

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
INSTRUCȚIUNE PENTRU ADMINISTRARE

DIROTON®
comprimate

Numărul certificatului de înregistrare în Republica Moldova:

DIROTON 2,5 mg – nr. 13746 din 24.12.2008

DIROTON 5 mg – nr. 13748 din 24.12.2008

DIROTON 10 mg – nr. 13745 din 24.12.2008

DIROTON 20 mg – nr. 13747 din 24.12.2008

Denumirea comercială

Diroton®

DCI-ul substanței active

Lisinoprilum

Compoziția preparatului

1 comprimat conține:

substanțe active: lisinopril – 2,5 mg (sub formă de lisinopril dihidrat 2,72 mg); 5 mg (sub formă de lisinopril dihidrat 5,44 mg); 10 mg (sub formă de lisinopril dihidrat 10,89 mg); 20 mg (sub formă de lisinopril dihidrat 21,77 mg);

substanțe auxiliare: stearat de magneziu, talc, manitol, amidon de porumb, hidrofosfat de calciu dihidrat.

Descrierea preparatului

Comprimate 2,5 mg

Comprimate plate de culoare albă sau aproape albă, sub formă de disc, cu margini teșite, cu gravura „2.5” pe o parte a comprimatului și incizie pe partea opusă. Diametrul comprimatului 6,0 mm ± 0,5%.

Comprimate 5 mg

Comprimate plate de culoare albă sau aproape albă, sub formă de disc, cu margini teșite, cu gravura „5” pe o parte a comprimatului și incizie pe partea opusă. Diametrul comprimatului 6,0 mm ± 0,5%.

Comprimate 10 mg

Comprimate pătrate, biconvexe, de culoare albă sau aproape albă, cu gravura „10” pe o parte a comprimatului și incizie pe partea opusă. Diametrul comprimatului 6,6-6,9 mm.

Comprimate 20 mg

Comprimate pentagonale, biconvexe, de culoare albă sau aproape albă, cu gravura „20” pe o parte a comprimatului și incizie pe partea opusă. Diametrul comprimatului 8,5-8,7 mm.

Forma farmaceutică

Comprimate.

Grupa farmacoterapeutică și codul ATC

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, C09A A03.

Proprietăți farmacologice

Proprietăți farmacodinamice

Lisinoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE); reduce nivelul plasmatic al angiotensinei II și al aldosteronului, paralel crește nivelul bradikininei cu acțiune vasodilatatoare. Sub influența lui scade rezistența vasculară periferică, tensiunea arterială, iar minut-volumul poate crește. Nu modifică frecvența contracțiilor cardiace, dar poate intensifica circulația renală. La bolnavii cu hiperglicemie lisinoprilul participă la restabilirea funcției endoteliale afectate.

Acțiunea antihipertensivă debutează peste 1 oră după administrarea internă, efectul maxim se determină peste 6 ore după administrare. Durata acțiunii este de 24 ore, dar depinde de doza administrată. Eficacitatea lisinoprilului se menține și la administrarea lui îndelungată. La sistarea bruscă a tratamentului nu se înregistrează oscilații mari ale tensiunii arteriale (efect rebound).

Deși acțiunea primară a lisinoprilului se exercită prin intermediul sistemului renin-angiotensin-aldosteron, lisinoprilul este eficient și în caz de hipertensiune arterială cu nivel scăzut al reninei.

Lisinoprilul, pe lângă acțiune directă asupra tensiunii arteriale, influențează hemodinamica glomerulelor renale cu modificarea structurii tisulare, reducând albuminuria. În studii controlate la bolnavii cu diabet zaharat nu s-au înregistrat oscilații ale nivelului plasmatic al glucozei sau creșterea incidenței hipoglicemiei.

Proprietăți farmacocinetice

Consumul de alimente nu influențează absorbția preparatului. Concentrația plasmatică maximă se realizează după 6 ore de la administrare. Biodisponibilitatea constituie 29%. În plasma sanguină se fixează exclusiv cu enzima de conversie, cuplarea cu alte proteine plasmatică poate fi neglijată. În circuitul sistemic pătrunde sub formă nemodificată (sub formă de promedicament). Nu se metabolizează și se elimină din organism preponderent prin urină sub formă nemodificată. Partea liberă a lisinoprilului se elimină mai rapid și este însoțită de eliminarea lentă a preparatului fixat de enzima de conversie. Timpul de înjumătățire este de 12,6 ore.

Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială esențială și de origine renovasculară. În monoterapie sau în componența terapiei asociate cu alte remedii antihipertensive.

Insuficiență cardiacă (ca remediu adjuvant la terapia cu digitalice și/sau diuretice).

Infarct acut de miocard cu indici hemodinamici stabili în primele 24 ore pentru profilaxia disfuncțiilor compartimentelor stângi ale cordului, pentru creșterea supraviețuirii. La necesitate tratamentul se va efectua conform schemei obișnuite, de ex. se administrează trombolitice, acid acetilsalicilic și β -adrenoblocante.

Nefropatie diabetică, pentru diminuarea albuminuriei la pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent cu tensiune arterială normală și la pacienții cu diabet zaharat insulino-independent cu hipertensiune arterială.

Doze și mod de administrare

Doza preparatului, indiferent de indicații, constituie 1 comprimat pe zi, administrat la una și aceeași oră. Preparatul se va administra independent de mese, deoarece alimentele nu influențează absorbția substanțelor active.

Hipertensiune arterială esențială

Doza inițială recomandată pentru pacienții, care nu au administrat anterior tratament antihipertensiv, constituie 10 mg/zi. Doza uzuală de menținere – 20 mg/zi, în funcție de valorile tensiunii arteriale doza poate fi majorată până la 40 mg/zi. Dacă efectul hipotensiv este insuficient, se vor asocia alte remedii antihipertensive.

La majorarea dozei sa va lua în considerație faptul, că pentru manifestarea deplină a efectului hipotensiv este necesară o durată de timp de 2-4 săptămâni.

În cazul pacienților, care administrează diuretice, cu 2-3 zile înainte de inițierea terapiei cu lisinopril administrarea diureticelor se va sista. Dacă aceasta este imposibil, doza inițială de lisinopril nu va depăși 5 mg/zi cu condiția asigurării unei monitorizării medicale a pacientului după administrarea primei doze, deoarece este posibilă dezvoltarea simptomelor de hipertensiune arterială (acțiunea maximă se dezvoltă peste 6 ore după administrare).

În hipertensiune renovasculară sau alte stări cu activitate crescută a sistemului renin-angiotensin-aldosteron se recomandă administrarea dozei inițiale de 2,5-5 mg pe zi sub supraveghere medicală strictă (monitorizarea tensiunii arteriale, funcției renale, concentrației plasmatică a potasiului). Doza de menținere, sub supraveghere medicală strictă, se va determina în funcție de valorile tensiunii arteriale.

Insuficiență renală

Deoarece lisinoprilul se elimină prin rinichi, doza inițială va fi determinată în funcție de clearance-ul creatininei, apoi în funcție de reacția clinică, se va determina doza de menținere cu condiția controlului sistematic al funcției renale, nivelului plasmatic al potasiului, sodiului.

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doza inițială (mg/zi)
30-70	5-10
10-30	2,5-5

sub 10 (inclusiv pacienți aflați la hemodializă)	2,5*
--	------

* - lisinopril se elimină prin dializă.

Insuficiența cardiacă

Lisinopril poate fi administrat concomitent cu digitale și/sau diuretice. În acest caz preventiv doza de diuretice se va reduce. Doza inițială noctemerală de lisinopril, egală cu 2,5 mg, poate fi majorată treptat până la doza noctemerală uzuală de menținere 5-20 mg.

Până la inițierea terapiei și în timpul tratamentului cu lisinopril se recomandă supraveghere medicală (monitorizarea tensiunii arteriale, funcției renale, concentrației plasmatice a potasiului, sodiului), deoarece se poate dezvolta hipotensiune arterială cu înrăutățirea funcției renale.

