

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

Диротон® Плюс

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Диротон® Плюс

Группировочное наименование: индапамид + лизиноприл

Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением

Состав

1 капсула содержит:

Дозировка 1,5 мг + 5 мг

Действующие вещества: индапамид – 1,5 мг, лизиноприла дигидрат – 5,444 мг (эквивалентно лизиноприлу – 5 мг).

Вспомогательные вещества: 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 (содержит: поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол-3350, тальк); твердая желатиновая капсула (содержит: краситель железа оксид красный, титана диоксид, желатин, вода).

Дозировка 1,5 мг + 10 мг

Действующие вещества: индапамид – 1,5 мг, лизиноприла дигидрат – 10,888 мг (эквивалентно лизиноприлу – 10 мг).

Вспомогательные вещества: 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 (содержит: поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол-3350, тальк); твердая желатиновая капсула (содержит: краситель пунцовый (Понсо 4R), титана диоксид, желатин, вода).

Дозировка 1,5 мг + 20 мг

Действующие вещества: индапамид – 1,5 мг, лизиноприла дигидрат – 21,776 мг

(эквивалентно лизиноприлу – 20 мг).

Вспомогательные вещества: 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 (содержит: поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол-3350, тальк); твердая желатиновая капсула (содержит: краситель железа оксид красный, краситель пунцовый (Понсо 4R), титана диоксид, желатин, вода).

Описание

Дозировка 1,5 мг + 5 мг

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 1 круглая, двояковыпуклая таблетка белого цвета (содержит лизиноприл) с гравировкой «СN3» на одной стороне.

Дозировка 1,5 мг + 10 мг

Твердые желатиновые капсулы 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 1 круглая, двояковыпуклая таблетка белого цвета (содержит лизиноприл) с гравировкой «СN4» на одной стороне.

Дозировка 1,5 мг + 20 мг

Твердые желатиновые капсулы красно-коричневого 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 2 круглые, двояковыпуклые таблетки белого цвета (содержат лизиноприл), с гравировкой «СN4» на одной стороне.

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

Код АТХ: C09BA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Индапамид

Является производным сульфонида, 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, артериальное давление (АД), преднагрузку и давление в легочных капиллярах. У пациентов с хронической сердечной

недостаточностью (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 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.

Фармакокинетика

Индапамид

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

Абсорбция

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.

Распределение

Приблизительно 79% препарата связывается с белками плазмы крови. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 14–24 часа (в среднем, 18 часов). Равновесные концентрации достигаются через 7 дней после начала терапии. Многократный прием не приводит к кумуляции препарата.

Выведение

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

Особые группы пациентов

Пациенты группы высокого риска

Фармакокинетика индапамида не изменяется у пациентов с почечной недостаточностью.

Лизиноприл

Абсорбция

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

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.

Метаболизм

Лизиноприл не подвергается биотрансформации в организме человека.

Выведение

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

Особые группы пациентов

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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 скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается ниже 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела. При легкой и умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина (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.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

Показания к применению

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ.
- Повышенная чувствительность к индапамиду или другим производным сульфонамида.
- Повышенная чувствительность к вспомогательным веществам препарата.
- Ангионевротический отек в анамнезе, включая отек Квинке, связанный с применением ингибиторов АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <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 м² площади поверхности тела).
- 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.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Непереносимость лактозы, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы.

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 другими антиаритмическими препаратами и препаратами, которые могут вызвать удлинение интервала QT, а также полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, или антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА II) (повышенный риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и почечной недостаточности при двойной блокаде РААС); нарушения водно-электролитного баланса; удлинение интервала QT на ЭКГ; проведение гемодиализа с применением высокопроточных мембран или десенсибилизация, перед процедурой афереза ЛПНП; высокая концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови; гиперпаратиреоз; у пациентов негроидной расы; спортсмены (возможна положительная реакция при допинг-контроле).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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.

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.

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

Период грудного вскармливания

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 развиваться повышенная чувствительность к производным сульфонида 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.

Способ применения и дозы

Способ применения

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

Дозы

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.

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

При развитии симптоматической артериальной гипотензии 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 отдельно.

Пропуск приема препарата

Если Вы забыли принять капсулу препарата Диротон® Плюс, то следующую дозу примите в обычное время. Не принимайте одновременно две капсулы для возмещения пропущенной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

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 и подростки до 18 лет

Безопасность и эффективность препарата Диротон® Плюс у детей и подростков не

установлены.

