, нейтропения, анемия, лимфаденопатия	-	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Аутоиммунные нарушения	-	Очень редко
	Анафилактическая / анафилактоидная реакция		Частота неизвестна
Эндокринные нарушения	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	-	Редко
Нарушения метаболизма и питания	Гиперкальциемия	Очень редко	-
	Гипогликемия	-	Очень редко
	Гипокалиемия	Часто	-
	Гипонатриемия	Нечасто	-
	Гипомагниемия	Редко	-
	Гипохлоремия	Редко	-
Психические нарушения	Эмоциональная лабильность, нарушения сна, галлюцинации	-	Нечасто
	Спутанность сознания	-	Редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

	Депрессия	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	-	Часто
	Головная боль	Редко	Часто
	Парестезия, вертиго	Редко	Нечасто
	Нарушения вкуса	-	Нечасто
	Повышенная утомляемость	Редко	Нечасто
	Паросмия	-	Редко
	Обморок	Частота неизвестна	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Миопия, нечеткое зрение, нарушение зрения, острая закрытоугольная глаукома, хориоидальный выпот	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения, инфаркт миокарда (вследствие выраженного снижения АД у групп пациентов повышенного риска), тахикардия	-	Нечасто
	Аритмия	Очень редко	-
	Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (потенциально с летальным исходом)	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны сосудов	Ортостатическая гипотензия и связанные с ней симптомы	-	Часто
	Острое нарушение мозгового кровообращения (вследствие выраженного снижения АД у групп пациентов повышенного риска), синдром Рейно	-	Нечасто
	Выраженная артериальная гипотензия	Очень редко	-
	Кашель	-	Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Ринит	-	Нечасто
	Бронхоспазм, аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония, синусит	-	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	-	Часто
	Рвота	Нечасто	Часто
	Тошнота	Редко	Нечасто
	Диспепсия, боль в животе	-	Нечасто
	Запор	Редко	-
	Сухость во рту	Редко	Редко
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко
	Ангионевротический отек кишечника	-	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Печеночно-клеточный и холестатический гепатит, желтуха, печеночная недостаточность	-	Очень редко
	Нарушение функции печени	Очень редко	-
	В случае печеночной недостаточности возможно развитие печеночной энцефалопатии, гепатит	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Реакции гиперчувствительности, макулопапулезная сыпь	Часто	-
	Пурпура	Нечасто	-
	Кожный зуд, сыпь	-	Нечасто
	Гиперчувствительность / ангионевротический отек (ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани), алопеция, псориаз	-	Редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

	Ангионевротический отек, крапивница	Очень редко	Редко
	Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	Очень редко
	Многоформная эритема, вульгарная пузырчатка, потливость, доброкачественный лимфаденоз кожи	-	Очень редко
	Возможно ухудшение состояния у пациентов с острой системной красной волчанкой, фоточувствительность	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение функции почек	-	Часто
	Острая почечная недостаточность, уремия	-	Редко
	Олигурия, анурия	-	Очень редко
	Почечная недостаточность	Очень редко	-
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Спазм мышц, мышечная слабость, рабдомиолиз, миалгия	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Снижение потенции	-	Нечасто
	Эректильная дисфункция	Нечасто	-
	Гинекомастия	-	Редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	-	Нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	Гиперкалиемия, повышение концентрации креатинина и мочевины	-	Нечасто
	Повышение активности «печеночных» ферментов	Частота неизвестна	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

	Гипербилирубинемия, гипонатриемия	-	Редко
	Удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови	Частота неизвестна	-

Описание отдельных нежелательных реакций

Связанные с индапамидом

В рамках исследований II и III фазы, сравнивающих индапамид в дозировке 1,5 мг и 2,5 мг, выявлено дозозависимое влияние индапамида на уровень калия в плазме крови:

- Индапамид 1,5 мг: концентрация калия в плазме крови менее 3,4 ммоль/л наблюдалась у 10 % пациентов и концентрация калия в плазме крови менее 3,2 ммоль/л наблюдалась у 4 % пациентов через 4-6 недель после начала терапии. После 12 недель терапии среднее снижение концентрации калия в плазме крови составляло 0,23 ммоль/л.
- Индапамид 2,5 мг: концентрация калия в плазме крови менее 3,4 ммоль/л наблюдалась у 25 % пациентов и концентрация калия в плазме крови менее 3,2 ммоль/л наблюдалась у 10 % пациентов через 4-6 недель после начала терапии. После 12 недель терапии среднее снижение концентрации калия в плазме крови составляло 0,41 ммоль/л.