Nefropatie diabetică

La pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent cu tensiune arterială normală se administrează 10 mg de lisinopril o dată pe zi. Doza poate fi majorată, la necesitate, până la 20 mg o dată pe zi cu scopul scăderii tensiunii arteriale diastolice până la 75 mm Hg, măsurată în poziție așezat.

La pacienții cu diabet zaharat insulino-independent cu hipertensiune arterială ajustarea dozei se efectuează în mod similar, însă tensiunea arterială diastolică optimă este necesar să fie sub 90 mm Hg.

Infarct acut de miocard

În cazul inițierii terapiei în primele 24 ore după dezvoltarea primelor simptome doza inițială constituie 5 mg, apoi 5 mg peste o zi, 10 mg peste 2 zile și ulterior 10 mg o dată pe zi ca doză de menținere. Durata tratamentului constituie 6 săptămâni. La necesitate se administrează terapie conform schemei obișnuite: trombolitice, acid acetilsalicilic, β -adrenoblocante.

La pacienții cu tensiune arterială sistolică joasă (≤ 120 mm Hg) se va administra o doză mai mică - 2,5 mg/zi. În caz de hipotensiune, când tensiunea arterială sistolică este de ≤ 100 mm Hg, doza de menținere poate fi redusă până la 5 mg/zi, iar la necesitate temporar se poate de indicat câte 2,5 mg/zi.

În caz de hipotensiune arterială durabilă (tensiunea arterială sistolică se menține sub 90 mm Hg mai mult de 1 oră), tratamentul cu lisinopril va fi suspendat.

Reacții adverse

Reacțiile adverse de obicei sunt tranzitorii și ușoare și rareori necesită sistarea curei se tratament.

Cele mai frecvente reacții adverse sunt: vertij, cefalee (5-6%), slăbiciune, diaree, tuse uscată (3%), greață, vomă, hipotensiune ortostatică, erupții cutanate, dureri în cutia toracică (1-3%).

Frecvența reacțiilor adverse - $< 1\%$.

Este posibilă dezvoltarea edemului angioneurotic ca o reacție de hipersensibilitate cu edem facial, al extremităților, limbii, palatului moale și a laringelui la 0,1% din pacienți. În asemenea caz se va sista imediat administrarea preparatului și pacientul se va ține sub supraveghere medicală până la dispariția completă a simptomelor.

În studii controlate a tratamentului infarctului de miocard frecvența hipotensiunii arteriale și a tulburărilor funcției renale era mai înaltă la pacienții care au administrat lisinopril, față de grupul care nu a administrat preparatul.

Din partea indicilor de laborator: agranulocitoză, reducerea nesemnificativă a nivelului hemoglobinei și hematocritului (la administrarea îndelungată a preparatului). Hiperkaliemie, azotemie, hiperbilirubinemie, creșterea nivelului plasmatic al creatininei, activității transaminazelor hepatice, în special în caz de prezență în anamneză a afecțiunilor renale, diabetului zaharat sau hipertensiunii renovasculare.

Reacții adverse înregistrate rar:

Din partea sistemului cardiovascular: palpitații, tahicardie, infarct de miocard, ictus cerebral vascular la pacienții din grupul de risc, posibil din cauza hipotensiunii arteriale exprimate.

Din partea tractului gastrointestinal: xerostomie, dureri în abdomen, pancreatită, icter hepatocelular sau colestatic, hepatită.

Din partea sistemului uro-genital: dereglarea funcției renale, oligurie, anurie, insuficiență renală acută, uremie, proteinurie, impotență.

Din partea tegumentelor: urticarie, prurit cutanat, alopecie.

Din partea sistemului imun: mărirea vitezei de sedimentare a hematiilor, artralgie și creșterea titrului anticorpilor antinucleari.

Contraindicații

Hipersensibilitate la componentele preparatului, edem angioneurotic în antecedente după administrarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei; edem angioneurotic congenital sau idiopatic; stenoză aortică sau mitrală severă din punct de vedere a hemodinamicii sau cardiomiopatie hipertrofică; șoc cardiogen; starea de instabilitate hemodinamică după infarct acut de miocard; sarcina și perioada de alăptare.

