МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

АМЗААР

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-001481

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Амзаар

ГРУППИРОВОЧНОЕ НАЗВАНИЕ: амлодипин + лозартан

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит

Дозировка 5 мг + 50 мг

Действующие вещества: амлодипина камзилат 7,84 мг (в пересчете на амлодипин 5,00 мг) и лозартан калия 50,00 мг.

Вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол 0,10 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 17,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 265,10 мг, маннитол 40,00 мг, повидон-К30 5,00 мг, кросповидон 12,00 мг, магния стеарат 3,00 мг; оболочка (гипромеллоза-2910 8,00 мг, гипролоза 2,00 мг, титана диоксид 1,80 мг, тальк 0,20 мг).

Дозировка 5 мг + 100 мг

Действующие вещества: амлодипина камзилат 7,84 мг (в пересчете на амлодипин 5,00 мг) и лозартан калия 100,00 мг.

Вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол 0,10 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 17,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 407,10 мг, маннитол 40,00 мг, повидон-К30 5,00 мг, кросповидон 18,00 мг, магния стеарат 5,00 мг; оболочка (гипромеллоза-2910 12,00 мг, гипролоза 3,00 мг, титана диоксид 2,70 мг, тальк 0,30 мг, краситель железа оксид желтый 0,045 мг, краситель железа оксид красный 0,045 мг).

ОПИСАНИЕ

Дозировка 5 мг + 50 мг: белые или почти белые продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «АТ1» на одной стороне таблетки.

Дозировка 5 мг + 100 мг: розовые или светло-розовые продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «АТ2» на одной стороне таблетки.

101074

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Гипотензивное средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов + ангиотензина II рецепторов антагонист)

КОД АТХ: C09DB06

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Препарат Амзаар

Результаты двух исследований биоэквивалентности с участием здоровых добровольцев показали, что препарат Амзаар в дозах 5 мг+50 мг и 5 мг+100 мг биоэквивалентен комбинированному применению соответствующих доз амлодипина камзилата и лозартана калия в виде отдельных таблеток.

Амлодипин

Биоэквивалентность амлодипина безилата и амлодипина камзилата оценивалась в рандомизированном слепом перекрестном сравнительном исследовании с участием здоровых добровольцев. Полученные в исследовании результаты показали, что таблетки амлодипина камзилата по 5 мг биоэквивалентны таблеткам амлодипина безилата по 5 мг.

Механизм действия

Препарат Амзаар

В состав препарата Амзаар входят два действующих вещества с дополняющим друг друга механизмом действия для улучшения контроля артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ): лозартан калия, антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II), и амлодипин, блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК). Лозартан блокирует сосудосуживающее действие ангиотензина II и стимуляцию последним высвобождения альдостерона путем селективного ингибирования связывания ангиотензина II с рецепторами AT_1 во многих тканях. Амлодипин является вазодилататором периферических артерий, который действует непосредственно на гладкую мускулатуру сосудов, что приводит к снижению периферического сопротивления сосудов и снижению АД.

Лозартан

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также решающим патофизиологическим звеном при развитии АГ. Ангиотензин II связывается с AT_1-рецепторами, находящимися во многих тканях (в гладкомышечных тканях сосудов, в надпочечниках, почках и сердце), и выполняет несколько важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Кроме этого,

101074

ангиотензин II стимулирует разрастание гладкомышечных клеток. AT_2-рецепторы — второй тип рецепторов, с которыми связывается ангиотензин II, но его роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы неизвестна.

Лозартан — селективный антагонист AT_1-рецепторов ангиотензина II, высокоэффективный при приеме внутрь. Лозартан и его фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е-3174) как *in vitro,* так и *in vivo* блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II независимо от его источника или пути синтеза. В отличие от некоторых пептидных антагонистов ангиотензина II лозартан не обладает свойствами агониста.

