ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
22.04.2026 № 526
Реєстраційне посвідчення
№ UA/21252/01/02
UA/21252/01/02

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ЛІЗИНОПРИЛ-ДАРНИЦЯ
(LISINOPRIL-DARNYTSIA)

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ДОЗУВАННЯ, ЛІКАРСЬКА ФОРМА.
ЛІЗИНОПРИЛ-ДАРНИЦЯ таблетки, по 10 мг та по 20 мг.

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД:
Діюча речовина: лізиноприл;
1 таблетка містить лізиноприлу 10 мг у вигляді лізиноприлу дигідрату 10,89 мг або лізиноприлу 20 мг у вигляді лізиноприлу дигідрату 21,78 мг.
Допоміжні речовини: манітол, кукурудзяний крохмаль, крохмаль прежелатинізований, кальцію гідрофосфат, заліза оксид червоний, магнію стеарат.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Таблетки.
Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, рожевого кольору. На поверхні таблеток допускаються незначні вкраплення рожевого кольору різної інтенсивності.

4 КЛІНІЧНА ІНФОРМАЦІЯ.
4.1. Терапевтичні показання.
- Артеріальна гіпертензія.
- Серцева недостатність (симптоматичне лікування).
- Гострий інфаркт міокарда (короткотривале лікування (6 тижнів) гемодинамічно стабільних пацієнтів не пізніше ніж через 24 години після гострого інфаркту міокарда).
- Лікування захворювань нирок у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом II типу та початковою нефропатією (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

4.2. Дози та спосіб застосування.

Важливо!
Таблетка 10 мг не призначена для поділу, тому схеми дозування з використанням 2,5 мг або 5 мг лізиноприлу можливі лише у разі доступності відповідних дозувань препарату.

Лікарський засіб застосовувати 1 раз на добу, бажано в один і той же час. Їжа не впливає на абсорбцію лізиноприлу, тому лікарський засіб Лізиноприл-Дарниця можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Дозування слід підбирати індивідуально залежно від профілю пацієнта та реакції артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).
Артеріальна гіпертензія
Лікарський засіб Лізиноприл-Дарниця можна застосовувати як монотерапію, так і в комбінації з іншими класами антигіпертензивних засобів. (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості»).

Початкова доза

Рекомендована початкова доза зазвичай становить 10 мг. У пацієнтів з дуже активною РААС (особливо при реноваскулярній артеріальній гіпертензії, втраті натрію хлориду та/або дегідратації, серцевій декомпенсації або тяжкій артеріальній гіпертензії) може спостерігатися надмірне зниження артеріального тиску після прийому першої дози. Тому на початку лікування такі пацієнти повинні перебувати під наглядом лікаря, початкова рекомендована доза становить 2,5[1]–5 мг*. Пацієнтам із нирковою недостатністю також потрібно зменшити початкову дозу (див. нижче таблицю 1).

Підтримувальна доза

Звичайна ефективна підтримувальна доза становить 20 мг (2 таблетки) 1 раз на добу. Якщо при застосуванні призначеної дози протягом 2–4 тижнів не досягнуто бажаного терапевтичного ефекту, то у подальшому дозу можна збільшити. Максимальна доза, що застосовувалася в довготривалих контрольованих клінічних дослідженнях, становила 80 мг/добу.

Дозування для пацієнтів, які застосовують діуретики

Симптоматична артеріальна гіпотензія може виникати після початку терапії лізиноприлом. Це більш ймовірно у пацієнтів, які на момент початку лікування вже отримують діуретики. Тому рекомендовано дотримуватись обережності, оскільки такі пацієнти можуть мати дефіцит об'єму рідини та/або натрію. Якщо можливо, застосування діуретика слід припинити за 2–3 дні до початку терапії лізиноприлом. У разі, якщо припинення діуретичної терапії неможливе, початкову дозу лізиноприлу слід зменшити до 5 мг*.

Рекомендується здійснювати моніторинг функції нирок та рівня калію в сироватці крові. Подальше титрування дози лізиноприлу повинно здійснюватися з урахуванням клінічної відповіді, зокрема рівня артеріального тиску. При необхідності діуретичну терапію можна відновити (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Дозування для пацієнтів із нирковою недостатністю повинно базуватися на кліренсі креатиніну, як показано нижче у таблиці 1.

Таблиця 1.

Кліренс креатиніну, мл/хв	*Початкова доза лізиноприлу, мг/добу*
Менше 10 (включаючи пацієнтів, які перебувають на діалізі)	2,5 мг[1]
10–30	2,5–5 мг
31–80	5–10 мг

[1]Дозу і частоту застосування слід регулювати залежно від реакції артеріального тиску.

Дозування можна збільшувати до досягнення контролю артеріального тиску або до максимальної добової дози 40 мг.

Застосування дітям з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років

Рекомендована початкова доза становить 2,5 мг/добу* пацієнтам з масою тіла від 20 до 50 кг та 5 мг/добу* пацієнтам з масою тіла ≥ 50 кг. Дозу слід індивідуально коригувати до максимальної 20 мг/добу пацієнтам з масою тіла від 20 до 50 кг та до 40 мг/добу пацієнтам з масою тіла ≥ 50 кг. Дози, що перевищують 0,61 мг/кг (або такі, що перевищують 40 мг) не досліджувались у дітей (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У дітей зі зниженою функцією нирок слід розглянути можливість застосування нижчої початкової дози або збільшення інтервалу між прийомами.

Серцева недостатність

Пацієнтам із симптоматичною серцевою недостатністю лікарський засіб Лізиноприл-Дарниця можна застосовувати як додаткову терапію до діуретиків та, якщо необхідно, до лікарських засобів наперстянки або бета-блокаторів. Лікування лікарським засобом Лізиноприл-Дарниця можна розпочинати з початкової дози 2,5 мг* один раз на добу.