Supradozaj

Tratamentul supradozajului este simptomatic, pacientul va respecta un regim la pat, se vor efectua perfuzii intravenoase de lichid, monitorizarea tensiunii arteriale, a echilibrului hidro-electrolitic, corecția acestor indici în caz de necesitate.

Lisinoprilul se elimină din organism prin dializă.

Atenționări și precauții speciale de utilizare

Se înregistrează hipotensiune arterială simptomatică la pacienții cu hiponatriemie și/sau hipovolemie, în rezultatul terapiei cu diuretice, respectarea dietelor speciale sau pierderea lichidului de altă genă (transpirații abundente, vomă repetată, diaree, dializă) și în caz de insuficiență cardiacă.

Tratamentul hipotensiunii arteriale simptomatice constă în respectarea de către pacient a regimului la pat, la necesitate se administrează soluții perfuzabile (soluție de 0,9% clorură de sodiu). Hipotensiunea arterială tranzitorie nu servește drept contraindicație pentru terapia cu lisinopril, însă poate fi necesară sistarea temporară a administrării preparatului sau reducerea dozei.

Terapia cu lisinopril trebuie să fie precedată în mod obligatoriu de normalizarea echilibrului hidro-electrolitic și de lichidarea deficitului de sânge circulant. Este necesară monitorizarea valorilor tensiunii arteriale după administrarea primei doze.

În afecțiuni cerebro-vasculare și cardiopatie ischemică scăderea considerabilă a tensiunii arteriale poate provoca ictus cerebral sau infarct de miocard.

Tratamentul cu lisinopril este contraindicat în șoc cardiogen și în infarct acut de miocard, dacă administrarea unui vasodilatator poate afecta considerabil hemodinamica, de ex. când tensiunea arterială sistolică nu depășește 100 mm Hg. La o tensiune arterială sistolică care nu depășește 120 mm Hg, în primele 3 zile de infarct de miocard se administrează doze reduse de lisinopril (2,5 mg/zi). În caz de hipotensiune arterială doza de menținere se reduce până la 5 mg/zi sau temporar până la 2,5 mg/zi. În hipotensiune arterială durabilă (tensiunea arterială sistolică sub 90 mm Hg) administrarea lisinoprilului se sistează.

Ca și în cazul altor vasodilatatoare, administrarea inhibitorilor ACE se va efectua cu precauție în caz de stenoză aortică sau cardiomiopatie hipertrofică.

În stenoza arterei renale (în special în stenoză bilaterală a arterei renale sau a unicului rinichi), hiponatriemie sau hipovolemie, precum și insuficiență circulatorie, hipotensiunea arterială, provocată de administrarea lisinoprilului, poate avea loc reducerea funcției renale cu dezvoltarea ulterioară a insuficienței renale acute, reversibile după întreruperea tratamentului. O creștere nesemnificativă tranzitorie a nivelului de uree și creatinină în sânge poate fi determinată în caz de modificări vasculare renale nediate, în special pe fondalul tratamentului concomitent cu diuretice. În caz de reducere considerabilă a funcției renale (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) se recomandă administrarea cu precauție deosebită a preparatului și monitorizarea funcției renale.

La pacienții cu infarct de miocard reducerea funcției renale (clearance-ul creatininei peste 177 μmol/l și/sau proteinurie mai mare de 500 mg/24 ore) reprezintă o contraindicație pentru administrarea preparatului. În cazul dezvoltării insuficienței renale în timpul tratamentului cu lisinopril (clearance-ul creatininei peste 265 μmol/l sau la un nivel de 2 ori mai mare decât cel inițial), se va examina posibilitatea de sistare a tratamentului cu lisinopril.

Tratamentul cu inhibitori ai ACE, inclusiv lisinopril, poate provoca reacții de hipersensibilitate sub formă de edem angioneurotic al feței, buzelor, palatului moale, laringelui și al extremităților. Edemul angioneurotic se poate dezvolta în orice moment al terapiei și se observă la 0,1% din pacienți. În asemenea caz se întrerupe imediat administrarea preparatului și se asigură monitorizarea medicală riguroasă a pacientului până la dispariția completă a tuturor semnelor clinice. Edemul cu localizare facială, labială sau pe extremități dispune spontan. Administrarea antihistaminicelor poate contribui la abolirea simptomelor.