Лозартан избирательно связывается с AT_1-рецепторами и не связывается и не блокирует рецепторы других гормонов и ионных каналов, играющих важную роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лозартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ, кининаза II), отвечающий за разрушение брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой AT_1-рецепторов, такие как усиление брадикинин-опосредованных эффектов или развитие отеков (лозартан 1,7%, плацебо 1,9%), не имеют отношения к действию лозартана.

Амлодипин

Амлодипин является дигидропиридиновым антагонистом кальция (антагонист ионов кальция или блокатор «медленных» каналов), который ингибирует трансмембранный вход ионов кальция в клетки гладких мышц сосудов и кардиомиоциты. Экспериментальные данные позволяют предположить, что амлодипин связывается как с дигидропиридиновыми, так и с недигидропиридиновыми участками связывания на рецепторах «медленных» кальциевых каналов. Процесс сокращения миокарда и гладких мышц сосудов зависит от трансмембранного входа в клетку внеклеточных ионов кальция через специфические ионные каналы. Амлодипин селективно ингибирует трансмембранный вход кальция, больше воздействуя на клетки гладких мышц сосудов, чем на кардиомиоциты.

In vitro можно обнаружить отрицательный инотропный эффект, однако в исследованиях на интактных животных с применением амлодипина в терапевтических дозах этот эффект не выявлен. Амлодипин не влияет на содержание кальция в сыворотке крови. В пределах физиологического интервала pH амлодипин является ионизированным соединением (pKa = 8,6), и его кинетическое взаимодействие с рецептором кальциевого канала характеризуется постепенной ассоциацией и диссоциацией с местом связывания рецептора, что приводит к постепенному развитию эффекта.

101074

Амлодипин является вазодилататором периферических артерий, действующим непосредственно на гладкую мускулатуру сосудов, что приводит к снижению периферического сопротивления сосудов и снижению АД.

Фармакодинамика

Препарат Амзаар

Показано, что препарат Амзаар эффективно снижает АД. Как лозартан, так и амлодипин снижают АД за счет уменьшения периферического сопротивления. Блокирование входа кальция в клетку и снижение сосудосуживающего эффекта, обусловленного воздействием ангиотензина II, являются взаимодополняющими механизмами.

Лозартан

Лозартан подавляет повышение систолического и диастолического АД при инфузии ангиотензина II. В момент достижения максимальной концентрации (C_{max}) лозартана в плазме крови после приема лозартана в дозе 100 мг вышеуказанный эффект ангиотензина II подавляется приблизительно на 85%, а через 24 ч после однократного и многократного приемов — на 26–39%.

В период приема лозартана устранение отрицательной обратной связи, заключающейся в подавлении ангиотензином II секреции ренина, ведет к увеличению активности ренина плазмы крови (АРП). Увеличение АРП приводит к увеличению концентрации ангиотензина II в плазме крови. При длительном (6-недельном) лечении пациентов с АГ лозартаном в дозе 100 мг/сут наблюдалось 2–3-кратное увеличение концентрации ангиотензина II в плазме крови в момент достижения C_{max} лозартана. У некоторых пациентов наблюдалось еще большее увеличение концентрации ангиотензина II, особенно при небольшой длительности лечения (2 недели). Несмотря на это, в процессе лечения антигипертензивный эффект и снижение концентрации альдостерона в плазме крови проявлялись через 2 и 6 недель терапии, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. После отмены лозартана АРП и концентрация ангиотензина II снижались в течение 3 суток до значений, наблюдавшихся до начала приема лозартана.

Поскольку лозартан является специфическим антагонистом AT_1-рецепторов ангиотензина II, он не ингибирует АПФ (кининазу II) — фермент, который инактивирует брадикинин. Исследование, в котором сравнивались эффекты лозартана в дозах 20 мг и 100 мг с эффектами ингибитора АПФ по влиянию на ангиотензин I, ангиотензин II и брадикинин, показало, что лозартан блокирует эффекты ангиотензина I и ангиотензина II, не оказывая влияния на эффекты брадикинина. Это обусловлено специфичным механизмом действия лозартана. Ингибитор АПФ блокировал ответные реакции на ангиотензин I и повышал выраженность эффектов, обусловленных действием

101074

брадикинина, не влияя на выраженность ответа на ангиотензин II, что демонстрирует фармакодинамическое различие между лозартаном и ингибиторами АПФ.