Перше застосування лікарського засобу слід проводити під наглядом медичного працівника для оцінки початкової реакції на зниження артеріального тиску.
Титрування дози лікарського засібу Лізиноприл-Дарниця повинно здійснюватися:
- шляхом підвищення дози не більше ніж на 10 мг за один прийом;
- з інтервалом не менше 2 тижнів;
- до максимально переносимої дози, але не вище 35 мг один раз на добу.
Корекція дози повинна базуватись на клінічній відповіді кожного окремого пацієнта.
Пацієнти з високим ризиком розвитку симптоматичної гіпотензії (наприклад, з дефіцитом солей — з гіпонатріємією або без неї, гіповолемією або ті, хто отримує інтенсивну діуретичну терапію) мають пройти відповідну корекцію цих станів, якщо це можливо, до початку лікування лікарським засобом Лізиноприл-Дарниця.
Необхідно здійснювати моніторинг функції нирок та рівня калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).
Гострий інфаркт міокарда
Пацієнти повинні отримувати, у міру необхідності, стандартні рекомендовані методи лікування, такі як тромболітики, ацетилсаліцилова кислота та бета-блокатори. Внутрішньовенне або трансдермальне застосування нітрогліцерину може бути використано разом з лікарським засобом Лізиноприл-Дарниця.
Початкова доза (перші 3 дні після інфаркту)
Лікування лікарським засобом Лізиноприл-Дарниця можна розпочати у перші 24 години від появи перших симптомів інфаркту. Лікування не слід розпочинати, якщо показник систолічного артеріального тиску становить менше 100 мм рт. ст. Початкова доза лікарського засобу Лізиноприл-Дарниця становить 5 мг* перорально, потім 5 мг* через 24 години, 10 мг – через 48 годин, далі – 10 мг один раз на добу.
У пацієнтів з низьким систолічним артеріальним тиском (≤120 мм рт. ст.) на момент початку терапії або протягом перших 3 діб після інфаркту слід застосовувати зменшену початкову дозу – 2,5 мг* перорально (див. розділ «Особливості застосування»).
У разі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <80 мл/хв) початкову дозу лікарського засобу Лізиноприл-Дарниця необхідно коригувати відповідно до показників кліренсу креатиніну пацієнта (див. табл. 1).
Підтримувальна доза
Рекомендована підтримувальна доза лікарського засобу Лізиноприл-Дарниця становить 10 мг 1 раз на добу. У разі виникнення артеріальної гіпотензії (систолічний артеріальний тиск ≤100 мм рт. ст.) підтримувальна добова доза може бути знижена до 5 мг*, з можливим тимчасовим зменшенням до 2,5 мг*, якщо це необхідно. У випадку тривалої гіпотензії (систолічний артеріальний тиск <90 мм рт. ст. більше ніж 1 годину), застосування лікарського засобу Лізиноприл-Дарниця слід припинити.
Терапію слід продовжувати протягом 6 тижнів, після чого необхідно провести повторну оцінку стану пацієнта. Пацієнти, у яких розвинулися симптоми серцевої недостатності, повинні продовжувати лікування лікарським засобом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).
Діабетична нефропатія
У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2 типу та ранніми проявами нефропатії рекомендована початкова доза лікарського засобу Лізиноприл-Дарниця становить 10 мг один раз на добу, яку у разі необхідності можна збільшити до 20 мг (2 таблетки) 1 раз на добу для досягнення стійкого діастолічного артеріального тиску у положенні сидячи нижче 90 мм. рт. ст.
У разі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <80 мл/хв) початкову дозу лікарського засобу Лізиноприл-Дарниця необхідно скоригувати відповідно до показників кліренсу креатиніну пацієнта (див. табл. 1).
Діти
Досвід щодо ефективності та безпеки застосування лізиноприлу у дітей з артеріальною гіпертензією віком >6 років є обмеженим, а щодо інших показань – відсутнім (див. розділ

«Фармакологічні властивості»). Не рекомендовано застосовувати лізиноприл у дітей, окрім випадків лікування артеріальної гіпертензії.
Лізиноприл не рекомендовано застосовувати у дітей віком < 6 років або у дітей із тяжким порушенням функції нирок (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) (див. розділ «Фармакологічні властивості»).
Застосування пацієнтам літнього віку
У клінічних дослідженнях не виявлено змін профілю ефективності або безпеки лізиноприлу, пов'язаних із віком пацієнтів. Оскільки у пацієнтів літнього віку часто відзначається зниження функції нирок, початкову дозу лізиноприлу слід визначати відповідно до рекомендацій, наведених у Таблиці 1. Надалі дозу слід коригувати з урахуванням клінічної відповіді, зокрема рівня артеріального тиску.
Застосування пацієнтам із трансплантатом нирки
Досвід застосування лікарського засобу Лізиноприл-Дарниця у пацієнтів після недавньої трансплантації нирки відсутній, отже, лікування лікарським засобом Лізиноприл-Дарниця таким пацієнтам не рекомендується.

**Застосовувати лікарські засоби лізиноприлу у відповідному дозуванні.*

4.3. Діти.
Лікарський засіб Лізиноприл-Дарниця можна застосовувати дітям віком від 6 років лише для лікування артеріальної гіпертензії.

4.4. Протипоказання.
- Гіперчутливість до лізиноприлу, допоміжних речовин лікарського засобу або до інших інгібіторів АПФ.
- Ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ.
- Одночасне застосування із сакубітрилом/валсартаном. Лікування лікарським засобом Лізиноприл-Дарниця можна розпочинати лише через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Вагітність або планування вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

4.5. Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні.
Симптоматична гіпотензія
Симптоматична гіпотензія рідко спостерігається у пацієнтів із неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які приймають лізиноприл, артеріальна гіпотензія імовірніша у випадку втрати об'єму рідини, що спричинено терапією діуретиками або дотриманням дієти з обмеженням кількості солі, проведенням діалізу, діареєю або блюванням, та при тяжкій ренінзалежній гіпертензії (див. також розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»). У пацієнтів із серцевою недостатністю, з супутньою нирковою недостатністю або без неї, спостерігалася симптоматична гіпотензія. Найбільш імовірним є виникнення гіпотензії у пацієнтів з більш тяжкими ступенями серцевої недостатності, що відображається у застосуванні високих доз петльових діуретиків, гіпонатріємії або функціональної ниркової недостатності. У пацієнтів з підвищеним ризиком симптоматичної гіпотензії початок терапії та коригування дози слід ретельно контролювати. Це стосується також пацієнтів з ішемічною хворобою серця або

цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або порушення мозкового кровообігу.
У разі виникнення гіпотензії пацієнта слід покласти в положення лежачи на спині та, за необхідності, провести внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. Транзиторна гіпотензія, як правило, не є протипоказанням для подальшого застосування лікарського засобу. Подальше лікування проходить зазвичай без ускладнень після нормалізації артеріального тиску шляхом збільшення об'єму крові.
У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або зниженим артеріальним тиском може відбутися додаткове зниження артеріального тиску при застосуванні лізиноприлу. Цей ефект передбачається і зазвичай не є причиною припинення лікування. Якщо гіпотензія стає симптоматичною, зниження дози або припинення лікування лікарським засобом Лізиноприл-Дарниця може стати необхідним.
Гіпотензія при гострому інфаркті міокарда
Лікування лікарським засобом Лізиноприл-Дарниця не можна розпочинати у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, які мають ризик подальшого серйозного погіршення гемодинаміки після лікування вазодилататором. До таких пацієнтів належать пацієнти із систолічним артеріальним тиском 100 мм рт. ст. або нижче, або пацієнти у стані кардіогенного шоку. Протягом перших 3 днів після інфаркту дозу слід зменшити, якщо систолічний артеріальний тиск становить 120 мм рт. ст. або нижче. Підтримувальні дози слід зменшити до 5 мг або тимчасово до 2,5 мг, якщо систолічний артеріальний тиск становить 100 мм рт. ст. або нижче. Якщо артеріальна гіпотензія продовжується (систолічний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст. протягом більше 1 години), слід припинити лікування даним лікарським засобом.
Стеноз аортального та мітрального клапанів/гіпертрофічна кардіоміопатія
Як усі інгібітори АПФ, лікарський засіб Лізиноприл-Дарниця слід призначати з обережністю пацієнтам зі стенозом мітрального клапана або обструкцією виходу з лівого шлуночка, такими як аортальний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія.
Порушення функції нирок.
При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу лізиноприлу слід підбирати залежно від показників кліренсу креатиніну (див. табл. 1 у розділі «Спосіб застосування та дози») та клінічної реакції на лікування. Регулярний контроль рівня калію та креатиніну в сироватці крові є частиною стандартної медичної практики лікування таких пацієнтів.
У пацієнтів із *серцевою недостатністю* артеріальна гіпотензія, що виникає після початку терапії інгібіторами АПФ, може спричинити порушення функції нирок. У таких випадках може виникнути гостра ниркова недостатність, яка зазвичай є оборотною.
У деяких пацієнтів з *двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки*, які лікувалися інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, спостерігалося підвищення рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові, яке зазвичай було оборотним після припинення терапії. Це особливо ймовірно у пацієнтів з нирковою недостатністю. При наявності реноваскулярної гіпертензії існує підвищений ризик тяжкої гіпотензії та ниркової недостатності. У таких пацієнтів лікування слід розпочинати під пильним медичним наглядом, застосовуючи низькі дози та ретельно підбираючи дозування. Оскільки лікування діуретиками може бути фактором, що сприяє розвитку вищезазначених явищ, їх прийом слід припинити, а протягом перших тижнів терапії лізинприлом слід контролювати функцію нирок.
У деяких пацієнтів з *артеріальною гіпертензією*, які не мають супутніх судинних захворювань нирок, спостерігалося підвищення рівня сечовини і креатиніну в сироватці крові, зазвичай незначне і тимчасове, особливо при одночасному застосуванні лізиноприлу з діуретиком. Це може відбуватися насамперед у пацієнтів з уже існуючими порушеннями функції нирок. Може виникнути потреба у зниженні дози та/або припиненні застосування діуретика та/або лізиноприлу.
Не слід розпочинати лікування у разі розвитку *гострого інфаркту міокарда*, пацієнтам з ознаками порушення функції нирок (рівень креатиніну в сироватці крові вище 177

мкмоль/л та/або протеїнурія вище 500 мг/24 години). У разі розвиненого під час лікування порушення функції нирок (рівень креатиніну в сироватці крові вище 265 мкмоль/л або вдвічі вищій порівняно з початковим рівнем) лікар повинен розглянути можливість припинення лікування лізиноприлом.

Підвищена чутливість, ангіоневротичний набряк

Повідомляли про рідкісні випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані у пацієнтів, які проходять лікування інгібіторами АПФ, включаючи лізиноприл. Це може статися будь-коли під час лікування. У таких випадках прийом лізиноприлу необхідно терміново припинити, пацієнт повинен отримати відповідне лікування і перебувати під медичним наглядом до повного зникнення симптомів. У випадках, коли набряк локалізовано у ділянці язика, що не призводить до порушення дихання, пацієнт може потребувати тривалого спостереження, оскільки терапії антигістамінними засобами та кортикостероїдами може бути недостатньо.

Дуже рідко повідомлялося про летальні випадки внаслідок ангіоневротичного набряку, пов'язаного з набряком гортані або язика. Пацієнти з ураженням язика, голосової щілини або гортані, особливо ті, які мають в анамнезі операції на дихальних шляхах, схильні до розвитку обструкції дихальних шляхів. У таких випадках необхідно негайно провести невідкладну терапію. Вона може включати введення адреналіну та/або підтримання прохідності дихальних шляхів. Пацієнт повинен перебувати під пильним медичним наглядом до повного та стійкого зникнення симптомів.

Інгібітори АПФ можуть спричинити більш виражений ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас.