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

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.

Побочное действие

Частота нежелательных реакций представлена отдельно для лизиноприла и индапамида.

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

Частота определяется следующим образом:

Очень часто – 1/10 назначений ($\geq 10\%$).

Часто – 1/100 назначений ($\geq 1\%$ и $< 10\%$).

Нечасто – 1/1000 назначений ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$).

Редко – 1/10000 назначений ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$).

Очень редко – менее 1/10000 назначений ($< 0,01\%$).

Частота неизвестна (частоту нельзя оценить на основе имеющихся данных).

Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Связанные с индапамидом

Наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось, были 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.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень редко: гиперкальциемия.

Частота неизвестна: снижение концентрации калия и развитие гипокалиемии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска, гипонатриемия (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны нервной системы

Редко: повышенная утомляемость, головная боль, парестезия, вертиго.

Частота неизвестна: обморок.

Нарушения со стороны органа зрения

Частота неизвестна: нарушения зрения (включая диплопию), миопия, нечеткость зрения, хориоидальный выпот (см. «Особые указания»).

Нарушения со стороны сердца

Очень редко: аритмия.

Частота неизвестна: желудочковая тахикардия типа «пирует» (потенциально с летальным исходом) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»).

Нарушения со стороны сосудов

Очень редко: выраженная артериальная гипотензия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: рвота.

Редко: тошнота, запор, сухость во рту.

Очень редко: панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: нарушение функции печени.

Частота неизвестна: в случае печеночной недостаточности возможно развитие печеночной энцефалопатии (см. «Противопоказания» и «Особые указания»); гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: реакции гиперчувствительности, макулопапулезная сыпь.

Нечасто: пурпура.

Очень редко: ангионевротический отек, крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Частота неизвестна: возможно ухудшение состояния у пациентов с острой системной красной волчанкой, фоточувствительность (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: почечная недостаточность.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»); повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы, повышение активности «печеночных» ферментов.

В клинических исследованиях у 10% пациентов отмечалась гипокалиемия (содержание калия в плазме крови менее 3,4 ммоль/л) и у 4% пациентов – 3,2 ммоль/л через 4–6 недель лечения. Через 12 недель содержание калия в плазме крови снижалось, в среднем, на 0,23 ммоль/л.

Связанные с лизиноприлом

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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: снижение содержания гемоглобина и гематокрита.

Очень редко: угнетение костномозгового кроветворения, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия, гемолитическая анемия, лимфаденопатия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: аутоиммунные нарушения.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Редко: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень редко: гипогликемия.

Нарушения психики

Нечасто: эмоциональная лабильность, нарушения сна, галлюцинации.

Редко: спутанность сознания.

Частота неизвестна: депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение, головная боль.

Нечасто: парестезия, нарушения вкуса, вертиго.

Редко: паросмия (нарушение обоняния).

Частота неизвестна: обморок.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: ощущение сердцебиения, инфаркт миокарда (вследствие выраженного снижения АД у групп пациентов повышенного риска), тахикардия.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: ортостатическая гипотензия и связанные с ней симптомы.

Нечасто: острое нарушение мозгового кровообращения (вследствие выраженного снижения АД у групп пациентов повышенного риска), синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: кашель.

Нечасто: ринит.

Очень редко: бронхоспазм, аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония, синусит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диарея, рвота.

Нечасто: диспепсия, боль в животе, тошнота.

Редко: сухость во рту.

Очень редко: панкреатит, ангионевротический отек кишечника.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: печеночно-клеточный и холестатический гепатит, желтуха, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожный зуд, сыпь.

Редко: гиперчувствительность / ангионевротический отек (ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовых связок и/или гортани, ангионевротический отек, крапивница, алопеция, псориаз).

Очень редко: многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, вульгарная пузырчатка, потливость, 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).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: нарушение функции почек.

Редко: острая почечная недостаточность, уремия.

Очень редко: олигурия, анурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Нечасто: снижение потенции.

Редко: гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечасто: повышенная утомляемость, астения.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: гиперкалиемия, повышение активности «печеночных» ферментов, повышение концентрации креатинина и мочевины.

Редко: гипербилирубинемия, гипонатриемия.

Передозировка

Передозировка индапамида

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).

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

Передозировка лизиноприла

Симптомы: выраженное снижение АД, сухость во рту, сонливость, задержка мочи, запор, тревожность, раздражительность.