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови, а также антигипертензивный эффект лозартана возрастают с увеличением дозы препарата. Так как лозартан и его активный метаболит являются антагонистами рецепторов ангиотензина II, они оба вносят вклад в антигипертензивный эффект.

В исследовании с однократным приемом лозартана в дозе 100 мг, в которое включались здоровые добровольцы (мужчины), прием препарата внутрь в условиях высоко- и малосолевой диеты не влиял на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), эффективный почечный плазмоток и фильтрационную фракцию. Лозартан обладал натрийуретическим эффектом, который был более выражен при малосолевой диете и, по-видимому, не был связан с подавлением ранней реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах. Лозартан также вызывал преходящее увеличение выделения мочевой кислоты почками.

У пациентов с АГ, протеинурией (не менее 2 г/24 ч), без сахарного диабета и принимающих лозартан в течение 8 недель в дозе 50 мг с постепенным увеличением до 100 мг, наблюдалось достоверное снижение протеинурии (на 42%), фракционной экскреции альбумина и иммуноглобулинов (IgG). У данных пациентов лозартан стабилизировал СКФ и уменьшал фильтрационную фракцию.

У женщин в постменопаузальном периоде с АГ, принимавших лозартан в дозе 50 мг в течение 4 недель, не было выявлено влияния терапии на почечный и системный уровень простагландинов.

Лозартан не влияет на вегетативные рефлексы и не обладает длительным эффектом в отношении концентрации норадреналина в плазме крови.

У пациентов с АГ лозартан в дозах до 150 мг/сут не вызывал клинически значимых изменений концентрации триглицеридов натощак, общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности. В тех же дозах лозартан не оказывал влияния на концентрацию глюкозы в крови натощак.

В целом лозартан вызывал снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (как правило, менее 0,4 мг/дл), сохранявшееся при длительном лечении. В контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с АГ случаев отмены препарата в связи с увеличением концентрации креатинина или содержания калия в сыворотке крови не зарегистрировано.

В 12-недельном параллельном исследовании, в которое включали пациентов с левожелудочковой недостаточностью (II–IV функционального класса по классификации NYHA), большинство из которых принимали диуретики и/или сердечные гликозиды,

101074

сравнивали эффекты лозартана в дозах 2,5, 10, 25 и 50 мг/сут с плацебо. В дозах 25 и 50 мг/сут препарат проявлял положительные гемодинамические и нейрогормональные эффекты, которые сохранялись на протяжении всего исследования. Гемодинамические эффекты включали увеличение сердечного индекса и снижение давления заклинивания в легочных капиллярах, а также снижение общего периферического сосудистого сопротивления, среднего системного АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Частота возникновения артериальной гипотензии у данных пациентов зависела от дозы препарата. Нейрогормональные эффекты включали снижение концентрации альдостерона и норадреналина в крови.

Амлодипин

Гемодинамика

У пациентов с АГ после приема в терапевтических дозах амлодипин вызывает вазодилатацию, что приводит к снижению АД в положениях лежа и стоя. Данное снижение АД не сопровождается значимыми изменениями ЧСС или концентрации катехоламинов в плазме крови при длительном приеме. Несмотря на то, что в исследованиях по оценке показателей гемодинамики с участием пациентов со стабильной стенокардией напряжения при однократном внутривенном введении амлодипина наблюдалось снижение АД и повышение ЧСС, в рамках клинических исследований многократный прием внутрь амлодипина не приводил к клинически значимым изменениям ЧСС или АД у нормотензивных пациентов со стенокардией напряжения.