Пацієнти, які в анамнезі мали ангіоневротичний набряк, що не був пов'язаний із застосуванням інгібітора АПФ, можуть мати підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку у відповідь на застосування лікарських засобів даної групи (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказане у зв'язку зі збільшенням ризику розвитку ангіоневротичного набряку. Лікування сакубітрилом/валсартаном слід розпочинати не раніше, ніж через 36 годин після прийому останньої дози лізиноприлу. Лікування лізиноприлом слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та вілдагліптином може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад, набряк дихальних шляхів або язика з дихальною недостатністю або без неї) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід дотримуватися обережності при початку застосування рацекадотрилу, інгібіторів mTOR (наприклад, сиролімусу, еверолімусу, темсіролімусу) та вілдагліптину у пацієнтів, які вже приймають інгібітори АПФ.

Анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі

Повідомляли про анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які перебували на діалізі з використанням поліакрилонітрилових мембран з високою інтенсивністю потоку (наприклад, AN 69) та одночасно приймали інгібітори АПФ. Слід уникати цього поєднання, а також звернути увагу на використання іншого виду діалізної мембрани або іншого класу антигіпертензивних засобів.

Анафілактоїдні реакції під час аферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ)

У рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ під час аферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) з декстрану сульфатом, спостерігалися анафілактоїдні реакції, що загрожували життю. Цих реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення терапії інгібіторами АПФ перед кожним аферезом.

Десенсибілізація

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час десенсибілізуючої терапії (наприклад, до отрути перетинчастокрилих), розвиваються стійкі анафілактоїдні реакції. Цих реакцій

вдалося уникнути у таких пацієнтів шляхом тимчасового припинення прийому інгібіторів АПФ, але після ненавмисного повторного застосування лізиноприлу реакції відновлювалися.

Печінкова недостатність

Дуже рідко інгібітори АПФ асоціювалися із синдромом, який розпочинається з холестатичної жовтяниці і швидко прогресує до фульмінантного некрозу та (іноді) до летального наслідку. Механізм розвитку даного синдрому невідомий.

Якщо у пацієнтів, які приймають Лізиноприл-Дарниця, розвивається жовтяниця або виражене підвищення активності печінкових ферментів, слід припинити прийом лікарського засобу та надати відповідну медичну допомогу.

Нейтропенія/агранулоцитоз

Нейтропенія/агранулоцитоз, тромбоцитопенія та анемія можуть розвинутися під час лікування інгібіторами АПФ (див. розділ «Особливості застосування»). Нейропенія рідко спостерігалася у пацієнтів з нормальною функцією нирок і у разі відсутності інших ускладнень. Нейтропенія та агранулоцитоз зникали після припинення лікування інгібіторами АПФ. Лізиноприл-Дарниця слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам із колагенозом судин, під час супутньої імуносупресивної терапії, а також терапії алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнювальних факторів, особливо на тлі порушення функції нирок. Застосування інгібіторів АПФ у таких пацієнтів може супроводжуватися розвитком особливо гострих інфекцій, які в деяких випадках не реагують на інтенсивне лікування антибіотиками.

У таких пацієнтів слід періодично перевіряти кількість лейкоцитів у крові під час лікування лікарським засобом Лізиноприл-Дарниця, а також слід попередити пацієнта про необхідність повідомляти про виникнення будь-яких ознак інфекцій.

Подвійна блокада РААС

Існують докази того, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та аліскірену збільшує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та аліскірену протипоказана (див. розділи «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо застосування подвійної блокади вважається абсолютно необхідним, це повинно відбуватися тільки під наглядом фахівця та за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, електролітів та артеріального тиску. Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Етнічні особливості (раса)

Інгібітори АПФ є причиною розвитку ангіоневротичного набряку частіше у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Як і у випадку з іншими інгібіторами АПФ, лізиноприл може бути менш ефективним у пацієнтів негроїдної раси, у зниженні артеріального тиску, порівняно з пацієнтами інших рас, внаслідок наявності серед них великої кількості хворих на низькоренінову артеріальну гіпертензію.

Кашель

При застосуванні інгібіторів АПФ спостерігався кашель. Як правило, кашель є непродуктивним, стійким і проходить після припинення терапії. Кашель, спричинений інгібіторами АПФ, слід враховувати при диференційній діагностиці кашлю.

Хірургічне втручання/анестезія

У пацієнтів, які перенесли серйозне хірургічне втручання або під час анестезії засобами, що спричиняють гіпотензію, лізиноприл може блокувати утворення ангіотензину II вторинного по відношенню до компенсаторного вивільнення реніну. При виникненні артеріальної гіпотензії, що вважається наслідком цього механізму, можна застосувати лікування шляхом підвищення об'єму циркулюючої крові.

Гіперкаліємія

Інгібітори АПФ можуть спричиняти розвиток гіперкаліємії, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Зазвичай даний ефект клінічно незначний у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Однак у пацієнтів із порушеннями функції нирок, цукровим діабетом та/або у пацієнтів, які приймають харчові добавки, що містять калій (у т. ч. замінники солі), калійзберігаючі діуретики (такі як спіронолактон, тріамтерен або амілорид), а також у пацієнтів, які застосовують лікарські засоби, які здатні підвищити рівень калію в сироватці крові (такі як гепарин, триметоприм або комбінований лікарський засіб ко-тримоксазол, відомий як триметоприм/сульфаметоксазол та особливо антагоністи альдостерону або блокатори рецепторів ангіотензину), може розвинутися гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ. При необхідності одночасного застосування вищезазначених лікарських засобів рекомендується регулярно контролювати вміст калію в сироватці крові та функціональний стан нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Цукровий діабет

У пацієнтів з цукровим діабетом, які застосовують пероральні протидіабетичні лікарські засоби або інсулін, протягом першого місяця лікування інгібітором АПФ слід ретельно контролювати рівень глюкози в крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Літій

Загалом комбінація літію та лізиноприлу не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

4.6. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інші антигіпертензивні засоби

При одночасному застосуванні лікарського засобу Лізиноприл-Дарниця з іншими антигіпертензивними засобами (наприклад, нітрогліцерином та іншими нітратами або іншими вазодилататорами) може спостерігатися додаткове зниження артеріального тиску. Дані клінічних досліджень показали, що подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з вищою частотою побічних ефектів, таких як гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно із застосуванням одного лікарського засобу, що діє на РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Лікарські засоби, що підвищують ризик розвитку ангіоневротичного набряку

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказане у зв'язку зі збільшенням ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з інгібіторами мішені рапаміцину у клітинах ссавців (mTOR) (наприклад, темсиролімус, сиролімус, еверолімус) або інгібіторами нейтральної ендопептидази (наприклад, рацекадотрил) чи тканинним активатором плазміногену або вілдагліптином може призвести до збільшення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Діуретики

Додавання діуретика до терапії пацієнта, який приймає лізиноприл, як правило, посилює гіпотензивний ефект.