Edemul laringelui poate provoca decesul pacientului. Edemul limbii, palatului moale și al laringelui poate provoca obstrucția căilor respiratorii și necesită intervenție medicală urgentă: administrarea subcutanată a soluției de epinefrină 0,1% 0,3-0,5 ml (0,3-0,5 mg) sau intravenoasă lentă a 0,1 ml (0,1 mg) a glucocorticoizilor și antihistaminicelor.

În caz de intervenții chirurgicale majore sau administrare a anestezicelor cu efect hipotensiv, lisinoprilul împiedică transformarea compensatorie a reninei în angiotensină-II. În acest caz hipotensiunea arterială instalată poate fi înlăturată prin compensarea volumului de sânge circulant.

Efectuarea hemodializei prin membrana din poliacril-nitril (de ex., AN 69) cu permeabilitate înaltă poate conduce la șoc anafilactic la pacientul, care a administrat inhibitori ACE. De aceea se va evita utilizarea lor concomitentă, se va administra alt preparat antihipertensiv sau se va utiliza filtru de alt tip.

În unele cazuri de desensibilizare antihelmintică tratamentul cu inhibitori ACE a fost însoțit de reacție anafilactică. Acest lucru poate fi evitat prin sistarea temporară a terapiei cu inhibitori ACE.

Administrarea dozelor recomandate de către pacienții vârstnici poate fi însoțită de concentrații plasmatiche sporite de lisinopril, de aceea ajustarea dozelor se va efectua cu precauție în funcție de funcția renală a pacientului. Nu s-au stabilit diferențe între eficacitatea lisinoprilului la tineri și vârstnici.

Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și a manevra utilaje

Lisinoprilul poate influența negativ abilitatea de conducere a autovehiculelor sau de exercitare a activităților cu risc sporit de traumatism, în special la inițierea tratamentului. De aceea se va individualiza doza și regimul de administrare a preparatului, pentru a asigura siguranța pacientului la exercitarea unor asemenea activități.

Interacțiuni cu alte medicamente

Lisinopril se va administra cu deosebită precauție în asociere cu:

- diuretice ce economisesc potasiul (spironolactonă, triamteren, amilorid), cu preparate de potasiu și cu substituitori ai sărurilor cu conținut de potasiu. În asemenea cazuri există un risc crescut de dezvoltare a hiperkaliemiei, în special la pacienții cu tulburări ale funcției renale. Terapia asociată în asemenea caz este posibilă numai după evaluarea riscului unor eventuale consecințe, cu controlul sistematic al nivelului potasiului în plasmă și a funcției renale.

Se va administra cu precauție concomitent cu:

- diuretice (este posibil efect hipotensiv aditiv la asocierea unui diuretic la terapia cu lisinopril și o scădere considerabilă a tensiunii arteriale în cazul asocierii lisinoprilului la terapia cu diuretice);
- alte remedii antihipertensive (acțiune aditivă);
- remedii antiinflamatoare nesteroidiene (în special cu indometacină) – poate să se reducă acțiunea antihipertensivă;
- săruri de litiu – poate să scadă eliminarea din organism a litiului, de aceea se va monitoriza sistematic nivelul plasmatic al litiului.

Lisinoprilul reduce acțiunea de eliminare a potasiului a diureticelor.

Prezentare, ambalaj

Comprimate 2,5 mg, 5 mg, 10 mg și 20 mg. Câte 14 comprimate în blister.

Câte 1 sau 2 blistere împreună cu instrucțiunea pentru administrare în cutie de carton.

Păstrare

A se păstra la temperatura 15-30°C.

A nu se lăsa la îndemâna copiilor.

Termen de valabilitate

3 ani.

A nu se utiliza după expirarea termenului de valabilitate indicat pe ambalaj.

Statutul legal

Cu prescripție medicală.

Data ultimei verificări a textului

Noiembrie 2008.

Denumirea și adresa producătorului

Gedeon Richter, Budapesta, Ungaria

Însoțiți orice reclamație cu numărul de serie înscris pe ambalaj!