При длительном приеме внутрь 1 раз в сутки антигипертензивное действие сохраняется по меньшей мере 24 ч. Концентрация амлодипина в плазме крови коррелирует с антигипертензивным действием как у молодых, так и у пожилых пациентов. Величина снижения АД при приеме амлодипина также коррелирует с выраженностью повышения АД до начала лечения. Таким образом, у пациентов с АГ средней степени тяжести (диастолическое давление 105–114 мм рт. ст.) наблюдался примерно на 50% больший антигипертензивный эффект, чем у пациентов с АГ легкой степени тяжести (диастолическое давление 90–104 мм рт. ст.). У пациентов с нормальным АД не наблюдалось клинически значимого изменения АД (+1/–2 мм рт. ст.).

У пациентов с АГ и нормальной функцией почек прием амлодипина в терапевтических дозах приводил к снижению сопротивления сосудов почек, повышению СКФ и эффективного почечного плазмотока без изменения фильтрационной фракции или протеинурии.

Как и при применении других БМКК, гемодинамические параметры функции сердца в покое и при нагрузке (или кардиостимуляции) у пациентов с нормальной функцией

101074

желудочков, принимавших амлодипин, в целом показали небольшое увеличение сердечного индекса без существенного изменения скорости увеличения давления в полости левого желудочка в начале периода изгнания (dP/dt) или конечного диастолического давления или объема левого желудочка. В исследованиях по оценке гемодинамических показателей амлодипин не оказывал отрицательного инотропного действия при применении в терапевтических дозах у здоровых добровольцев, даже при одновременном применении с бета-адреноблокаторами. Однако схожие результаты наблюдались у здоровых добровольцев или у пациентов с сердечной недостаточностью в стадии компенсации при применении лекарственных средств, обладающих выраженным отрицательным инотропным действием.

Электрофизиологические эффекты

Амлодипин не влиял на функцию синоатриального узла или атриовентрикулярную проводимость у здоровых добровольцев. У пациентов с хронической стабильной стенокардией внутривенное введение 10 мг амлодипина не оказывало существенного влияния на A–H и H–V проводимость и время восстановления синусового узла после кардиостимуляции. Схожие результаты были получены у пациентов, одновременно принимавших амлодипин и бета-адреноблокаторы. В клинических исследованиях, в которых пациенты с АГ или стенокардией принимали амлодипин одновременно бета-адреноблокаторами, не наблюдалось нежелательного влияния на электрокардиографические параметры. В клинических исследованиях с участием пациентов только со стенокардией терапия амлодипином не влияла на электрокардиографические интервалы и не вызывала атриовентрикулярную блокаду в большей степени.

Фармакокинетика

Всасывание

Лозартан

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается и подвергается метаболизму при «первичном прохождении» через печень с образованием активного карбоксилированного метаболита и неактивных метаболитов. Системная биодоступность лозартана в таблетированной форме составляет около 33%. Средние максимальные концентрации лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 ч и через 3–4 ч соответственно. При приеме лозартана в процессе обычного приема пищи клинически значимого влияния на профиль концентрации лозартана в плазме крови выявлено не было.

101074

Амлодипин

После приема внутрь в терапевтических дозах C_{max} амлодипина в плазме крови достигается через 6–12 ч. Абсолютная биодоступность амлодипина составляет от 64% до 90% от принятой дозы. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение

Лозартан

Лозартан и его активный метаболит связываются с белками плазмы крови (в основном с альбумином) не менее чем на 99%. Объем распределения лозартана составляет 34 л. Исследования на крысах показали, что лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Амлодипин

В исследованиях показано, что у пациентов с АГ примерно 93% циркулирующего препарата связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм

Лозартан

Примерно 14% дозы лозартана при внутривенном введении или приеме внутрь превращается в его активный метаболит. После приема внутрь или внутривенного введения меченного радиоактивным углеродом лозартана (^{14}C лозартан) радиоактивность циркулирующей плазмы крови, прежде всего, обусловлена наличием в ней лозартана и его активного метаболита. Низкая эффективность превращения лозартана в его активный метаболит наблюдалась примерно у 1% пациентов, участвовавших в исследовании.

Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные метаболиты, в том числе два основных, образующихся в результате гидроксилирования боковой бутиловой цепи, и один второстепенный — N-2-тетразол-глюкуронид.

