

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
17.06.2024 № 1056
Реєстраційне посвідчення
№ UA/20491/01/01
№ UA/20491/01/02
№ UA/20491/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПРАМІЛЕТ®
(PRAMILET®)

Склад:

діючі речовини: амлодипін (amlodipine), лізиноприл (lisinopril);
таблетки по 5 мг/10 мг: кожна таблетка містить амлодипіну бесилату у перерахуванні на амлодипін 5 мг та лізиноприлу дигідрату у перерахуванні на лізиноприл 10 мг;
таблетки по 5 мг/20 мг: кожна таблетка містить амлодипіну бесилату у перерахуванні на амлодипін 5 мг та лізиноприлу дигідрату у перерахуванні на лізиноприл 20 мг;
таблетки по 10 мг/20 мг: кожна таблетка містить амлодипіну бесилату у перерахуванні на амлодипін 10 мг та лізиноприлу дигідрату у перерахуванні на лізиноприл 20 мг;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

для дозування по 5 мг/10 мг: таблетки білого або майже білого кольору, круглі, плоскі, з гравіюванням «К» з однієї сторони і гладкі з іншої сторони;
для дозування по 5 мг/20 мг: таблетки білого або майже білого кольору, круглі, плоскі, з гравіюванням «5» і «20», розділеними рискою з однієї сторони, і гладкі з іншої сторони;
для дозування по 10 мг/20 мг: таблетки білого або майже білого кольору, круглі, плоскі, з гравіюванням «10» і «20», розділеними рискою з однієї сторони, і гладкі з іншої сторони.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Інгібітори АПФ у комбінації з антагоністами кальцію. Лізиноприл та амлодипін. Код АТХ C09B B03.

Фармакологічні властивості

Прамилет® – це комбінований препарат із фіксованою комбінацією доз діючих речовин – лізиноприлу та амлодипіну.

Лізиноприл

Лізиноприл – інгібітор ферменту пептидилдипептидази. 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 концентрацій ангіотензину II, в результаті чого знижується вазопресорна активність і

зменшується секреція альдостерону. Зниження останнього може призводити до збільшення вмісту калію в сироватці крові.

Оскільки в основі механізму, завдяки якому лізиноприл знижує артеріальний тиск, лежить пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, лізиноприл знижує артеріальний тиск навіть у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з низьким рівнем реніну. АПФ ідентичний кініназі II – ферменту, що спричиняє деградацію брадикініну. Чи відіграють підвищені концентрації брадикініну, потужного вазодилаторного пептиду, роль у терапевтичних ефектах лізиноприлу, ще не з'ясовано.

Амлодипін

Амлодипін – це дигідропіридиновий інгібітор надходження іонів кальцію (блокатор повільних кальцієвих каналів, або антагоніст іонів кальцію), який блокує їхнє надходження через мембрани у м'язові клітини міокарда та судин.

Механізм гіпотензивної дії амлодипіну зумовлений прямим розслаблювальним впливом на гладкі м'язи судин.

Зниження загального ішемічного навантаження відбувається завдяки двом механізмам дії:

- Амлодипін викликає розширення периферичних артеріол і в такий спосіб знижує загальний периферичний опір судин (постнавантаження). Оскільки частота серцевих скорочень залишається стабільною, зниження навантаження на серце призводить до зменшення споживання енергії та потреби міокарда в кисні.

- Механізм дії амлодипіну, можливо, також включає розширення коронарних артерій та артеріол у незмінених та ішемізованих зонах міокарда. Це призводить до збільшення надходження кисню в міокард у пацієнтів із вазоспастичною стенокардією (стенокардія Принцметала, або варіантна стенокардія).

Застосування амлодипіну 1 раз на добу щодня призводить до клінічно значущого зниження артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією як у вертикальному, так і в горизонтальному положенні впродовж 24 годин. Унаслідок повільного початку дії швидкий гіпотензивний ефект не настає.

У пацієнтів зі стенокардією разова добова доза амлодипіну підвищує переносимість фізичного навантаження, збільшує тривалість інтервалу до нападу стенокардії, затримує розвиток депресії сегмента ST (на 1 мм), а також знижує частоту нападів стенокардії та частоту прийому нітрогліцерину.

Амлодипін не проявляє будь-якого несприятливого впливу на обмін речовин або концентрацію ліпідів плазми крові й може застосовуватися для лікування пацієнтів з бронхіальною астмою, цукровим діабетом II типу і подагрою.

Фармакокінетика.

Лізиноприл

Лізиноприл – інгібітор АПФ для перорального застосування, що не містить сульфгідрильної групи.

Всмоктування

У разі перорального застосування концентрація препарату в плазмі крові досягає максимуму через 7 годин, хоча у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда спостерігалася тенденція до невеликої затримки в часі досягнення максимальної концентрації в сироватці крові. На підставі даних про виведення із сечею середній ступінь всмоктування лізиноприлу становить приблизно 25 %, варіабельність у різних пацієнтів становить від 6 % до 60 % у дослідженому діапазоні доз (від 5 до 80 мг). У пацієнтів із серцевою недостатністю абсолютна біодоступність лізиноприлу знижується приблизно до 16 %. Всмоктування лізиноприлу не залежить від прийому їжі.

Розподіл

Лізиноприл не зв'язується з білками сироватки крові, за винятком циркулюючого АПФ. В доклінічних дослідженнях було продемонстровано, що проникнення лізиноприлу через гематоенцефалічний бар'єр є незначним.

Виведення

Лізиноприл не метаболізується в організмі та виводиться в незміненому вигляді з сечею. При багаторазовому застосуванні ефективний період напіввиведення лізиноприлу становить 12,6 години. Нирковий кліренс лізиноприлу в здорових добровольців становить приблизно 50 мл/хв. Концентрація лізиноприлу в сироватці крові знижується з тривалим термінальним періодом напіввиведення, що не сприяє накопиченню діючої речовини в організмі. Імовірно, цей термінальний період напіввиведення являє собою насичуване зв'язування з АПФ і не має дозозалежного характеру.

Фармакокінетичні характеристики в особливих груп пацієнтів

Печінкова недостатність

Порушення функцій печінки у пацієнтів із цирозом печінки призвело до зниження всмоктування лізиноприлу (приблизно на 30 % відповідно до даних щодо виведення із сечею), однак вплив препарату збільшився (приблизно на 50 %) у порівнянні з таким у здорових добровольців через зниження кліренсу.