Связанные с лизиноприлом

Доброкачественный лимфаденоз кожи

Сообщалось о симптомокомплексе, который может включать один или несколько из следующих симптомов: лихорадка, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, положительная реакция на антинуклеарные антитела (АНА), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз, кожная сыпь, фотосенсибилизация или другие изменения со стороны кожи.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Адрес: 109012 г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной системе «Интернет»: https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Индапамид

Не отмечены токсические эффекты индапамида при передозировке даже в очень высоких дозах (до 40 мг, т.е. в 27 раз выше терапевтической дозы).

Симптомы острой интоксикации препарата зависят, прежде всего, от водно-электролитного дисбаланса (гипонатриемия, гипокалиемия). Клинические проявления передозировки могут включать тошноту, рвоту, снижение артериального давления, судороги, головокружение, сонливость, спутанность сознания, полиурию или олигурию, приводящую к анурии (за счет гиповолемии).

Лизиноприл

Выраженное снижение АД, сухость во рту, сонливость, задержка мочи, запор, тревожность, раздражительность.

Лечение

Индапамид

К мероприятиям неотложной помощи относятся выведение препарата из организма, промывание желудка и/или прием активированного угля с восстановлением водно-электролитного баланса.

Лизиноприл

Симптоматическая терапия, внутривенное введение 0,9% раствора хлорида натрия и вазопрессоров (при отсутствии противопоказаний), контроль АД, контроль водно-электролитного баланса. Возможно проведение гемодиализа (см. раздел 4.4.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), комбинации; ингибитор АПФ и диуретики.

Код АТХ: C09BA03

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Диротон Плюс представляет собой комбинированный препарат с фиксированными дозами лизиноприла и индапамида.

Индапамид

Является производным сульфонамида, содержащим индольное кольцо. По фармакологическим свойствам индапамид близок к тиазидоподобным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли Генле. Это сопровождается повышением экскреции ионов натрия, хлоридов и, в меньшей степени, ионов калия и магния, что приводит к усилению диуреза и антигипертензивному эффекту. В клинических исследованиях II и III фазы применение индапамида в виде монотерапии в дозах, не вызывающих выраженного диуретического эффекта, вызывало 24-часовой антигипертензивный эффект.

Антигипертензивная активность индапамида приводит к улучшению индекса эластичности крупных артерий и к снижению общего периферического и артериолярного сопротивления. Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

В определенных дозах достигается оптимальный терапевтический эффект тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, однако при дальнейшем увеличении дозы повышается частота нежелательных реакций. Таким образом, не следует увеличивать дозу, если при применении препарата в рекомендованных терапевтических дозах не отмечается достижение терапевтического эффекта.

В краткосрочных, среднесрочных и долгосрочных исследованиях, в которых приняли участие пациенты с артериальной гипертензией, было показано, что индапамид:

- не влияет на липидный обмен, включая концентрацию триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности;
- не влияет на углеводный обмен, в том числе у пациентов с сахарным диабетом.

Лизиноприл

Является ингибитором ангиотензинпревращающего фермента АПФ, который подавляет превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Снижение концентрации ангиотензина II приводит к прямому снижению секреции альдостерона. Лизиноприл подавляет деградацию брадикинина и повышает синтез простагландинов. Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, АД, преднагрузку и давление в легочных капиллярах. У пациентов с ХСН лизиноприл увеличивает минутный объем крови и повышает толерантность миокарда к нагрузкам. Расширяет артерии в большей степени, чем вены. Некоторые эффекты объясняются воздействием на тканевую ренин-ангиотензиновую систему. При длительном применении уменьшается гипертрофия миокарда и стенок

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

артерий резистивного типа.

Лизиноприл улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

У пациентов с ХСН ингибиторы АПФ увеличивают ожидаемую продолжительность жизни; у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе без клинических проявлений сердечной недостаточности лизиноприл замедляет прогрессирование дисфункции левого желудочка. Лизиноприл начинает действовать в течение 1 часа после приема внутрь. Максимальный эффект достигается в течение 6–7 часов; длительность эффекта – 24 часа. У пациентов с артериальной гипертензией эффект проявляется в течение первых дней после начала лечения; стабильный эффект наступает в течение 1–2 месяцев лечения. Случаи выраженного повышения АД после резкой отмены препарата не зарегистрированы. Лизиноприл снижает как АД, так и альбуминурию. У пациентов с гипергликемией лизиноприл способствует восстановлению нарушенной функции гломерулярного эндотелия. У пациентов с сахарным диабетом лизиноприл не оказывает влияния на концентрацию глюкозы плазмы крови; прием препарата не ассоциирован с увеличением риска гипогликемии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Индапамид

Действующее вещество нанесено на специальный матрикс-носитель, который обеспечивает медленное контролируемое высвобождение индапамида в желудочно-кишечном тракте.

Высвобожденный индапамид быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Прием пищи незначительно увеличивает время всасывания индапамида, при этом не влияет на величину абсорбции.