Амлодипин

Амлодипин интенсивно (около 90%) метаболизируется в неактивные метаболиты в печени. Почками выводится 10% от принятой дозы в виде неизмененного амлодипина и 60% в виде метаболитов.

Выведение

Лозартан

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 600 мл/мин и 50 мл/мин соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет примерно 74 мл/мин и 26 мл/мин соответственно. При приеме лозартана внутрь около 4% дозы выводится почками в неизмененном виде и около 6% дозы

101074

выводится почками в виде активного метаболита. Лозартан и его активный метаболит имеют линейную фармакокинетику при приеме внутрь лозартана в дозах до 200 мг.

После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечной фазой периода полувыведения около 2 и 6–9 ч соответственно. При режиме дозирования препарата 100 мг 1 раз в сутки не происходит значимого накопления в плазме крови ни лозартана, ни его активного метаболита.

Выведение лозартана и его метаболитов осуществляется почками и через кишечник с желчью. После приема внутрь ^{14}C лозартана у мужчин около 35% радиоактивности обнаруживается в моче и 58% в кале. После внутривенного введения ^{14}C лозартана у мужчин примерно 43% радиоактивности обнаруживается в моче и 50% в кале.

Амлодипин

Выведение амлодипина из плазмы крови происходит в две фазы, конечная фаза периода полувыведения составляет около 30–50 ч. Равновесная концентрация амлодипина в плазме достигается через 7–8 дней при ежедневном приеме.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Препарат Амзаар

Препарат Амзаар не изучался в каких-либо особых группах пациентов в связи с хорошей изученностью действующих веществ препарата, лозартана и амлодипина. Лозартан следует применять с осторожностью при нарушении функции почек и печени. Он противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. Не проводилось отдельных исследований с участием пациентов детского возраста и пожилых пациентов. Амлодипин следует применять с осторожностью при нарушении функции печени. Он противопоказан при нестабильном течении сердечно-сосудистых заболеваний, а также при беременности и в период грудного вскармливания.

Лозартан

Пожилые пациенты

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у пожилых пациентов мужского пола с АГ значимо не отличаются от данных показателей у молодых пациентов мужского пола с АГ.

Пол

Концентрации лозартана в плазме крови у женщин с АГ в 2 раза превышали соответствующие значения у мужчин с АГ. Концентрации активного метаболита у мужчин и женщин не различались. Это явное фармакокинетическое различие, тем не менее, не имеет клинического значения.

101074

Пациенты с нарушением функции печени

При приеме лозартана внутрь пациентами с легким и умеренным алкогольным циррозом печени концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови оказались соответственно в 5 и 1,7 раза выше, чем у молодых здоровых добровольцев мужского пола.

Пациенты с нарушением функции почек

Концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с клиренсом креатинина выше 10 мл/мин не отличались от таковых у пациентов с неизмененной функцией почек. Значение площади под кривой «концентрация–время» (AUC) лозартана у пациентов, находящихся на гемодиализе, было примерно в 2 раза больше по сравнению со значением AUC лозартана у пациентов с нормальной функцией почек. Концентрации активного метаболита в плазме крови не изменялись у пациентов с нарушением функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью процедуры гемодиализа.

Амлодипин

Пациенты с нарушением функции почек

Нарушения функции почек существенно не влияют на фармакокинетические параметры амлодипина, поэтому пациентам с почечной недостаточностью можно назначать обычную начальную дозу амлодипина.

Пожилые пациенты и пациенты с нарушением функции печени

У пожилых пациентов и пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижен, что приводит к увеличению AUC примерно на 40–60%. Таким пациентам может требоваться назначение более низкой начальной дозы амлодипина. Схожее увеличение AUC наблюдалось у пациентов с умеренной или тяжелой сердечной недостаточностью.