Ниркова недостатність

Порушення функцій нирок знижує виведення лізиноприлу, який виводиться ними, але це зниження стає клінічно значущим тільки при швидкості клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв. При легкій і помірній нирковій недостатності (кліренс креатиніну від 30 до 80 мл/хв) середнє значення площі під кривою «концентрація – час» (AUC) збільшується тільки на 13 %, тоді як при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну від 5 до 30 мл/хв) спостерігається підвищення середнього значення AUC в 4,5 рази. Лізиноприл може виводитися з організму при гемодіалізі. Після 4 годин гемодіалізу концентрація лізиноприлу в плазмі крові знижується в середньому на 60 %, а діалітичний кліренс становить від 40 до 55 мл/хв.

Серцева недостатність

У пацієнтів із серцевою недостатністю відзначається вища концентрація лізиноприлу в плазмі крові у порівнянні зі здоровими добровольцями (збільшення AUC у середньому на 125 %), але на підставі даних про виведення із сечею всмоктування лізиноприлу в них знижується приблизно на 16 % порівняно зі здоровими особами.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку спостерігаються підвищена концентрація лізиноприлу в крові та вищі (приблизно на 60 %) значення AUC у порівнянні з відповідними показниками у молодих пацієнтів.

Амлодипін

Всмоктування, розподіл, зв'язування з білками плазми

Після застосування терапевтичних доз амлодипін добре всмоктується, досягаючи максимальної концентрації в плазмі крові через 6–12 годин після застосування. Абсолютна біодоступність становить за оцінками від 64 до 80 %. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Дослідження *in vitro* показали, що приблизно 97,5 % циркулюючого амлодипіну зв'язується з білками плазми.

Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

Біотрансформація і виведення

Термінальний період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 35–50 годин і відповідає застосуванню препарату 1 раз на добу. Амлодипін інтенсивно метаболізується в печінці до неактивного метаболіту, і лише 10 % початкової сполуки і 60 % метаболітів виводяться із сечею.

Фармакокінетичні характеристики в особливих груп пацієнтів

Печінкова недостатність

Клінічні дані про застосування амлодипіну пацієнтам із печінковою недостатністю дуже обмежені. У пацієнтів із печінковою недостатністю кліренс амлодипіну знижений, що призводить до збільшення періоду напіввиведення і AUC приблизно на 40–60 %.

Пацієнти літнього віку

Час досягнення максимальної концентрації препарату в плазмі крові у пацієнтів літнього віку і молодших пацієнтів практично однаковий. У пацієнтів літнього віку спостерігається тенденція до зниження кліренсу амлодипіну, що призводить до збільшення AUC та періоду напіввиведення.

Збільшення AUC і періоду напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю відповідали очікуванням щодо цієї вікової групи.

Комбінований препарат із фіксованою дозою

Не описано фармакокінетичних взаємодій між активними компонентами лікарського засобу Прамілет[®], таблеток. Фармакокінетичні параметри (AUC, C_{max}, t_{max}, t_{1/2}) не відрізнялися від таких після введення активних компонентів окремо.

Прийом їжі не впливає на всмоктування лікарського засобу Прамілет[®], таблеток, у шлунково-кишковому тракті.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна артеріальна гіпертензія у дорослих.

Прамілет[®] застосовують пацієнтам, у яких артеріальний тиск адекватно контролюється одночасним прийомом лізиноприлу та амлодипіну у відповідних дозах.

Протипоказання.

Пов'язані з лізиноприлом:

- підвищена чутливість до лізиноприлу або до будь-якого іншого інгібітора АПФ;
- ангіоневротичний набряк, пов'язаний із застосуванням інгібітора АПФ, в анамнезі;
- спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;
- вагітність або період планування вагітності, період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- одночасне застосування лікарського засобу Прамілет[®] із лікарськими засобами, які містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном; не рекомендовано розпочинати прийом лікарського засобу Прамілет[®] раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Пов'язані з амлодипіном:

- підвищена чутливість до амлодипіну або до будь-яких інших похідних дигідропіридину;
- тяжка артеріальна гіпотензія;
- шок (зокрема кардіогенний);
- обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (стеноз аортального клапана тяжкого ступеня);
- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

Пов'язані з лікарським засобом Прамілет[®]:

- всі зазначені вище протипоказання, пов'язані із застосуванням окремих компонентів, також стосуються комбінованого лікарського засобу Прамілет[®];

- підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу Прамілет® (див. розділ «Склад»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, пов'язані з лізиноприлом

Гіпотензивні засоби

Одночасне застосування лізиноприлу з іншими гіпотензивними препаратами (наприклад нітрогліцерином та іншими нітратами або іншими вазодилататорами) може призвести до додаткового зниження артеріального тиску.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Відомо, що подвійна блокада РААС при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецептора ангіотензину II (БРА II) або аліскірену асоціюється з підвищеним ризиком розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та порушень функції нирок (зокрема гострої ниркової недостатності) у порівнянні з монотерапією (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Препарати, які можуть підвищувати ризик розвитку ангіоневротичного набряку

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрілом/валсартаном протипоказане через збільшення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

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

Діуретики

При додаванні діуретика до терапії лізиноприлом антигіпертензивний ефект зазвичай посилюється. У пацієнтів, які вже отримують діуретики, і особливо у тих, кому лікування діуретиками було призначено недавно, при додаванні до терапії лізиноприлу зрідка може спостерігатися надмірне зниження артеріального тиску. Ризик симптоматичної гіпотензії при застосуванні лізиноприлу можна звести до мінімуму, припинивши застосування діуретика до початку лікування лізиноприлом (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Харчові добавки або замінники солі, що містять калій, калійзберігаючі діуретики та інші лікарські засоби, що можуть підвищувати рівень калію в сироватці крові

Попри те, що вміст калію в сироватці крові зазвичай залишається в межах нормальних значень, 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 порушенням функції нирок. При одночасному застосуванні лізиноприлу з іншими препаратами, 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 перерахованими вище лікарськими засобами не рекомендується. У разі потреби одночасного застосування лікарські засоби слід застосовувати з обережністю і з періодичним моніторингом вмісту калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

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.

Якщо лізиноприл призначають одночасно з калійнезберігаючим діуретиком, гіпокаліємія, індукована застосуванням діуретиків, може зменшитись.

Препарати літію

При одночасному застосуванні препаратів літію та інгібіторів АПФ відзначалися оборотне підвищення концентрації літію в сироватці крові і токсичність. Одночасне застосування тiazидних діуретиків може збільшувати ризик розвитку літєвої токсичності та посилювати вже підвищену літєву токсичність на тлі застосування інгібіторів АПФ. Одночасне застосування лізиноприлу і препаратів літію не рекомендується, але в разі доведеної необхідності застосування цієї комбінації потрібно ретельно контролювати вміст літію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), зокрема ацетилсаліцилова кислота ≥ 3 г/добу

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з НПЗП (ацетилсаліцилова кислота в дозі, яка чинить протизапальну дію, інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і неселективні НПЗП) може призвести до зниження антигіпертензивної дії інгібіторів АПФ. Одночасне застосування інгібіторів АПФ і НПЗП може призводити до підвищення ризику погіршення функції нирок, включно з розвитком гострої ниркової недостатності, і до збільшення вмісту калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Ці ефекти є оборотними. Потрібно дотримуватися обережності при застосуванні комбінованої терапії, особливо літнім пацієнтам. Пацієнти повинні отримувати адекватну кількість рідини, рекомендується ретельно контролювати функцію нирок як на початку комбінованої терапії, так і в процесі лікування.

Золото

Нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, включно з гіперемією, нудотою, запамороченням та артеріальною гіпотензією, що можуть бути дуже тяжкими) після введення ін'єкційного препарату, що містить золото (наприклад натрію ауротіомалату), реєструвалися частіше у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами АПФ.

Трициклічні антидепресанти/антипсихотики/анестетики

Одночасне застосування деяких анестезувальних засобів, трициклічних антидепресантів і антипсихотиків з інгібіторами АПФ може призводити до подальшого зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Симпатоміметики

Симпатоміметики можуть знижувати антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

Гіпоглікемічні препарати

Відомо, що одночасне застосування інгібіторів АПФ і лікарських гіпоглікемічних засобів (інсулін, пероральні гіпоглікемічні засоби) може посилювати гіпоглікемічний ефект із ризиком виникнення гіпоглікемії. Це явище найчастіше виникає упродовж перших тижнів комбінованої терапії та у разі наявності ниркової недостатності.

Лікарські засоби, які пригнічують функцію кісткового мозку (імуносупресанти, алопуринол, прокаїнамід)

Одночасне застосування з лізиноприлом збільшує ризик нейтропенії та/або агранулоцитозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики, бета-адреноблокатори, нітрати

Лізиноприл можна застосовувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (в кардіологічних дозах), тромболітиками, бета-адреноблокаторами та/або нітратами.

Взаємодії, пов'язані з амлодипіном

Вплив інших лікарських засобів на амлодипін

Інгібітори ізоферменту CYP3A4

Одночасне застосування амлодипіну із сильними або помірними інгібіторами CYP3A4 (інгібіторами протеази, азольними фунгіцидами, макролідами, такими як еритроміцин або кларитроміцин, верапамілом або дилтіаземом) може призвести до значного підвищення концентрації амлодипіну, що підвищує ризик виникнення артеріальної гіпотензії. Клінічні прояви цих варіацій фармакокінетики можуть бути більш виражені у пацієнтів літнього віку. Таким чином, рекомендується медичний нагляд за пацієнтами, а також корекція дози амлодипіну, якщо буде потрібно.

Кларитроміцин є інгібітором CYP3A4. Існує підвищений ризик гіпотензії у пацієнтів, які отримують кларитроміцин з амлодипіном. При одночасному застосуванні амлодипіну з кларитроміцином рекомендується суворий медичний нагляд за пацієнтами.

Індуктори ізоферменту CYP3A4

При одночасному застосуванні з відомими індукторами ізоферменту CYP3A4 концентрація амлодипіну в крові може змінюватися. Тому необхідно контролювати артеріальний тиск та в разі необхідності коригувати дози препаратів під час та після комбінованого лікування, особливо при застосуванні потужних індукторів ізоферменту CYP3A4 (таких як рифампіцин, *Hypericum perforatum*).

Прийом амлодипіну з грейпфрутом або грейпфрутовим соком не рекомендується, оскільки у деяких пацієнтів це може призвести до збільшення біодоступності амлодипіну, внаслідок чого підвищується його гіпотензивний ефект.

Дантролен (інфузія)

У дослідженнях на тваринах після застосування верапамілу і внутрішньовенного введення дантролену спостерігалася фібриляція шлуночків і серцево-судинна недостатність із супутньою гіперкаліємією і подальшим летальним наслідком. Через ризик розвитку гіперкаліємії рекомендується уникати одночасного застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, пацієнтам, схильним до зловиясної гіпертермії, а також для лікування зловиясної гіпертермії.

Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби

Гіпотензивний ефект амлодипіну посилює відповідний ефект інших лікарських засобів, які мають антигіпертензивні властивості.

Такролімус

Одночасне застосування такролімусу і амлодипіну може призвести до підвищення концентрації такролімусу в крові; механізм такої взаємодії до кінця не вивчений. Щоб уникнути токсичної дії такролімусу, слід контролювати концентрацію такролімусу в крові упродовж терапії амлодипіном і у разі необхідності коректувати дозу такролімусу.

Інгібітори мішеней рапаміцину в клітинах ссавців (mTOR)

Такі інгібітори mTOR, як сиролімус, темсиролімус і еверолімус, є субстратами CYP3A. Амлодипін є слабким інгібітором CYP3A. При одночасному застосуванні амлодипіну з інгібіторами mTOR може посилюватися вплив останніх.

Циклоспорин

Дотепер не було проведено досліджень взаємодії циклоспорину й амлодипіну у здорових добровольців або в інших популяціях, за винятком пацієнтів, які перенесли трансплантацію нирки, у яких спостерігалася підвищення концентрацій циклоспорину в крові (в середньому на 0–40 %). З огляду на це в таких пацієнтів слід контролювати концентрацію циклоспорину в крові упродовж терапії амлодипіном і у разі необхідності зменшити дозу циклоспорину.

Симвастатин

Одночасне застосування повторних доз 10 мг амлодипіну і 80 мг симвастатину призводило до збільшення концентрації симвастатину на 77 % порівняно з відповідною

концентрацією при монотерапії симвастатином. Дозу симвастатину для пацієнтів, які застосовують амлодипін, слід обмежити до 20 мг на добу.

Відомо, що у дослідженнях клінічних взаємодій амлодипін не впливав на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину або варфарину.

Особливості застосування.

Всі зазначені нижче особливості застосування, пов'язані із застосуванням окремих компонентів, також стосуються комбінованого лікарського засобу Прамілет®.

Особливості застосування, пов'язані з лізиноприлом

Симптоматична артеріальна гіпотензія

Симптоматична артеріальна гіпотензія рідко спостерігається у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією.

Істотне зниження артеріального тиску може виникати у пацієнтів зі зниженням об'єму циркулюючої крові внаслідок прийому діуретиків, суворої безсольової дієти, діалізу, діареї, блювання, а також у пацієнтів з вираженою ренінзалежною артеріальною гіпертензією (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

У пацієнтів із серцевою недостатністю, що супроводжується нирковою недостатністю або без останньої, зареєстровано випадки виникнення симптоматичної гіпотензії. Подібні випадки найбільш вірогідні у пацієнтів із більш тяжким ступенем серцевої недостатності внаслідок прийому великих доз петльових діуретиків, гіпонатріємії або функціональної ниркової недостатності. У пацієнтів із підвищеним ризиком симптоматичної артеріальної гіпотензії слід вести спостереження за параметрами гіпотензивного ефекту після прийому початкової дози. Ці рекомендації стосуються пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту. У разі розвитку артеріальної гіпотензії пацієнту слід надати положення лежачи на спині з припіднятими нижніми кінцівками і поповнити втрату рідини (внутрішньовенне вливання фізіологічного розчину) у разі необхідності. Транзиторна артеріальна гіпотензія не є протипоказанням до застосування препарату, і подальший прийом зазвичай не спричинює проблем після підвищення артеріального тиску в результаті збільшення об'єму циркулюючої крові.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або зниженим артеріальним тиском лізиноприл може спричинити додаткове зниження системного артеріального тиску. Це відомий ефект, і зазвичай він не є причиною для припинення терапії. Якщо артеріальна гіпотензія стає симптоматичною, може бути потрібне зниження дози або припинення прийому лізиноприлу.

Артеріальна гіпотензія при гострому інфаркті міокарда

Лікування лізиноприлом не можна розпочинати у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда, схильних до подальшого серйозного погіршення гемодинаміки після лікування вазодилататорами. Це пацієнти із систолічним артеріальним тиском 100 мм рт. ст. чи нижче або з кардіогенним шоком. Упродовж перших 3 днів після інфаркту міокарда дозу слід зменшити, якщо систолічний артеріальний тиск становить 120 мм рт. ст. або нижче. Підтримуючі дози слід зменшити до 5 мг або тимчасово до 2,5 мг, якщо систолічний артеріальний тиск становить 100 мм рт. ст. чи нижче. У разі збереження артеріальної гіпотензії (систолічний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст. зберігається більше 1 години) лізиноприл слід відмінити.

Стеноз аортального та мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і всі інгібітори АПФ, лізиноприл слід призначати з обережністю пацієнтам зі стенозом мітрального клапана та обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка, такими як аортальний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія.

Ниркова недостатність

При порушенні функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) стартову дозу лізіноприлу необхідно коригувати залежно від кліренсу креатиніну пацієнта, а потім – залежно від реакції пацієнта на лікування. Рутинний контроль вмісту калію і концентрації креатиніну є частиною стандартної медичної практики лікування таких пацієнтів.

У пацієнтів із серцевою недостатністю артеріальна гіпотензія після початку лікування інгібіторами АПФ може призвести до подальшого погіршення функції нирок. У таких випадках повідомлялося про гостру ниркову недостатність, зазвичай оборотну.

У деяких пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або зі стенозом артерії єдиної нирки, які отримували інгібітори АПФ, можливе підвищення концентрації сечовини крові і креатиніну в сироватці крові, зазвичай оборотне після відміни препарату. Це особливо ймовірно у пацієнтів з нирковою недостатністю.

При наявності у пацієнта також реноваскулярної артеріальної гіпертензії існує підвищений ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності. Лікування таких пацієнтів слід починати під пильним медичним наглядом із низьких доз і обережно титрувати дозу. Оскільки лікування діуретиками може сприяти розвитку зазначених вище станів, їх застосування слід припинити, при цьому функцію нирок слід контролювати протягом перших тижнів терапії лізіноприлом.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без вираженої попередньої реноваскулярної гіпертензії відзначалося збільшення концентрації сечовини в крові та креатиніну в сироватці крові, зазвичай незначне і транзиторне, особливо в тих випадках, коли лізіноприл застосовувався одночасно з діуретиком. Це особливо ймовірно у пацієнтів із попередньою нирковою недостатністю. Може бути потрібне зниження дози та/або відміна діуретиків та/або лізіноприлу.

При гострому інфаркті міокарда лікування лізіноприлом не слід починати пацієнтам з ознаками ниркової недостатності, які визначалися як концентрація креатиніну в сироватці крові, що перевищує 177 мкмоль/л, та/або протеїнурія, що перевищує 500 мг/24 години. У разі розвитку порушення функції нирок під час лікування лізіноприлом (концентрація креатиніну в сироватці крові понад 265 мкмоль/л або удвічі перевищує відповідне значення до початку лікування) лікар повинен розглянути доцільність скасування лізіноприлу.

Протеїнурія

Відомо про рідкісні випадки протеїнурії у пацієнтів, особливо при зниженні функції нирок або після високих доз лізіноприлу. У разі клінічно значущої протеїнурії (понад 1 г/добу) лікарський засіб призначається лише після оцінки користі від лікування та потенційного ризику і під постійним контролем клінічних та біохімічних параметрів пацієнта.

Підвищена чутливість, ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про поодинокі випадки ангіоневротичного набряку обличчя, рук і ніг, губ, язика, голосової щілини та/або гортані у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, включно з лізіноприлом. Ангіоневротичний набряк може виникнути в будь-який момент під час лікування. У таких випадках слід негайно відмінити лізіноприл, призначити відповідне лікування, забезпечити медичне спостереження, щоб переконатися у зникненні всіх симптомів до виписки пацієнта. Навіть у випадках набряку язика, який не супроводжується дихальною недостатністю, пацієнти можуть потребувати тривалого спостереження, оскільки лікування антигістамінними препаратами і кортикостероїдами може бути недостатнім.

Дуже рідко повідомлялося про випадки смерті внаслідок ангіоневротичного набряку, пов'язаного з набряком гортані або набряком язика. У пацієнтів з ураженням язика, голосової щілини або гортані може виникати обструкція дихальних шляхів, особливо у

пацієнтів, які раніше перенесли операцію на дихальних шляхах. У таких випадках потрібно одразу ж надати невідкладну медичну допомогу. Вона може включати введення адреналіну та/або підтримку вільної прохідності дихальних шляхів. Пацієнт повинен перебувати під ретельним наглядом лікаря до повного і стабільного зникнення симптомів.

Інгібітори АПФ спричиняють ангіоневротичний набряк у пацієнтів негроїдної раси частіше, ніж у пацієнтів інших рас.

Пацієнти, у яких раніше спостерігався ангіоневротичний набряк, не пов'язаний з лікуванням інгібіторами АПФ, можуть бути більш схильні до розвитку ангіоневротичного набряку при застосуванні інгібітора АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Однотимчасове застосування інгібіторів АПФ із сакубітрілом/валсартаном протипоказане через збільшення ризику розвитку ангіоневротичного набряку. Лікування сакубітрілом/валсартаном слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози лізиноприлу. Лікування лізиноприлом потрібно розпочинати не раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрілу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Однотимчасове застосування інгібіторів АПФ із рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (такими як сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та вілдагліптіном може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад набряку дихальних шляхів або язика з дихальною недостатністю або без неї) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам, які вже приймають інгібітори АПФ, починати лікування рацекадотрилом, інгібіторами mTOR та вілдагліптіном потрібно з обережністю.

Анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі

Повідомлялося про анафілактоїдні реакції у пацієнтів, які перебувають на діалізі з використанням високопроточних діалізних мембран із високою проникністю (наприклад AN 69) й одночасно отримують інгібітор АПФ. Слід розглянути доцільність застосування іншого типу діалізної мембрани або гіпотензивного препарату іншого класу таким пацієнтам.

Анафілактоїдні реакції під час аферезу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ)

У поодиноких випадках у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ під час аферезу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) із декстрану сульфатом, виникали анафілактоїдні реакції, які загрожували життю. Виникнення подібних реакцій можна уникнути, якщо утримуватися від терапії інгібіторами АПФ перед кожним сеансом аферезу.

Десенсибілізація

У пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ під час десенсибілізації отрутою перетинчастокрилих (наприклад *Hymenoptera venom*), виникають стійкі анафілактоїдні реакції. У таких пацієнтів анафілактоїдних реакцій вдалося уникнути за допомогою тимчасової відміни інгібіторів АПФ, але вони розвивалися знову після випадкового застосування препарату.

Печінкова недостатність

У рідкісних випадках прийом інгібіторів АПФ супроводжувався синдромом, який починався з холестатичної жовтяниці, прогресував до фульмінантного некрозу та іноді призводив до летального наслідку. Механізм розвитку цього синдрому неясний. Пацієнтам, які отримують лізиноприл і в яких розвивається жовтяниця або значно підвищується активність печінкових ферментів, слід припинити застосування лізиноприлу і перебувати під відповідним медичним наглядом.

Нейтропенія/агранулоцитоз

Повідомлялося про нейтропенію/агранулоцитоз, тромбоцитопенію та анемію у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ. У пацієнтів із нормальною функцією нирок без інших обтяжуючих чинників нейтропенія розвивається рідко. Нейтропенія та агранулоцитоз є оборотними і зникають після відміни інгібітора АПФ.

Лізиноприл слід призначати з особливою обережністю пацієнтам із системними захворюваннями сполучної тканини, при лікуванні імунодепресантами, алопуринолом або прокаїнамідом або при поєднанні цих обтяжуючих чинників, особливо при наявності попереднього порушення функції нирок. У деяких із цих пацієнтів розвинулися серйозні інфекційні захворювання, які в кількох випадках не піддавалися інтенсивній антибіотикотерапії. Періодично під час лікування лізиноприлом рекомендується проводити лабораторні дослідження (аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули) у таких пацієнтів, а також попередити їх про необхідність повідомляти про появу перших ознак інфекційного захворювання.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Однчасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА II) або аліскірену підвищує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії й порушення функції нирок (включно з гострою нирковою недостатністю). З цієї причини подвійна блокада РААС шляхом одночасного застосування з інгібіторами АПФ, БРА II або аліскіреном не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо подвійна блокада РААС абсолютно показана, необхідне ретельне спостереження фахівця та обов'язковий моніторинг функції нирок, водно-електролітного балансу, артеріального тиску.

Інгібітори АПФ і БРА II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Раса

У пацієнтів негроїдної раси інгібітори АПФ частіше спричиняють ангіоневротичний набряк, ніж у пацієнтів інших рас. Як і в разі застосування інших інгібіторів АПФ, у пацієнтів негроїдної раси лізиноприл може бути менш ефективним щодо зниження артеріального тиску, ніж у пацієнтів інших рас, що, ймовірно, зумовлено більш високою частотою станів із низьким рівнем реніну у пацієнтів негроїдної раси, які страждають на артеріальну гіпертензію.

Кашель

Повідомлялося про кашель при застосуванні інгібіторів АПФ. Кашель зазвичай є непродуктивним, персистуючим і зникає після відміни препарату. Кашель, індукований прийомом інгібіторів АПФ, слід враховувати при диференціальному діагнозі кашлю.

Хірургічне втручання/анестезія

У пацієнтів, яким проводиться велике оперативне втручання, або під час загальної анестезії препаратами, що спричиняють артеріальну гіпотензію, лізиноприл може блокувати утворення ангіотензину II після компенсаторного викиду реніну. Якщо розвивається артеріальна гіпотензія, ймовірно, в результаті наведеного вище механізму, можна провести корекцію збільшенням об'єму циркулюючої крові.

Гіперкаліємія

Інгібітори АПФ можуть спричинити розвиток гіперкаліємії, оскільки вони пригнічують виділення альдостерону. Зазвичай цей ефект клінічно незначний у пацієнтів із нормальною функцією нирок. Однак у пацієнтів із порушенням функції нирок, цукровим діабетом II типу та/або у пацієнтів, які приймають харчові добавки, що містять калій (зокрема замінники солі), калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, тріамтерен або амілорид), а також у пацієнтів, які приймають інші препарати, що можуть

підвищувати вміст калію в сироватці крові (наприклад гепарин, триметоприм або комбінований лікарський засіб ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)), та особливо антагоністи альдостерону або блокатори рецепторів ангіотензину, може розвинутися гіперкаліємія. Слід з обережністю застосовувати калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ. У разі необхідності одночасного застосування зазначених вище препаратів рекомендується регулярний контроль вмісту калію в сироватці крові та функціонального стану нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти з цукровим діабетом

У пацієнтів із цукровим діабетом, які приймають пероральні гіпоглікемічні препарати або отримують інсулін, протягом першого місяця лікування інгібітором АПФ потрібно здійснювати ретельний контроль глікемії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Препарати літію

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

Особливості застосування, пов'язані з амлодипіном

Безпека та ефективність застосування амлодипіну при гіпертонічному кризі не встановлена.

Серцева недостатність

Пацієнтам із серцевою недостатністю амлодипін слід застосовувати з обережністю. Відомо, що у тривалому плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю (класу III і IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації, NYHA) в групі застосування амлодипіну набряк легенів реєструвався частіше, ніж у групі плацебо.

Блокатори кальцієвих каналів, зокрема амлодипін, слід з обережністю призначати пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, оскільки вони підвищують ризик серцево-судинних подій і летальності в майбутньому.

Печінкова недостатність

У пацієнтів із печінковою недостатністю відзначаються подовження періоду напіввиведення амлодипіну і підвищення значення AUC, проте відповідні рекомендації щодо дозування не розроблені. Тому застосування амлодипіну слід починати з мінімальної дози в діапазоні дозування. Починати лікування і підвищувати дозу потрібно з обережністю. Для пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю може бути потрібне повільне титрування дози й ретельне спостереження.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку підвищувати дозу слід з обережністю (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

Ниркова недостатність

Таким пацієнтам амлодипін можна призначати у звичайних дозах. Зміни концентрацій амлодипіну в плазмі крові не корелюють зі ступенем ниркової недостатності. Амлодипін не виводиться за допомогою діалізу.

Особливості застосування, пов'язані з препаратом Прамілет®

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Лікарський засіб Прамілет® протипоказано застосовувати вагітним і жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Протипоказання»).

Досвід застосування лізиноприлу й амлодипіну вагітними жінками в адекватних контрольованих клінічних дослідженнях відсутній. Однак застосування обох активних речовин не рекомендується або протипоказано (інформацію щодо активних речовин див. у розділі «Склад»).

Якщо під час лікування лікарським засобом Прамілет® підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити, якщо потрібно – замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування лікарського засобу Прамілет® не слід починати під час вагітності. Якщо продовження лікування лікарським засобом Прамілет® є необхідним, пацієнток, які планують вагітність, потрібно перевести на альтернативні гіпотензивні засоби з відомим профілем безпеки застосування в період вагітності.

Застосування лізиноприлу

Епідеміологічні дані про ризик тератогенності, пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ під час першого триместру вагітності, не є переконливими, однак деяке збільшення ризику не виключено. Якщо продовження лікування інгібітором АПФ визнано за необхідне, пацієнток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні гіпотензивні засоби з відомим профілем безпеки застосування в період вагітності. При підтвердженні вагітності слід негайно припинити лікування інгібітором АПФ й у разі потреби почати альтернативне лікування.

Відомо, що застосування інгібіторів АПФ під час другого і третього триместрів вагітності індукує фетотоксичність (зниження функції нирок, маловоддя, уповільнення окостеніння кісток черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). Якщо інгібітор АПФ застосовувався з другого триместру вагітності, рекомендується ультразвукове дослідження функції нирок і черепа. За новонародженими і грудними дітьми, матері яких приймали інгібітори АПФ, рекомендується вести ретельне спостереження для своєчасного виявлення артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Застосування амлодипіну

Безпека застосування амлодипіну для вагітних жінок не встановлена.

Відомо, що в дослідженнях на тваринах спостерігалася репродуктивна токсичність при застосуванні високих доз. Застосування в період вагітності можливе лише за відсутності більш безпечного альтернативного лікування, а також у тих випадках, коли саме захворювання пов'язане з великим ризиком для матері та плода.

Період годування груддю

Інформація щодо застосування лізиноприлу в період годування груддю відсутня. Амлодипін виділяється в грудне молоко. Кількість амлодипіну, отриманого дитиною з молоком матері, оцінюється з міжквартильним діапазоном 3–7 %, максимум – 15 %. Вплив амлодипіну на дитину не оцінювався.

Лікарський засіб Прамілет® протипоказано застосовувати в період грудного вигодовування, слід застосовувати альтернативні препарати із встановленим профілем безпеки, особливо у разі грудного вигодовування новонародженого або недоношеної дитини (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

Дані адекватних контрольованих клінічних досліджень про вплив лізиноприлу й амлодипіну на фертильність відсутні.

Застосування амлодипіну

Повідомляли про оборотні біохімічні зміни в головках сперматозоїдів у деяких пацієнтів, які отримували блокатори кальцієвих каналів. Клінічних даних про можливий вплив амлодипіну на фертильність недостатньо.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пов'язана з лізиноприлом

При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливий розвиток запаморочення або втомлюваності.

Пов'язана з амлодипіном

Амлодипін може спричиняти незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами. У пацієнтів, які відчувають запаморочення, головний біль, втому або нудоту, може порушуватися здатність до реагування. Рекомендується дотримуватися обережності, особливо на початку лікування. Відповідно до зазначеного вище, лікарський засіб Прамілет® може впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами (особливо на початку лікування).

Спосіб застосування та дози.

Дози

Рекомендована доза – 1 таблетка на добу. Максимальна добова доза – 1 таблетка.

Зазвичай комбіновані препарати з фіксованими дозами не підходять для початкової терапії.

Вибір препарату Прамілет® (див. таблицю нижче) залежить від встановлених оптимальних підтримуючих доз лізиноприлу і амлодипіну.

Оптимальні підтримуючі дози		Лікарський засіб Прамілет®
Амлодипін	Лізиноприл	
5 мг	10 мг	Прамілет®, таблетки 5 мг/10 мг
5 мг	20 мг	Прамілет®, таблетки 5 мг/20 мг
10 мг	20 мг	Прамілет®, таблетки 10 мг/20 мг

Пацієнти з нирковою недостатністю

Для підбору оптимальної початкової дози і підтримуючої дози пацієнтам із нирковою недостатністю титрування доз слід проводити в індивідуальному порядку, використовуючи окремі компоненти препарату – лізиноприл та амлодипін.

Під час терапії лікарським засобом Прамілет® потрібно контролювати функцію нирок, вміст калію і натрію в сироватці крові. У разі погіршення функції нирок потрібно припинити прийом лікарського засобу Прамілет®, замінивши застосуванням його окремих компонентів, дози яких підібрано належним чином. Амлодипін не виводиться за допомогою діалізу.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Рекомендації щодо доз для пацієнтів із легкою або помірною печінковою недостатністю ще не розроблені, тому підбір доз таким пацієнтам слід здійснювати з обережністю й починати з мінімальної дози в діапазоні дозування (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»). Для підбору оптимальної початкової дози і підтримуючої дози пацієнтам з печінковою недостатністю титрування доз слід проводити в індивідуальному порядку, використовуючи лізиноприл та амлодипін у вигляді окремих таблеток.

Фармакокінетику амлодипіну при тяжкій печінковій недостатності не досліджували. Застосування амлодипіну пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю слід починати з найнижчої дози, при цьому титрування доз потрібно проводити повільно.

Пацієнти літнього віку (від 65 років)

Пацієнтам літнього віку препарат слід призначати з обережністю.

Відомо, що у клінічних дослідженнях зміна профілю ефективності й безпеки застосування амлодипіну або лізиноприлу залежно від віку пацієнта не спостерігалася. Щоб обрати оптимальну підтримуючу дозу для пацієнтів літнього віку, титрування доз потрібно проводити в індивідуальному порядку, використовуючи лізиноприл та амлодипін у вигляді окремих таблеток.

Спосіб застосування

Перорально. Оскільки їжа не впливає на всмоктування лікарського засобу, лікарський засіб Прамілет® можна приймати незалежно від прийому їжі, тобто до, під час або після їди.

Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Прамілет® дітям (віком до 18 років) не встановлені.

Передозування.

Немає даних про передозування лікарського засобу Прамілет® у людини.

Передозування лізиноприлу

Дані про передозування у людини обмежені. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторами АПФ, можуть проявлятися артеріальною гіпотензією, циркуляторним шоком, порушенням електролітного балансу, нирковою недостатністю, гіпервентиляцією, тахікардією, прискореним серцебиттям, брадикардією, запамороченням, тривогою та кашлем. При передозуванні рекомендується внутрішньовенне введення фізіологічного розчину. У разі розвитку артеріальної гіпотензії слід надати пацієнту горизонтального положення, поклавши його на спину. Можна також розглянути доцільність інфузійного введення ангіотензину II та/або внутрішньовенного введення катехоламінів.

У разі якщо прийом препарату стався недавно, потрібно вжити заходів для виведення лізиноприлу (наприклад викликати блювання, промити шлунок, ввести сорбенти і натрію сульфат). Лізиноприл можна видалити з системного кровотоку шляхом проведення гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). При розвитку брадикардії, стійкої до медикаментозної терапії, показана постановка штучного водія ритму. Потрібен постійний контроль основних показників життєдіяльності, вмісту електролітів і концентрації креатиніну в сироватці крові.

Передозування амлодипіну

Дані про навмисне передозування у людини обмежені.

Симптоми

Передозування може призвести до надмірної периферичної вазодилатації з рефлекторною тахікардією. Зареєстрована також виражена і тривала системна артеріальна гіпотензія, аж до шоку з летальним наслідком.

Рідко повідомлялося про розвиток некардіогенного набряку легень як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відстроченим початком (через 24–48 годин після прийому) і потребувати штучної вентиляції легень. Факторами, що сприяють розвитку некардіогенного набряку легень, можуть бути ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду.

Лікування

При клінічно значущій артеріальній гіпотензії внаслідок передозування амлодипіну потрібно вжити активних заходів для підтримки функцій серцево-судинної системи, включно з частим контролем показників серцево-судинної і дихальної систем, покласти пацієнта на спину, припіднявши нижні кінцівки (вище голови), і контролювати об'єм циркулюючої крові й діурезу.

Може виникнути потреба у введенні вазопресорів для відновлення судинного тонуусу й артеріального тиску, якщо відсутні протипоказання до їх застосування. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може мати позитивний вплив на зворотний розвиток ефектів, спричинених блокадою кальцієвих каналів.

У деяких випадках може бути ефективним промивання шлунка. Відомо, що в дослідженнях за участю здорових добровольців застосування активованого вугілля в інтервалі до 2 годин після прийому 10 мг амлодипіну знизив швидкість всмоктування амлодипіну.

Оскільки амлодипін значною мірою зв'язується з білками плазми крові, діаліз не ефективний.

Передозування лікарським засобом Прамілет® може призвести до надлишкової периферичної вазодилатації з вираженою артеріальною гіпотензією та гострою судинною недостатністю, до порушень електролітного балансу, ниркової недостатності, гіпервентиляції, тахікардії, прискореного серцебиття, брадикардії, запаморочення, тривоги та кашлю. Рекомендується проведення симптоматичного лікування (покласти пацієнта на спину, спостерігати й у разі потреби підтримувати функції серцево-судинної і дихальної систем, контролювати артеріальний тиск, об'єм циркулюючої крові та електролітний баланс, а також концентрацію креатиніну в сироватці крові). У разі вираженої артеріальної гіпотензії потрібно покласти пацієнта на спину, припіднявши нижні кінцівки на рівень вище голови. Якщо введення рідини не дало достатнього результату, може бути потрібна підтримуюча терапія у вигляді введення периферичних вазопресорів, якщо відсутні протипоказання до їх застосування. Можна також розглянути доцільність інфузійного введення ангіотензину II. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може виявити позитивний вплив на зворотний розвиток ефектів, спричинених блокадою кальцієвих каналів.

Лізиноприл можна видалити з системного кровотоку шляхом проведення гемодіалізу. Застосування високопроточних поліакрилонітрилових мембран під час діалізу не рекомендується.

Побічні реакції.

Частоту визначають таким чином: дуже часті ($\geq 1/10$); часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті (від $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); поодинокі (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); рідкісні ($< 1/10\ 000$); частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

У межах кожної частотної групи побічні реакції представлено в порядку зменшення серйозності.

Побічні реакції, що спостерігалися і були зареєстровані під час лікування окремо лізиноприлом та амлодипіном:

Лізиноприл

З боку крові та лімфатичної системи: поодинокі – зниження рівня гемоглобіну, зниження гематокриту; рідкісні – пригнічення функції кісткового мозкового кровотворення, анемія, агранулоцитоз (див. розділ «Особливості застосування»), лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, лімфаденопатія.

З боку імунної системи: рідкісні – аутоімунні порушення; частота невідома – анафілактична/анафілактоїдна реакція.

З боку ендокринної системи: поодинокі – синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ).

З боку обміну речовин та харчування: рідкісні – гіпоглікемія.

З боку психіки: нечасті – зміни настрою, порушення сну, галюцинації; поодинокі – сплутаність свідомості; частота невідома – депресія.

З боку нервової системи: часті – запаморочення, головний біль; нечасті – вертиго, парестезія, дисгевзія; поодинокі – розлади нюху; частота невідома – синкопе.

З боку серця: нечасті – інфаркт міокарда, ймовірно, на тлі надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»), тахікардія, пальпітація.

З боку судинної системи: часті – ортостатичні ефекти (в т. ч. ортостатична гіпотензія); нечасті – гостре порушення мозкового кровообігу (інсульт), ймовірно, на тлі надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»), тахікардія, синдром Рейно.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часті – кашель; нечасті – риніт; рідкісні – бронхоспазм, алергічний альвеоліт /еозинофільна пневмонія, синусит.

З боку шлунково-кишкового тракту: часті – діарея, блювання; нечасті – біль у животі, нудота, диспепсія; поодинокі – сухість у роті; рідкісні – панкреатит, ангіоневротичний набряк кишечника.

З боку гепатобіліарної системи: рідкісні – печінкова недостатність, гепатит – гепатоцелюлярний або холестатичний, жовтяниця (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасті – висипання, свербіж; поодинокі – псоріаз, кропив'янка, алопеція, гіперчутливість /ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»); рідкісні – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, пухирчатка, потіння, доброякісний лімфаденоз шкіри*.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: часті – порушення функції нирок; поодинокі – гостра ниркова недостатність, уремія; рідкісні – олігурія/анурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасті – імпотенція; поодинокі – гінекомастія.

Загальні порушення і порушення у місці введення: нечасті – втомлюваність, астенія.

Лабораторні дослідження: нечасті – підвищення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові, гіперкаліємія, підвищення активності печінкових ферментів; поодинокі – збільшення білірубіну в сироватці крові, гіпонатріємія.

Амлодипін.

З боку крові та лімфатичної системи: рідкісні – тромбоцитопенія, лейкопенія.

З боку імунної системи: рідкісні – алергічні реакції.

З боку обміну речовин та харчування: рідкісні – гіперглікемія.

З боку психіки: нечасті – безсоння, зміни настрою (включно з неспокоєм), депресія; поодинокі – сплутаність свідомості.

З боку нервової системи: часті – сонливість, запаморочення, головний біль (особливо на початку лікування); нечасті – синкопе, тремор, дисгевзія, гіпестезія, парестезія; рідкісні – гіпертонус, периферична нейропатія; частота невідома – екстрапірамідні порушення.

З боку органів зору: часті – порушення зору (включно з диплопією).

З боку органів слуху і рівноваги: нечасті – дзвін у вухах.

З боку серця: часті – пальпітація; нечасті – аритмія (включно з брадикардією, шлуночковою тахікардією та фібриляцією передсердь); рідкісні – інфаркт міокарда.

З боку судинної системи: часті – гіперемія шкіри; нечасті – артеріальна гіпотензія; рідкісні – васкуліт.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: часті – диспное; нечасті – кашель, риніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: часті – біль у животі, нудота, диспепсія, порушення дефекації (діарея і запор); нечасті – блювання, сухість у роті; рідкісні – панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен.

З боку гепатобіліарної системи: рідкісні – гепатит, жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів**.

З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасті – алопеція, пурпура, зміна забарвлення шкіри, гіпергідроз, свербіж, висипання, екзантема, кропив'янка; рідкісні – набряк Квінке, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк, фоточутливість; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: часті – припухлість щиколоток (гомілковостопного суглоба), м'язові судоми; нечасті – артралгія, міалгія, біль у спині.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: нечасті – розлад сечовипускання, ніктурія, збільшення частоти сечовипускання.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасті – імпотенція, гінекомастія.

Загальні порушення і порушення у місці введення: дуже часті – набряки; часті – втомлюваність, астенія; нечасті – біль у грудях, біль, нездужання.

Лабораторні дослідження: нечасті – збільшення маси тіла, зменшення маси тіла.

*Повідомлялося про симптомокомплекс, який може включати один або декілька з таких симптомів: лихоманка, васкуліт, міалгія, артралгія/артрит, позитивна реакція на антинуклеарні антитіла (АНА), збільшення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія і лейкоцитоз, висипи на шкірі, фотосенсибілізація або інші зміни з боку шкіри.

**Найчастіше асоціювалося з холестазом.

Дані клінічних досліджень з безпеки дають змогу припустити, що лізиноприл зазвичай добре переноситься дітьми і підлітками з артеріальною гіпертензією, а профіль безпеки в цій віковій групі порівнянний із таким у дорослих.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має 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 відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 3 або по 9 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.

Дата останнього перегляду. 17.06.2024