C_{max} индапамида достигается через 12 часов после однократного приема. При многократном приеме препарата изменения концентрации препарата в плазме крови между приемами препарата сглаживаются.

Отмечается индивидуальная вариабельность показателей всасывания препарата.

Лизиноприл

При приеме лизиноприла внутрь в желудочно-кишечном тракте всасывается около 25% препарата. Прием пищи не влияет на всасывание. Средний уровень абсорбции – 30%; биодоступность – 29%.

Распределение

Индапамид

Приблизительно 79% препарата связывается с белками плазмы крови. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 14–24 часа (в среднем, 18 часов). Равновесные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

концентрации достигаются через 7 дней после начала терапии. Многократный прием не приводит к кумуляции препарата.

Лизиноприл

Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается через 6–8 часов после приема внутрь. Степень связывания с белками плазмы крови низкая. Лизиноприл плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Лизиноприл

Лизиноприл не подвергается биотрансформации в организме человека.

Элиминация

Индапамид

Индапамид выводится, главным образом, в виде неактивных метаболитов почками (70% от принятой дозы) и через кишечник (22%).

Лизиноприл

Период полувыведения ($T_{1/2}$) – 12 часов.

Особые группы пациентов

Индапамид

Почечная недостаточность

Фармакокинетика индапамида не изменяется у пациентов с почечной недостаточностью.

Лизиноприл

Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с ХСН абсорбция и клиренс лизиноприла снижены. У данной категории пациентов абсолютная биодоступность лизиноприла снижается примерно на 16%.

Почечная недостаточность

Нарушение функции почек приводит к увеличению AUC (площадь под кривой «концентрация–время») и периода полувыведения лизиноприла, но эти изменения становятся клинически значимыми только тогда, когда СКФ снижается ниже 30 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела. При легкой и умеренной почечной недостаточности (КК от 30 до 80 мл/мин) среднее значение AUC увеличивается на 13%, в то время как при тяжелой почечной недостаточности (КК от 5 до 30 мл/мин) наблюдается увеличение среднего значения AUC в 4,5 раза.

Печеночная недостаточность

У пациентов с циррозом печени всасывание лизиноприла снижается (приблизительно на 30%), однако воздействие препарата увеличивается (приблизительно на 50%) по сравнению со здоровыми добровольцами из-за снижения клиренса.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста концентрация лизиноприла в плазме крови и площадь под кривой «концентрация–время» в 2 раза выше, чем у пациентов молодого возраста.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Капсулы с модифицированным высвобождением, 1,5 мг + 5 мг

Лактозы моногидрат

Кальция гидрофосфата дигидрат

Гипромеллоза (тип 2208)

Маннитол

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Кроскармеллоза натрия

Тальк

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

Опадрай II 85F18422 белый, содержащий:

поливиниловый спирт

частично гидролизованный (E1203)

титана диоксид (E171)

макрогол-3350 (E1521)

тальк (E553b)

Твердая желатиновая капсула, содержащая:

Краситель железа оксид красный (E172)

Титана диоксид (E171)

Желатин

Вода

Капсулы с модифицированным высвобождением, 1,5 мг + 10 мг

Лактозы моногидрат

Кальция гидрофосфата дигидрат

Гипромеллоза (тип 2208)

Маннитол

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Кроскармеллоза натрия

Тальк

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

Опадрай II 85F18422 белый, содержащий:

поливиниловый спирт

частично гидролизованный (E1203)

титана диоксид (E171)

макрогол-3350 (E1521)

тальк (E553b)

Твердая желатиновая капсула, содержащая:

Краситель пунцовый 4R (E124)

Титана диоксид (E171)

Желатин

Вода

Капсулы с модифицированным высвобождением, 1,5 мг + 20 мг

Лактозы моногидрат

Кальция гидрофосфата дигидрат

Гипромеллоза (тип 2208)

Маннитол

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Кроскармеллоза натрия

Тальк

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

Опадрай II 85F18422 белый, содержащий:

поливиниловый спирт

частично гидролизованный (E1203)

титана диоксид (E171)

макрогол-3350 (E1521)

тальк (E553b)

Твердая желатиновая капсула, содержащая:

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель пунцовый 4R (E124)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Титана диоксид (Е171)

Желатин

Вода

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Капсулы с модифицированным высвобождением, 1,5 мг + 5 мг

При температуре не выше 25 °С.

Капсулы с модифицированным высвобождением, 1,5 мг + 10 мг, 1,5 мг + 20 мг

При температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 капсул в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4, 8 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21

Телефон: +36 1 431-4000

Электронная почта: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 495 987-15-55

Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 11.03.2025 № 6540
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002473)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

05 июня 2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Диротон Плюс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org