Дети и подростки

Фармакокинетические исследования с участием пациентов с АГ в возрасте от 6 до 17 лет, которые принимали амлодипин в дозе от 1,25 мг до 20 мг, показали, что скорректированные по массе тела клиренс и объем распределения амлодипина были сопоставимы с данными показателями у взрослых пациентов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

101074

- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).
- Одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2) (см. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ).
- Тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью).
- Шок (включая кардиогенный шок).
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, тяжелый аортальный стеноз).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Применение у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) или пациентов, находящихся на гемодиализе.
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм.рт.ст.).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; гиперкалиемия; состояние после трансплантации почки (отсутствует опыт применения); аортальный или митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; сердечная недостаточность с сопутствующими тяжелыми нарушениями функции почек; тяжелая сердечная недостаточность (III-IV функционального класса по классификации NYHA); сердечная недостаточность с угрожающими жизни аритмиями; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; первичный гиперальдостеронизм; ангионевротический отек в анамнезе; печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда, синдром слабости синусового узла, артериальная гипотензия, одновременное применение с ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4, нарушения водно-электролитного баланса, почечная недостаточность.

Пациентам со сниженным объемом циркулирующей крови (например, получающим лечение большими дозами диуретиков) — может возникать симптоматическая артериальная гипотензия.

101074

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Применение препарата Амзаар противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

Беременность

Лозартан

Лекарственные средства, воздействующие непосредственно на РААС, могут стать причиной серьезных повреждений и гибели развивающегося плода, поэтому при диагностировании беременности препарат Амзаар должен быть сразу отменен и, если необходимо, назначена альтернативная гипотензивная терапия.

Хотя нет опыта применения препарата Амзаар у беременных, доклинические исследования на животных показали, что прием лозартана приводит к развитию серьезных эмбриональных и неонатальных повреждений и гибели плода или потомства. Считается, что механизм данных явлений обусловлен воздействием на РААС.

Почечная перфузия у плода, зависящая от развития РААС, появляется во втором триместре, поэтому риск для плода возрастает, если препарат Амзаар применяется во втором или третьем триместре беременности.

Применение лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности снижает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденного. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких плода и деформациями скелета. Возможные нежелательные явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход.

Указанные выше нежелательные исходы обычно обусловлены применением лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности. Большинство эпидемиологических исследований по изучению развития аномалий плода после применения гипотензивных лекарственных средств в первом триместре беременности не выявили различий между лекарственными средствами, воздействующими на РААС, и другими гипотензивными средствами. При назначении гипотензивной терапии беременным важно оптимизировать возможные исходы для матери и плода.

В случае если невозможно подобрать альтернативную терапию взамен лекарственных средств, воздействующих на РААС, необходимо проинформировать пациентку о возможном риске терапии для плода. Необходимо проведение периодических ультразвуковых исследований с целью оценки интраамниотического пространства. При

101074

выявлении олигогидрамниона необходимо прекратить прием препарата Амзаар, если только он не является жизненно необходимым для матери. В зависимости от недели беременности необходимо проведение соответствующих тестов плода. Пациентки и врачи должны знать, что олигогидрамнион может не выявляться до появления необратимых повреждений плода. Необходимо тщательное наблюдение за новорожденными, чьи матери принимали препарат Амзаар во время беременности, с целью контроля артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Амлодипин

Не проводилось адекватных и контролируемых исследований применения амлодипина у беременных.

Период грудного вскармливания

Неизвестно выделяются ли лозартан и амлодипин с грудным молоком. Так как многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком, и существует риск развития потенциальных неблагоприятных эффектов у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата с учетом необходимости его применения для матери.

Фертильность

Лозартан

Нет клинических данных о влиянии лозартана на фертильность.

Амлодипин

Обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов наблюдались у некоторых пациентов, принимавших БМКК. Недостаточно клинических данных для оценки возможного влияния амлодипина на фертильность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Амзаар принимается внутрь вне зависимости от времени приема пищи. Рекомендуется запивать препарат достаточным количеством воды.

Препарат Амзаар можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами. Пациенты, которые не достигли адекватного контроля АД при применении лозартана или амлодипина в монотерапии, могут перейти на комбинированную терапию препаратом Амзаар.

Рекомендуемая доза препарата Амзаар — 1 таблетка 1 раз в сутки.

Максимальная рекомендуемая доза препарата Амзаар составляет 5 мг+100 мг 1 раз в сутки.

101074

Препарат Амзаар в дозе 5 мг+50 мг назначают пациентам, которые не достигли адекватного контроля АД при применении амлодипина в дозе 5 мг или лозартана в дозе 50 мг в монотерапии.

Препарат Амзаар в дозе 5 мг+100 мг назначают пациентам, которые не достигли адекватного контроля АД при применении лозартана в дозе 100 мг или препарата Амзаар в дозе 5 мг+50 мг.

Пациенты, принимающие комбинированную терапию амлодипином и лозартаном в виде отдельных лекарственных препаратов, могут перейти на прием комбинированного препарата Амзаар (фиксированная комбинация доз, содержащая те же дозы амлодипина и лозартана) для повышения приверженности к терапии.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (КК 20–50 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Пациентам с умеренным нарушением функции почек применение препарата не рекомендуется. Применение препарата Амзаар противопоказано у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе.

При терапевтической необходимости применения препарата Амзаар у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), пациентов с нарушением функции печени или пожилых пациентов должен быть предварительно проведен индивидуальный подбор доз действующих веществ (т.е. амлодипина и лозартана) до начала применения комбинированного препарата с фиксированными дозами действующих веществ.

Применение у пациентов со сниженным ОЦК

У пациентов со сниженным ОЦК (например, получающих лечение большими дозами диуретиков) рекомендованная начальная доза лозартана составляет 25 мг 1 раз в сутки (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ). Поскольку у препарата Амзаар отсутствует дозировка, содержащая лозартан 25 мг, данную дозу следует назначать в монотерапии лозартаном.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Применение препарата Амзаар не рекомендуется у пациентов с нарушением функции печени в анамнезе, которым требуется назначение лозартана в низких дозах (то есть 25 мг 1 раз в сутки).

Не изучены рекомендованные дозы амлодипина у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести. Противопоказано применение препарата Амзаар у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Применение у пожилых пациентов

У пожилых пациентов из-за сниженного клиренса терапию амлодипином обычно рекомендуется начинать с дозы 2,5 мг 1 раз в сутки. Поскольку у препарата Амзаар

101074

отсутствует дозировка, содержащая амлодипин 2,5 мг, данную дозу следует назначать в монотерапии амлодипином.

Применение у детей и подростков

Поскольку эффективность и безопасность применения препарата Амзаар у пациентов до 18 лет не изучены, применение препарата Амзаар у данной группы пациентов противопоказано.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Препарат Амзаар

Безопасность препарата Амзаар была оценена в клинических исследованиях в течение 8 недель с участием 646 пациентов с АГ, из них 325 пациентов принимали комбинированную терапию амлодипин + лозартан. В ходе клинических исследований наблюдались следующие нежелательные явления, которые оценивались исследователями как возможно, вероятно или определенно связанные с приемом препарата (частые ≥ 1% и < 10%; нечастые ≥ 0,1% и < 1%).

Со стороны нервной системы

Частые: головокружение, головная боль.

Нечастые: сонливость.

Общие расстройства

Нечастые: слабость, дискомфорт в области груди, боль в груди, чувство быстрого насыщения, периферические отеки.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечастые: дискомфорт в области живота, диспепсия, тошнота, рефлюкс-эзофагит.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Нечастые: кожный зуд (генерализованный), крапивница (генерализованная).

Со стороны сердца

Нечастые: ощущение сердцебиения.

Со стороны сосудов

Нечастые: «приливы» крови к коже лица, ортостатическая гипотензия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечастые: одышка.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечастые: вертиго.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечастые: поллакиурия.

101074

Следующие нежелательные явления наблюдались при применении действующих веществ, входящих в состав препарата Амзаар, в монотерапии.