Пацієнти, які вже приймають діуретики, і особливо ті, яким нещодавно було призначено діуретичну терапію, можуть іноді відчувати надмірне зниження артеріального тиску при додаванні лікарського засобу Лізиноприл-Дарниця. Можливість виникнення симптоматичної гіпотензії при застосуванні лікарського засобу Лізиноприл-Дарниця можна мінімізувати, припинивши прийом діуретиків перед початком лікування (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Калійзберігаючі діуретики, харчові добавки або замінники солі, що містять калій, та інші лікарські засоби, що можуть підвищувати рівень калію у плазмі крові

Незважаючи на те, що вміст калію в сироватці крові зазвичай залишається у межах норми, у деяких пацієнтів при лікуванні лізиноприлом може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (такі як спіронолактон, тріамтерен або амілорид), харчові добавки або замінники солі, що містять калій, можуть призводити до значного підвищення вмісту калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок. При одночасному застосуванні лізиноприлу з іншими лікарськими засобами, що підвищують рівень калію в сироватці крові, такими як триметоприм і ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), слід дотримуватися обережності, оскільки відомо, що дія триметоприму подібна до дії калійзберігаючих діуретиків, таких як амілорид. Таким чином, одночасний прийом лізиноприлу з зазначеними вище лікарськими засобами не рекомендується. У разі необхідності одночасного застосування лікарські засоби слід застосовувати з обережністю і з періодичним моніторингом вмісту калію в сироватці крові.

Якщо лізиноприл застосовувати з діуретиками, що спричиняють втрату калію, гіпокаліємія, індукована дією діуретика, може бути послаблена.

Циклоспорин

Одночасне застосування інгібіторів АПФ і циклоспорину може призвести до гіперкаліємії. Рекомендується моніторинг вмісту калію в сироватці крові.

Гепарин

Одночасне застосування інгібіторів АПФ і гепарину може призвести до гіперкаліємії. Рекомендується моніторинг вмісту калію в сироватці крові.

Літій

При одночасному застосуванні літію та інгібіторів АПФ повідомлялося про оборотне підвищення концентрації літію в сироватці крові та токсичність. Одночасне застосування тіазидних діуретиків може збільшити ризик токсичності літію та посилити вже підвищену токсичність літію при застосуванні інгібіторів АПФ. Застосування лікарського засобу Лізиноприл-Дарниця разом з літієм не рекомендується, але якщо така комбінація є необхідною, слід ретельно контролювати рівень літію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи ацетилсаліцилову кислоту в дозуванні ≥3 г/добу

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з НПЗЗ (тобто ацетилсаліциловою кислотою як протизапальним лікарським засобом, інгібіторами ЦОГ-2 і неселективними НПЗЗ) можливе послаблення антигіпертензивного ефекту. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗП може призвести до підвищення ризику погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, та підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з попередньо порушеною функцією нирок в анамнезі. Ці ефекти зазвичай є оборотними. Комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо у пацієнтів літнього віку. Пацієнти повинні отримувати достатню кількість рідини, а після початку одночасної терапії та періодично у подальшому слід розглянути можливість моніторингу функції нирок.

Золото

Нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи гіперемію, нудоту, запаморочення та артеріальну гіпотензію, які можуть проявлятися у тяжкій формі) після ін'єкцій золота (наприклад, натрію ауротіомалату) спостерігаються частіше у пацієнтів, які одночасно приймають інгібітори АПФ.

Трициклічні антидепресанти, нейролептичні засоби, анестезувальні засоби

Одночасний прийом трициклічних антидепресантів, нейролептичних або анестезувальних засобів може посилювати гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ (див. розділ «Особливості застосування»).

Симпатоміметики

Симпатоміметики можуть знижувати антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

Протидіабетичні засоби
Епідеміологічні дослідження показали, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та протидіабетичних засобів (інсулінів, пероральних гіпоглікемічних засобів) може спричинити посилення гіпоглікемічного ефекту з ризиком розвитку гіпоглікемії. Це явище частіше спостерігалося протягом перших тижнів комбінованого лікування та у пацієнтів з порушеннями функції нирок.
Ацетилсаліцилова кислота, тромболітичні засоби, бета-блокатори, нітрати
Лікарський засіб Лізиноприл-Дарниця можна застосовувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітиками, бета-блокаторами та/або нітратами.

4.7. Застосування під час вагітності та годування груддю.
Вагітність
Лікарський засіб протипоказаний для застосування вагітним або жінкам, які планують вагітність. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.
Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенності після впливу інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не були переконливими; однак не можна виключати невелике збільшення ризику. Якщо продовження терапії інгібіторами АПФ не вважається необхідним, пацієнтки, які планують вагітність, повинні бути переведені на альтернативні антигіпертензивні методи лікування, що мають встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. При діагностуванні вагітності лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити, а при необхідності – розпочати альтернативну терапію.
Відомо, що застосування інгібіторів АПФ у II та III триместрах вагітності спричиняє фетотоксичність у людини (зниження функції нирок, олігогідрамніон, затримка окостеніння черепа) та неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія) (див. розділ «Фармакологічні властивості»).
У разі застосування інгібіторів АПФ з II триместру вагітності рекомендується провести ультразвукове дослідження функції нирок та черепа.
Немовлята, матері яких приймали інгібітори АПФ, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).
Застосування інгібіторів АПФ протипоказане у період вагітності або жінкам, які планують завагітніти.
Годування груддю
Оскільки немає інформації щодо застосування лізиноприлу у період годування груддю, його не рекомендується застосовувати, а замість нього краще використовувати альтернативні засоби лікування з більш доведеною безпекою у період годування груддю, особливо під час годування новонароджених або недоношених дітей.