Лечение: симптоматическая терапия, внутривенное введение 0,9% раствора хлорида натрия и вазопрессоров (при отсутствии противопоказаний), контроль АД, контроль водно-электролитного баланса. Возможно проведение гемодиализа (см. «Особые указания» – «Пациенты, находящиеся на гемодиализе»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействия с индапамидом

Нежелательное сочетание лекарственных препаратов

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.

Сочетание препаратов, требующее особого внимания

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

- Антиаритмические препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид).
- Антиаритмические препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол).
- Другие: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин (внутривенно (в/в)), галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, астемизол, винкамин (в/в).

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.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (при системном применении), включая селективные ингибиторы 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 ангиотензинпревращающего фермента

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.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия усиливает токсические эффекты сердечных гликозидов.

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

Комбинации препаратов, 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

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

Циклоспорин, такролимус

Возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови при неизменной 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 м² 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

Одновременный прием лизиноприла с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон), препаратами калия, калийсодержащими заменителями соли ассоциирован с повышенным риском гиперкалиемии, особенно у пациентов с нарушением функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Ингибиторы АПФ не должны применяться одновременно с веществами, повышающими содержание калия в плазме крови, за исключением случаев гипокалиемии. Сочетание лизиноприла и указанных выше средств не рекомендуется. Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание 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 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 циклооксигеназы-2 (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.

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 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 ДПП-4 (глиптины)

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

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.

Особые указания

В случае госпитализации сообщите лечащему врачу, что Вы принимаете препарат Диротон® Плюс.

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

Связанные с индапамидом

Нарушение функции печени

При назначении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков пациентам с нарушением функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии, особенно при наличии электролитного дисбаланса. В этом случае необходимо прекратить применение диуретиков.

Фотосенсибилизация

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков отмечались случаи

фотосенсибилизации (см. раздел «Побочное действие»). 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 «Побочное действие» и «Передозировка»).

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

соответствующей терапии.

- *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

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.

Лактоза

Препарат содержит лактозу, поэтому его нельзя принимать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Связанные с лизиноприлом

Симптоматическая артериальная гипотензия

Наиболее часто значимое снижение АД связано с гиповолемией, вызванной применением диуретиков, снижением количества соли в пище, диализом, диареей или рвотой (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Побочное действие»). У пациентов с 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.

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 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. «Противопоказания»).

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).

Калий плазмы крови

Сообщалось о случаях гиперкалиемии.

К факторам риска гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, сахарный диабет, терапия калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен и амилорид), применение препаратов калия и заменителей соли на основе калия, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

При необходимости комбинированного применения лизиноприла и этих препаратов показан регулярный контроль содержания калия в плазме крови.

Двойная блокада РААС

Доказано, что одновременное назначение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина 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, блокаторов рецепторов ангиотензина 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 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина

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

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 содержит маннитол. Может оказывать слабое слабительное действие.

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 (Понсо 4R). Может вызывать аллергические реакции.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и 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 побочных эффектов, пациенты должны соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасной деятельности, требующей особого внимания и быстрой реакции.

Форма выпуска

Капсулы с модифицированным высвобождением, 1,5 мг + 5 мг, 1,5 мг + 10 мг, 1,5 мг + 20 мг. По 14 капсул в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4, 8 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

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.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

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

2 года.

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

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

В случае расфасовки и/или упаковки на АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС» дополнительно указывают:

Расфасовано:

АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, стр. 43/5

Выпускающий контроль качества:

АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40

или

Упаковано:

АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, стр. 43/5

Выпускающий контроль качества:

АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40

В случае расфасовки на Гедеон Рихтер Румыния А.О. и упаковки на АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС» дополнительно указывают:

Расфасовано:

Гедеон Рихтер Румыния А.О.,

540306, Тыргу-Муреш, ул. Куза Водэ 99–105, Румыния

Упаковано:

АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, стр. 43/5

Выпускающий контроль качества:

АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40

В случае расфасовки и упаковки на Гедеон Рихтер Румыния А.О. указывают:

Производитель/Выпускающий контроль качества:

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Расфасовано/Упаковано:

Гедеон Рихтер Румыния А.О.,

540306, Тыргу-Муреш, ул. Куза Водэ 99–105, Румыния

Организация, принимающая претензии от потребителей:

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Телефон: +7 (495) 363-39-50

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru