ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛІРАМ

(LIRAM)

Склад:

діючі речовини: лізиноприл, амлодипін;

1 таблетка містить:

лізиноприлу 20 мг (у вигляді лізиноприлу дигідрату);

амлодипіну 10 мг (у вигляді амлодипіну бесилату);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми з двоопуклою поверхнею.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) у комбінації з блокаторами кальцієвих каналів. Лізиноприл і амлодипін.

Код АТХ С09В В03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лірам – це комбінований препарат з 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 у 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 вазодилататорного 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.

Дотепер точні причини позитивного ефекту амлодипіну при стенокардії не визначені; проте відомо, що зниження загального ішемічного навантаження відбувається за рахунок таких двох механізмів:

- Амлодипін викликає розширення периферичних артеріол і, таким чином, знижує загальний периферичний опір судин, який долає серце (постнавантаження). Оскільки частота серцевих скорочень залишається стабільною, розвантаження серця призводить до зниження рівня споживання енергії міокардом і потреби міокарда в кисні.

- Механізм дії амлодипіну також, можливо, включає розширення головних коронарних артерій та артеріол, як нормальних, так і розташованих в зоні ішемії. Наслідком цього є підвищення рівня надходження кисню в міокард у пацієнтів з вазоспастичною стенокардією (стенокардія Принцметала, або варіантна стенокардія).

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

У пацієнтів зі стенокардією разова добова доза амлодипіну підвищує переносимість фізичного навантаження, збільшує тривалість інтервалу між нападами 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 і може застосовуватися хворим на бронхіальну астму, цукровий діабет II типу і подагру.

Фармакокінетика.

Лізиноприл

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

Всмоктування

Після застосування всередину концентрація препарату у плазмі крові досягає максимуму через 7 годин, хоча у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда спостерігалася тенденція до невеликої затримки в часі досягнення максимальної концентрації у 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 % при застосуванні 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. Дослідження на щурах показали, що лізиноприл слабко проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Виведення

Лізиноприл не метаболізується в організмі і виводиться в незміненому вигляді з сечею. При багаторазовому застосуванні ефективний період напіввиведення лізиноприлу становить 12,6 години. Нирковий кліренс лізиноприлу у здорових добровольців становить приблизно 50 мл/хв. Зниження концентрації у сироватці крові має тривалий термінальний період напіввиведення, що не сприяє накопиченню діючої речовини в організмі. Імовірно, цей термінальний період напіввиведення представляє насичуване зв'язування з АПФ і не має дозозалежного характеру.

Фармакокінетичні характеристики у особливих груп пацієнтів

Печінкова недостатність

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

Ниркова недостатність

У разі порушення функцій нирок знижується виведення лізиноприлу, оскільки лізиноприл виводиться нирками, 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 збільшення середнього значення AUC в 4,5 раза. Лізиноприл може виводитися з організму при гемодіалізі. Після 4 годин гемодіалізу концентрація лізиноприлу у плазмі крові знижується у середньому на 60 %, а діалізний кліренс становить від 40 до 55 мл/хв.

Серцева недостатність

У пацієнтів із серцевою недостатністю відзначається більша концентрація лізиноприлу у плазмі крові порівняно зі здоровими добровольцями (збільшення AUC у середньому на 125 %), але на

підставі даних про виведення із сечею всмоктування лізиноприлу у них знижується приблизно на 16 % порівняно зі здоровими особами.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку спостерігаються більш висока концентрація лізиноприлу в крові та більш високі значення AUC (більше приблизно на 60 %) порівняно з відповідними показниками у молодших пацієнтів.

Амлодипін

Всмоктування, розподіл, зв'язування з білками плазми крові

Після застосування в терапевтичних дозах амлодипін добре всмоктується, досягаючи максимальної концентрації у 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 у печінці до неактивного метаболіту, і лише 10 % початкової сполуки і 60 % метаболітів виводяться із сечею.

Фармакокінетичні характеристики у 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 у плазмі крові у пацієнтів літнього віку і молодших пацієнтів практично однаковий. У пацієнтів літнього віку відзначено тенденцію 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 з фіксованою дозою

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

Прийом їжі не впливає на всмоктування препарату Лірам, таблеток, у шлунково-кишковому тракті.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна артеріальна гіпертензія у дорослих.

Лікарський засіб Лірам призначають дорослим пацієнтам, у яких артеріальний тиск адекватно контролюється на тлі одночасного прийому лізиноприлу та амлодипіну в аналогічних дозах.

Протипоказання.

Пов'язані з лізиноприлом:

- підвищена чутливість до лізиноприлу або до будь-якого іншого інгібітору АПФ;
- ангіоневротичний набряк, пов'язаний із застосуванням інгібітору 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 препарату Лірам з лікарськими засобами, які містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- одночасне застосування з сакубітрилом/валсартаном; не рекомендовано розпочинати прийом Ліраму 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 (у т. ч. кардіогенний);
- обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (стеноз аортального клапана тяжкого ступеня);
- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

Пов'язані з лікарським засобом Лірам:

- всі зазначені вище протипоказання, пов'язані із застосуванням окремих компонентів, також стосуються комбінованого препарату Лірам;

- підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин препарату Лірам (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 з 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 із підвищеним ризиком розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та порушень функції нирок (в тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з монотерапією (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Препарати, які можуть підвищувати ризик розвитку ангіоневротичного набряку

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з 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 в клітинах ссавців (mTOR) (наприклад, темсиролімус, сиролімус, еверолімус) або інгібіторами нейтральної ендопептидази (наприклад, рацекадотрил), 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 уже 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

Незважаючи на 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 з 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 необхідності 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 зменшитися.

Препарати літію

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

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), у тому числі 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 підвищувати ризик погіршення функції нирок, включаючи розвиток гострої ниркової недостатності, і збільшення вмісту калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Ці ефекти є оборотними. Слід дотримуватися обережності при застосуванні комбінованої терапії, особливо літнім пацієнтам. Пацієнти повинні отримувати адекватну кількість рідини, і рекомендується ретельно контролювати функцію нирок як на початку комбінованої терапії, так і в процесі лікування.

Золото

Нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, включаючи гіперемію, нудоту, запаморочення та артеріальну гіпотензію, які 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 з ризиком виникнення гіпоглікемії. Це явище найчастіше виникає протягом перших тижнів комбінованої терапії та у разі наявності у пацієнта 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 застосувати одночасно з ацетилсаліциловою кислотою (в кардіологічних дозах), тромболітиками, бета-адреноблокаторами та/або нітратами.

Алкоголь потенціює гіпотензивну дію лізиноприлу.

Естрогени. При одночасному призначенні можливе зменшення гіпотензивного ефекту лізиноприлу за рахунок затримки рідини в організмі.

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 станом пацієнтів.

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 дозу препаратів під час та після комбінованого лікування, особливо при прийомі 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, в результаті чого підвищується його гіпотензивний ефект.

Дантролен (інфузія)

У ході досліджень на тваринах після прийому 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 злоякісної гіпертермії, а також для лікування злоякісної 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 в ході 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 і амлодипіну у здорових добровольців або інших популяціях, за винятком пацієнтів, які перенесли трансплантацію нирки, у яких спостерігалося підвищення концентрацій циклоспорину в крові (в середньому на 0–40 %). У зв’язку з цим у таких пацієнтів слід контролювати концентрацію циклоспорину в крові в ході терапії амлодипіном і у разі необхідності зменшувати 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 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 Лірам.

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 або не супроводжується нирковою недостатністю, зареєстровано випадки виникнення симптоматичної гіпотензії. Подібні випадки найбільш вірогідні у пацієнтів з більш тяжким ступенем серцевої недостатності внаслідок прийому великих доз петльових діуретиків, гіпонатріємії або функціональної ниркової недостатності. У пацієнтів з 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 слід, поклавши пацієнта на спину, надати йому горизонтального положення з припіднятими нижніми кінцівками і поповнити втрату рідини (внутрішньовенне вливання фізіологічного розчину), якщо це необхідно. 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 слід 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 лізиноприлу 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, як правило, оборотну.

У деяких пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або зі стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки, які отримували інгібітори АПФ, можливе підвищення концентрації сечовини крові і креатиніну в сироватці крові, як правило, 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 з 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 лізиноприлом.

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

При гострому інфаркті міокарда лікування лізиноприлом 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 лізиноприлом (концентрація креатиніну в сироватці крові більше 265 мкмоль/л або у два рази перевищує відповідне значення до початку лікування) лікар повинен розглянути доцільність відміни лізиноприлу.

Протеїнурія

Відомо про рідкісні випадки протеїнурії у пацієнтів, особливо при зниженні функції нирок або після високих доз лізиноприлу. У разі клінічно значущої протеїнурії (понад 1 г/добу) лікарський засіб призначають лише після оцінки користі від лікування та потенційного ризику і за умови постійного моніторингу 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, включаючи лізиноприл. Ангіоневротичний набряк може виникнути в будь-який момент під час лікування. У

таких випадках слід негайно відмінити лізиноприл, призначити відповідне лікування, забезпечити медичне спостереження, щоб переконатися у зникненні всіх симптомів до виписки пацієнта. Навіть у разі 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 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 слід 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.

Інтестинальний ангіоневротичний набряк відзначався дуже рідко у пацієнтів, які отримували терапію інгібіторами АПФ. Ці пацієнти скаржилися на біль у животі (з або без нудоти та блювання); у деяких випадках не спостерігалося перед цим ангіневротичного набряку обличчя та рівень С-1 естерази був у нормі. Діагностика ангіоневротичного набряку повинна включати комп'ютерну томографію або УЗ-діагностику, або огляд хірурга, симптоми повинні зникнути після припинення застосування інгібіторів АПФ. Інтестинальний ангіоневротичний набряк повинен розглядатися при діагностиці у пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ та скаржаться на біль у животі.

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 інгібітору АПФ (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» та «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»). Пацієнтам, які уже приймають інгібітори АПФ, починати лікування рацекадотрилом, інгібіторами mTOR та вілдагліптином слід 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 з високою проникністю (наприклад AN 69) і 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, що загрожували життю. Виникнення подібних реакцій можна уникнути, якщо утримуватись 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 шляхом тимчасової відміни інгібіторів АПФ, але вони розвивалися знову після випадкового прийому препарату.

Печінкова недостатність

У рідкісних випадках прийом інгібіторів АПФ супроводжувався синдромом, який починався з холестатичної жовтяниці, прогресував до фульмінантного некрозу і (іноді) призводив до летального кінця. Механізм розвитку цього синдрому неясний. Пацієнтам, які отримують лізиноприл і у 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 і анемію у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок без інших обтяжливих чинників нейтропенія розвивається рідко. Нейтропенія і агранулоцитоз є оборотними і зникають після відміни інгібітору АПФ.

Лізиноприл слід призначати з особливою обережністю пацієнтам із системними захворюваннями сполучної тканини, при лікуванні імунодепресантами, алопуринолом або прокаїнамідом або при поєднанні цих обтяжливих факторів, особливо при наявності попереднього порушення функції нирок. У декого з 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)

Одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА II) або аліскірену підвищує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і порушення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). З цієї причини подвійна блокада РААС шляхом одночасного застосування інгібіторів АПФ, БРА II або аліскірену 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 інші інгібітори АПФ, у пацієнтів негроїдної раси лізиноприл може бути менш ефективним для зниження артеріального тиску, ніж у пацієнтів інших рас, що, ймовірно, зумовлено більш високою частотою станів із низьким рівнем реніну у пацієнтів негроїдної раси з артеріальною гіпертензією.

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 диференційній діагностиці кашлю.

Хірургічне втручання/анестезія

У пацієнтів, яким проводиться велике оперативне втручання або загальна анестезія 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. Як правило, цей ефект клінічно незначний у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Однак у пацієнтів з порушенням функції нирок, цукровим діабетом II типу та/або у пацієнтів, які приймають харчові добавки, що містять калій (в т. ч. 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 з цукровим діабетом, які приймають пероральні гіпоглікемічні препарати або отримують інсулін, протягом першого місяця лікування інгібітором АПФ слід 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 встановлені.

Серцева недостатність

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

Блокатори кальцієвих каналів, в тому числі 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 з 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 слід з обережністю. Пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю може бути потрібне повільне титрування дози і 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 Лірам

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 Лірам протипоказано застосовувати вагітним і жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Протипоказання»).

Досвід застосування лізиноприлу і 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 препаратом Лірам підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити, якщо необхідно − замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування лікарського засобу Лірам не слід починати під час вагітності. Якщо продовження

лікування препаратом Лірам визнано за необхідне, пацієнток, які планують вагітність, слід 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 і в разі необхідності 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 у дослідженнях на тваринах спостерігалася репродуктивна токсичність при застосуванні високих доз. Застосування у 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 Лірам 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 і 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, препарат Лірам 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.

Як правило, комбіновані препарати з фіксованими дозами не підходять для початкової терапії.

Препарат Лірам, таблетки 20 мг/10 мг, показаний тільки пацієнтам, для яких титровані оптимальні підтримуючі дози лізиноприлу і амлодипіну становлять 20 мг та 10 мг відповідно. У разі необхідності можна розглянути доцільність вибору препарату Лірам з іншими дозами окремих компонентів.

Ниркова недостатність

Для підбору оптимальної початкової дози і підтримуючої дози пацієнтам з нирковою недостатністю титрування доз слід проводити індивідуально, використовуючи окремі компоненти препарату – лізиноприл і амлодипін.

Під час терапії препаратом Лірам слід контролювати функцію нирок, вміст калію і натрію в сироватці крові. У разі погіршення функції нирок слід припинити прийом препарату Лірам і замінити його окремими компонентами, підібраними належним чином. Слід пам’ятати, що амлодипін не виводиться під час проведення діалізу.

Печінкова недостатність

Рекомендації щодо доз для пацієнтів з легкою або помірною печінковою недостатністю ще не розроблені, тому підбір доз таким пацієнтам слід здійснювати з обережністю і починати застосування з мінімальної можливої дози (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»). Для підбору оптимальної початкової і підтримуючої доз пацієнтам з

печінковою недостатністю титрування доз слід проводити індивідуально, застосовуючи лізиноприл і амлодипін як монопрепарати.

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

Пацієнти літнього віку (від 65 років)

Пацієнтам літнього віку препарат слід призначати з обережністю.

Відомо, що у клінічних дослідженнях змін профілю ефективності і безпеки амлодипіну або лізиноприлу залежно від віку пацієнта не спостерігалося. Щоб обрати оптимальну підтримуючу дозу для пацієнтів літнього віку, титрування доз слід проводити індивідуально, застосовуючи лізиноприл і амлодипін як монопрепарати.

Спосіб застосування.

Перорально. Оскільки їжа не впливає на всмоктування препарату, Лірам можна приймати незалежно від прийому їжі, тобто до, під час або після їди.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Лірам дітям (віком до 18 років) не встановлені.

Передозування.

Немає даних про передозування лікарським засобом Лірам людини.

Передозування лізиноприлу

Дані про передозування 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 покласти пацієнта на спину. Можна також розглянути доцільність інфузійного введення ангіотензину II та/або внутрішньовенного введення катехоламінів.

Якщо препарат був прийнятий недавно, необхідно вжити заходів для виведення лізиноприлу (наприклад викликати блювання, промити шлунок, ввести сорбенти і натрію сульфат). Лізиноприл можна видалити із системного кровотоку шляхом проведення гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). При розвитку брадикардії, стійкої до медикаментозної терапії, показано встановлення штучного водія ритму. Необхідний постійний контроль основних показників життєдіяльності, вмісту електролітів і концентрації креатиніну в сироватці крові.

Передозування амлодипіну

Дані про навмисне передозування 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 некардіогенний набряк легенів як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відстроченим початком (через 24-48 годин після прийому) і потребувати штучної вентиляції легень. Ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду можуть бути провокуючими факторами.

Лікування

При клінічно значущій артеріальній гіпотензії внаслідок передозування амлодипіну необхідно проводити активні заходи з підтримки серцево-судинної системи, включаючи частий контроль показників серцево-судинної і дихальної систем; поклавши пацієнта на спину, надати йому горизонтального положення з припіднятими нижніми кінцівками і контролювати об’єм циркулюючої крові і діурезу.

Може бути потрібне введення вазопресорів для відновлення судинного тонусу і артеріального тиску за умови відсутності протипоказань 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 у дослідженнях за участю здорових добровольців прийом 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 неефективний.

Передозування лікарським засобом Лірам 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 (надання пацієнту горизонтального положення, спостереження і у разі необхідності підтримка функцій серцево-судинної і дихальної систем, артеріального тиску, об’єму циркулюючої крові та електролітного балансу, а також концентрації креатиніну в сироватці крові). У разі вираженої артеріальної гіпотензії необхідно, поклавши пацієнта на спину, надати йому горизонтального положення з припіднятими нижніми кінцівками; якщо введення рідини не дало достатнього результату, може бути потрібна підтримуюча терапія у вигляді введення периферичних вазопресорів за умови відсутності протипоказань 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 із системного кровотоку шляхом проведення гемодіалізу. Застосування високопроточних поліакрилонітрилових мембран під час діалізу не рекомендується.

Побічні реакції.

Частоту виникнення побічних реакцій визначають таким чином: дуже часті (≥ 1/10); часті (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасті (від ≥ 1/1 000 до < 1/100); поодинокі (від ≥ 1/10 000 до < 1/1000); рідкісні (< 1/10000); частота невідома (не може бути оцінена 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

Система органів	Частота	Побічні реакції при застосуванні лізиноприлу	Побічні реакції при застосуванні амлодипіну
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	Тромбоцитопенія, лейкопенія
З боку імунної системи	Рідкісні	Аутоімунні порушення	Алергічні реакції
	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	Гіперглікемія
З боку психіки	Нечасті	Зміни настрою, порушення сну, галюцинації	Безсоння, зміни настрою (включаючи неспокій), депресія
	Поодинокі	Сплутаність свідомості	Сплутаність свідомості
	Частота невідома	Депресія	

З боку нервової системи	Часті	Запаморочення, головний біль	Сонливість, запаморочення, головний біль (особливо на початку лікування)
	Нечасті	Вертиго, парестезія, дисгевзія	Синкопе, тремор, дисгевзія, гіпестезія, парестезія
	Поодинокі	Розлади нюху	
	Рідкісні		Гіпертонус, периферична нейропатія
	Частота невідома	Синкопе	Екстрапірамідні порушення
З боку органів зору	Часті		Порушення зору (включаючи диплопію)
З боку органів слуху і рівноваги	Нечасті		Дзвін у вухах
З боку серця	Часті		Пальпітація
	Нечасті	Інфаркт міокарда, ймовірно, на тлі надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»), тахікардія, пальпітація	Аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію та фібриляцію передсердь)
	Рідкісні		Інфаркт міокарда
З боку судинної системи	Часті	Ортостатичні ефекти (в т. ч. ортостатична гіпотензія)	Гіперемія шкіри
	Нечасті	Гостре порушення мозкового кровообігу (інсульт), ймовірно, на тлі надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з групи високого ризику (див. розділ «Особливості застосування»), тахікардія, синдром Рейно	Артеріальна гіпотензія
	Рідкісні		Васкуліт
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Часті	Кашель	Диспное
	Нечасті	Риніт	Кашель, риніт
	Рідкісні	Бронхоспазм, алергічний альвеоліт /еозинофільна пневмонія, синусит	
З боку шлунково-кишкового тракту	Часті	Діарея, блювання	Біль у животі, нудота диспепсія, порушення дефекації (діарея і запор)
	Нечасті	Біль у животі, нудота, диспепсія	Блювання, сухість у роті
	Поодинокі	Сухість у роті	
	Рідкісні	Панкреатит, ангіоневротичний набряк кишечнику	Панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен
З боку гепатобіліарної системи	Рідкісні	Печінкова недостатність, гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), жовтяниця (див. розділ «Особливості застосування»)	Гепатит, жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів**

З боку шкіри та підшкірних тканин	Нечасті	Висипання, свербіж	Алопеція, пурпура, зміна забарвлення шкіри, гіпергідроз, свербіж, висипання, екзантема, кропив’янка
	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*	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	Часті	Порушення функції нирок	
	Нечасті		Розлад сечовипускання, ніктурія, збільшення частоти сечовипускання
	Поодинокі	Гостра ниркова недостатність, уремія	
	Рідкісні	Олігурія/анурія	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Нечасті	Імпотенція	Імпотенція, гінекомастія
	Поодинокі	Гінекомастія	
Загальні порушення і порушення у місці введення	Дуже часті		Набряки
	Часті	-	Втомлюваність, астенія
	Нечасті	Втомлюваність, астенія	Біль у грудях, біль, нездужання
Дослідження	Нечасті	Підвищення концентрації сечовини і креатиніну в сироватці крові, гіперкаліємія, підвищення активності печінкових ферментів	Збільшення маси тіла, зменшення маси тіла
	Поодинокі	Збільшення білірубіну в сироватці крові, гіпонатріємія	

* 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 із 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 з таким у дорослих.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації препарату відіграють важливу роль і дають змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Медичним працівникам рекомендується повідомляти про підозрювані побічні реакції через державну систему повідомлень про побічні реакції.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС. Препарат зберігати в недоступному для дітей місці!

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.