4.8. Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.
Під час керування автотранспортом або іншими механізмами слід враховувати можливість виникнення запаморочення або втоми.

4.9. Побічні реакції.
Під час лікування лізиноприлом та іншими інгібіторами АПФ були виявлені та зареєстровані такі побічні ефекти з наступною частотою: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 – < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000 – < 1/100), рідко (≥ 1/10000 – < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними).
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – кашель; нечасто – риніт; дуже рідко – бронхоспазм, синусит, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – діарея, блювання; нечасто – нудота, абдомінальний біль, диспепсія; рідко – сухість у роті; дуже рідко – панкреатит, кишковий ангіоневротичний набряк.
З боку печінки і жовчовивідних шляхів: дуже рідко – гепатит холестатичний або гепатоцелюлярний, жовтяниця, печінкова недостатність (див. розділ «Особливості застосування»).
З боку нирок та сечовидільної системи: часто – порушення функції нирок; рідко – уремія, гостра ниркова недостатність; дуже рідко – олігурія/анурія.
З боку ендокринної системи: рідко – синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону.
З боку обміну речовин, метаболізму: дуже рідко – гіпоглікемія.
З боку нервової системи та психіки: часто – головний біль, запаморочення; нечасто – зміни настрою, парестезії, вертиго, порушення смакових відчуттів, розлади сну, галюцинації; рідко – сплутаність свідомості, порушення нюху; частота невідома – депресія, синкопе.
З боку серцево-судинної системи: часто – ортостатичні порушення (включаючи артеріальну гіпотензію); нечасто – інфаркт міокарда або інсульт (як наслідок значного зниження артеріального тиску у пацієнтів з високим ризиком (див. розділ «Особливості застосування»), відчуття посиленого серцебиття, тахікардія, синдром Рейно.
З боку крові та лімфатичної системи: рідко – зниження рівня гемоглобіну та гематокриту; дуже рідко – пригнічення кістково-мозкового кровотворення, анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз (див. розділ «Особливості застосування»), гемолітична анемія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання.
З боку імунної системи: частота невідома – анафілактичні/анафілактоїдні реакції.
З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – висипання, свербіж; рідко – кропив'янка, алопеція, псоріаз, реакції гіперчутливості/ангіоневротичний набряк обличчя, губ, язика, кінцівок, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»); дуже рідко – підвищене потовиділення, пухирчатка, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаєлла), синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, псевдолімфома шкіри.
Шкірні реакції супроводжувалися симптомокомплексом, який може включати один або кілька наступних проявів: лихоманку, міалгію, артралгію/артрит, васкуліт, еозинофілію, лейкоцитоз та/або позитивний аналіз на антинуклеарні антитіла (АНА-титром), підвищення ШОЕ, висипання, фоточутливість або інші дерматологічні прояви.
З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: нечасто – імпотенція; рідко – гінекомастія.
Загальні розлади: нечасто – підвищена стомлюваність, астенія.
Лабораторні показники: нечасто – підвищення концентрації сечовини, креатиніну, ферментів печінки, гіперкаліємія. рідко – підвищення білірубіну в сироватці крові, гіпонатріємія.
Дані щодо безпеки, отримані в ході клінічних досліджень, показують, що лізиноприл в цілому добре переноситься педіатричними пацієнтами, які страждають на артеріальну гіпертензію, а профіль безпеки в даній віковій групі порівнянний із профілем групи дорослих пацієнтів.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.
Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

4.10. Передозування.
Доступні обмежені дані щодо передозування у людей. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати артеріальну гіпотензію, циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, відчуття посиленого серцебиття, брадикардію, запаморочення, неспокій і кашель.
При передозуванні рекомендується внутрішньовенне введення фізіологічного розчину. У випадках виникнення артеріальної гіпотензії пацієнта необхідно покласти у горизонтальне положення. Якщо є можливість, можна застосувати інфузійне введення ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів.
Якщо лікарський засіб застосовували нещодавно, слід вжити заходів із виведення лізиноприлу з організму (наприклад, викликати блювання, промити шлунок, застосувати абсорбенти та сульфат натрію). Лізиноприл можна видалити із загального кровотоку за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). Необхідно часто перевіряти показники життєво важливих органів, концентрацію електролітів та креатиніну в сироватці крові. Використання кардіостимулятора показане при стійкій до терапії брадикардії.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА.
Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), прості.
КОД АТХ. C09A A03.

5.1. Фармакодинамічні властивості.
Механізм дії
Лізиноприл є інгібітором пептидил-дипептидази. Він інгібує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), який каталізує перетворення ангіотензину I у вазоконстрикторний пептид, ангіотензин II. Ангіотензин II також стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз. Інгібування АПФ призводить до зниження концентрації ангіотензину II, що спричиняє зниження вазопресорної активності та зменшення секреції альдостерону. Останнє може призвести до підвищення концентрації калію в сироватці крові.
Фармакодинамічні ефекти
Хоча вважається, що механізм, за допомогою якого лізиноприл знижує артеріальний тиск, полягає головним чином у пригніченні ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), лізиноприл надає антигіпертензивну дію навіть у пацієнтів з гіпертензією з низьким рівнем реніну. АПФ ідентичний кініназі II, ферменту, що розщеплює брадикінін. Чи відіграє підвищений рівень брадикініну, потужного вазодилататорного пептиду, роль у терапевтичній дії лізиноприлу, ще належить з'ясувати.
Клінічна ефективність і безпека
Вплив лізиноприлу на смертність та захворюваність при серцевій недостатності вивчали у клінічному дослідженні, в якому порівнювали високу дозу (32,5 мг або 35 мг один раз на добу) з низькою дозою (2,5 мг або 5 мг один раз на добу). У дослідженні, в якому взяли участь 3164 пацієнти, з середнім періодом спостереження 46 місяців для пацієнтів, що вижили, висока доза лізиноприлу призвела до зниження ризику на 12 % за комбінованою кінцевою точкою загальної смертності та загальної госпіталізації ($p = 0,002$) та до зниження ризику на 8 % за загальною смертністю та серцево-судинною госпіталізацією ($p = 0,036$) порівняно з низькою дозою. Було відзначено зниження ризику смертності від усіх причин (8 %; $p = 0,128$) та серцево-судинної смертності (10 %; $p = 0,073$). У ретроспективному аналізі кількість госпіталізацій з приводу серцевої недостатності була знижена на 24 % ($p = 0,002$) у пацієнтів, які отримували високу дозу лізиноприлу, порівняно з низькою дозою. Симптоматичні переваги були подібними у пацієнтів, які отримували високі та низькі дози лізиноприлу.

Результати дослідження показали, що загальний профіль побічних реакцій у пацієнтів, які отримували високі або низькі дози лізиноприлу, був подібним як за характером, так і за кількістю. Передбачувані побічні явища, пов'язані з інгібуванням АПФ, такі як артеріальна гіпотензія або порушення функції нирок, були контрольованими і рідко призводили до припинення лікування. Кашель спостерігався рідше у пацієнтів, які отримували високі дози лізиноприлу, порівняно з тими, хто отримував низькі дози.

У дослідженні GISSI-3, в якому використовувався факторний дизайн 2x2 для порівняння ефектів лізиноприлу та нітрогліцерину, що застосовувалися окремо або в комбінації протягом 6 тижнів, з контрольною групою у 19 394 пацієнтів, яким лікування було призначено протягом 24 годин після гострого інфаркту міокарда, лізиноприл продемонстрував статистично значуще зниження ризику смертності на 11 % порівняно з контрольною групою (2p = 0,03). Зниження ризику при застосуванні нітрогліцерину не було значущим, але комбінація лізиноприлу і нітрогліцерину призвела до значного зниження ризику смертності на 17 % порівняно з контрольною групою (2p = 0,02). У підгрупах пацієнтів літнього віку (віком > 70 років) і жінок, заздалегідь визначених як пацієнти з високим ризиком смертності, було виявлено значну перевагу для комбінованої кінцевої точки смертності та серцевої функції. Комбінована кінцева точка для всіх пацієнтів, а також для підгруп високого ризику через 6 місяців, також показала значну перевагу для тих, хто отримував лікування лізиноприлом у вигляді монотерапії або лізиноприлом у поєднанні з нітрогліцерином протягом 6 тижнів, що вказує на профілактичний ефект лізиноприлу. Як і слід було очікувати від будь-якого лікування вазодилататорами, лікування лізиноприлом супроводжувалося збільшенням частоти випадків гіпотензії та ниркової дисфункції, але це не було пов'язано з пропорційним збільшенням смертності.

У подвійному сліпому рандомізованому багатоцентровому дослідженні, в якому порівнювали лізиноприл з блокатором кальцієвих каналів у 335 пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу з початковою нефропатією, що характеризувалася мікроальбумінурією, лізиноприл у дозі від 10 мг до 20 мг, який призначали призначався один раз на добу протягом 12 місяців, знижував систолічний/діастолічний артеріальний тиск на 13/10 мм рт. ст. та швидкість екскреції альбуміну з сечею на 40 %. Порівняно з блокатором кальцієвих каналів, який спричинив подібне зниження артеріального тиску, пацієнти, які отримували лізиноприл, продемонстрували значно більше зниження швидкості екскреції альбуміну з сечею, що свідчить про те, що інгібувальна дія лізиноприлу на АПФ зменшувала мікроальбумінурію шляхом прямого впливу на ниркові тканини, на додаток до свого гіпотензивного ефекту.

Лікування лізиноприлом не впливає на контроль глікемії, про що свідчить відсутність значного впливу на рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c).

Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему (РАС)

Відомо, що у двох масштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Міжнародне дослідження з досягнення цільових показників при тривалому лікуванні телмісартаном як монотерапії та комбінованої терапії з раміприлом)) та VA NEPHRON-D (The Veterans Affair Nephropathy in Diabetes/Дослідження Міністерства у справах ветеранів «Нефропатія у пацієнтів з діабетом»)) вивчали застосування комбінації інгібітора АПФ з блокатором рецепторів ангіотензину II.

Дослідження ONTARGET проводили з участю пацієнтів, які в анамнезі мали серцево-судинні чи цереброваскулярні захворювання або цукровий діабет 2 типу з ознаками ішемічного ураження органів.

У дослідженні VA NEPHRON-D брали участь пацієнти з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною нефропатією. У цих дослідженнях не був продемонстрований значущий позитивний вплив на результати з точки зору стану нирок та/або серцево-судинної системи та смертності, при цьому існував високий ризик гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотензії порівняно з монотерапією.

З огляду на подібні фармакодинамічні властивості, ці результати також є актуальними для

інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.
Тому інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам із діабетичною нефропатією.
ALTITUDE (дослідження аліскірену при цукровому діабеті 2 типу з кінцевими точками серцево-судинних та ниркових захворювань) було розроблено з метою перевірки переваг додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або блокатором рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічною нирковою недостатністю, серцево-судинними захворюваннями або обома захворюваннями. Дослідження було достроково припинено через підвищений ризик несприятливих наслідків. Серцево-судинна смерть та інсульт були чисельно частішими в групі аліскірену, ніж у групі плацебо, а побічні ефекти та серйозні побічні ефекти, що представляли інтерес (гіперкаліємія, гіпотензія та ниркова дисфункція), частіше повідомлялися в групі аліскірену, ніж у групі плацебо.
Педіатрична популяція.
У клінічному дослідженні за участю 115 дітей з гіпертонічною хворобою віком від 6 до 16 років пацієнти з масою тіла менше 50 кг отримували 0,625 мг, 2,5 мг або 20 мг лізиноприлу один раз на добу, а пацієнти з масою тіла 50 кг і більше отримували 1,25 мг, 5 мг або 40 мг лізиноприлу один раз на добу. Через 2 тижні прийом лізиноприлу один раз на добу дозозалежно знижував мінімальний артеріальний тиск, при цьому антигіпертензивна ефективність була стабільною при дозах, що перевищували 1,25 мг.
Цей ефект був підтверджений у фазі відміни, коли діастолічний тиск підвищився приблизно на 9 мм рт. ст. більше у пацієнтів, які отримували плацебо, ніж у пацієнтів, які продовжували отримувати середні та високі дози лізиноприлу. Дозозалежний антигіпертензивний ефект лізиноприлу був однаковим у декількох демографічних підгрупах: за віком, стадією розвитку за Таннером, статтю та расою.

5.2. Фармакокінетичні властивості.
Лізиноприл – це перорально активний інгібітор АПФ, що не містить сульфгідрильних груп.
Абсорбція
Після перорального прийому лізиноприлу пікові концентрації в сироватці крові досягаються приблизно через 7 годин, хоча у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда спостерігалася тенденція до невеликої затримки часу, необхідного для досягнення пікових концентрацій у сироватці крові.
На основі даних про виведення лізиноприлу середній ступінь абсорбції лізиноприлу становить приблизно 25 % з з міжпацієнтною варіабельністю від 6 % до 60 % у досліджуваному діапазоні доз (5-80 мг). Абсолютна біодоступність знижується приблизно на 16 % у пацієнтів із серцевою недостатністю. Вживання їжі не впливає на всмоктування лізиноприлу.
Розподіл
Лізиноприл не зв'язується з іншими білками сироватки крові, окрім циркулюючого АПФ. Як показують дослідження на щурах, лізиноприл погано проникає через гематоенцефалічний бар'єр.
Виведення
Лізиноприл не піддається метаболізму і виводиться з організму в незміненому вигляді з сечею. При багаторазовому прийомі лізиноприл має ефективний період напіввиведення 12,6 годин. Кліренс лізиноприлу у здорових осіб становить приблизно 50 мл/хв. Зниження концентрації в сироватці крові супроводжується подовженою кінцевою фазою, яка не сприяє накопиченню лізиноприлу. Ця кінцева фаза, ймовірно, відображає насичуване зв'язування з АПФ і не є пропорційною до дози.
Пацієнти з порушеннями функції печінки
Порушення функції печінки у пацієнтів із цирозом призводило до зменшення абсорбції лізиноприлу (приблизно на 30 %, як визначено за рівнем виведення з сечею), проте при

цьому, до збільшення експозиції (приблизно на 50 %) порівняно зі здоровими особами через зниження кліренсу.

Порушення функції нирок

При порушенні функції нирок знижується виведення лізиноприлу, який виводиться нирками. Проте дане зниження стає клінічно значущим лише тоді, коли швидкість клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв. При легкому та помірному порушенні функції нирок (кліренс креатиніну становить 30–80 мл/хв), середня AUC збільшилася лише на 13 %, тоді як при тяжкому порушенні функції нирок (кліренс креатиніну становить від 5–30 мл/хв) спостерігалося 4,5-кратне збільшення середньої AUC.

Лізиноприл можна видалити за допомогою діалізу. Протягом 4 годин гемодіалізу концентрація лізиноприлу у плазмі крові знижувалася в середньому на 60 % при кліренсі діалізу від 40 до 55 мл/хв.

Серцева недостатність

Пацієнти із серцевою недостатністю мають більшу експозицію лізиноприлу порівняно зі здоровими добровольцями (збільшення AUC в середньому на 125 %), але завдяки виведенню лізиноприлу із сечею мають зниження абсорбції приблизно на 16 % порівняно зі здоровими добровольцями.

Діти

Фармакокінетичний профіль лізиноприлу був досліджений у 29 пацієнтів віком від 6 до 16 років, які страждають на артеріальну гіпертензію і у яких швидкість клубочкової фільтрації вище 30 мл/хв/1,73 м^2. При прийомі дози від 0,1 до 0,2 мг/кг медіана пікової концентрації лізиноприлу у плазмі крові у стані рівноваги досягалася протягом 6 годин, а також ступінь всмоктування, за даними виведення із сечею, становила приблизно 28 %. Ці значення були аналогічні значенням, отриманим раніше у дорослих пацієнтів. Значення AUC і $C_{макс}$ у дітей у даному дослідженні узгоджуються зі значеннями, отриманими у дорослих.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку рівень лізиноприлу в крові та значення площі під кривою концентрації у плазмі крові залежно від часу (збільшення приблизно на 60 %) вищі, ніж у пацієнтів молодшого віку.

5.3. Доклінічні дані з безпеки.

Доклінічні дослідження не виявили специфічного ризику для людини на підставі стандартних випробувань із загальної фармакології, токсичності при багаторазовому застосуванні, генотоксичності та канцерогенності.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), як клас лікарських засобів, можуть спричиняти певні негативні ефекти, що на пізніх термінах вагітності призводять до внутрішньоутробної загибелі плода або вроджених вад розвитку, зокрема уражень черепа.

Також повідомлялося про фетотоксичність, затримку внутрішньоутробного розвитку та збереження відкритою артеріальної протоки. Вважається, що ці аномалії розвитку частково зумовлені прямою дією інгібіторів АПФ на ренін-ангіотензинову систему плода, а частково — ішемією, що виникає внаслідок гіпотензії у матері та зменшення плодово-плацентарного кровотоку і постачання кисню/поживних речовин до плода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАЦІЯ.

6.1. Допоміжні речовини.

Манітол, кукурудзяний крохмаль, крохмаль прежелатинізований, кальцію гідрофосфат, заліза оксид червоний, магнію стеарат.

6.2. Основні випадки несумісності.

Невідомі.

6.3. Термін придатності.

2 роки.

6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні.
Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

6.5. Тип та вміст первинної упаковки.
По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери в пачці.

6.6. Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу (у разі необхідності).
Невикористаний лікарський засіб та/або відходи використаного лікарського засобу слід утилізувати відповідно до місцевих вимог і правил утилізації та знищення лікарських засобів.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ.
ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».
Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ВИРОБНИК ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ.
ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

8. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ.

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ.

10. ДАТА ОСТАННЬОГО ПЕРЕГЛЯДУ. 22.04.2026