Лозартан

Поскольку клинические исследования проводятся при различных условиях, частоту нежелательных реакций, наблюдаемую в клинических исследованиях одного препарата, невозможно напрямую сравнивать с частотой нежелательных реакций, наблюдаемой в клинических исследованиях другого препарата, и она не может отражать частоту, наблюдаемую в клинической практике.

В целом лозартан хорошо переносится пациентами с АГ. Нежелательные явления носят легкий и преходящий характер и не требуют отмены терапии. Суммарная частота нежелательных явлений при приеме лозартана сопоставима с данным показателем при приеме плацебо. В контролируемых клинических исследованиях частота отмены терапии по причине клинически выраженных нежелательных явлений составила 2,3% в группе пациентов, принимавших лозартан, и 3,7% в группе пациентов, принимавших плацебо. В контролируемых клинических исследованиях лозартана у пациентов с АГ единственной нежелательной реакцией, связанной с лечением и наблюдаемой чаще, чем при приеме плацебо, было головокружение, наблюдавшееся в группах лечения лозартаном с частотой 1% и более. Кроме этого, менее чем у 1% пациентов наблюдались дозозависимые ортостатические реакции. Редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$ случаев) сообщалось о возникновении кожной сыпи, но частота ее возникновения была меньше, чем при приеме плацебо.

В ходе двойных слепых контролируемых клинических исследований у $\geq 1\%$ пациентов с АГ наблюдались следующие нежелательные явления на фоне приема лозартана (n=2085) или плацебо (n=535) вне зависимости от их связи с лечением.

Общие расстройства: боль в области желудка 1,7% (плацебо 1,7%); слабость и повышенная утомляемость 3,8% (3,9%); боль в груди 1,1% (2,6%); периферические отеки 1,7% (1,9%).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ощущение сердцебиения 1,0% (плацебо 0,4%); тахикардия 1,0% (1,7%).

Со стороны пищеварительной системы: диарея 1,9% (плацебо 1,9%); диспепсия 1,1% (1,5%); тошнота 1,8% (2,8%).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: боль в спине 1,6% (плацебо 1,1%); мышечные спазмы 1,0% (1,1%).

Со стороны центральной нервной системы: головокружение 4,1% (плацебо 2,4%); головная боль 14,1% (17,2%); бессонница 1,1% (0,7%).

101074

Со стороны дыхательной системы: кашель 3,1% (плацебо 2,6%); отек слизистой носа 1,3% (1,1%); фарингит 1,5% (2,6%); синусит 1,0% (1,3%); инфекции верхних дыхательных путей 6,5% (5,6%).

Контролируемые клинические исследования показали, что лозартан в основном хорошо переносится пациентами с АГ и гипертрофией левого желудочка. Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с приемом лозартана, были системное и несистемное головокружение, астения/слабость.

В данном исследовании у пациентов без сахарного диабета в анамнезе частота новых случаев сахарного диабета была ниже при применении лозартана по сравнению с применением атенолола ($p < 0,001$). Поскольку в данном исследовании не было группы пациентов, принимавших плацебо, неизвестно является ли это положительным эффектом лозартана или нежелательным явлением атенолола.

Контролируемые клинические исследования показали, что лозартан в основном хорошо переносится пациентами с сахарным диабетом 2 типа и протеинурией. Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с приемом лозартана, были головокружение, астения/слабость, выраженное снижение АД и гиперкалиемия (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

Следующие нежелательные реакции наблюдались в клинической практике в пострегистрационном периоде.

Реакции гиперчувствительности: у пациентов, принимавших лозартан, редко наблюдали анафилактические реакции, ангионевротический отек с вовлечением гортани и глотки, вызывающие обструкцию дыхательных путей, и/или ангионевротический отек лица, губ, глотки и/или языка. У некоторых из этих пациентов в анамнезе были указания на перенесенный ангионевротический отек при приеме других лекарственных средств, включая ингибиторы АПФ. Редко сообщалось о возникновении васкулита, включая пурпуру Шенлейн–Геноха.

Со стороны пищеварительной системы: гепатит (редко), нарушение функции печени, рвота.

Общие расстройства: ощущение общего дискомфорта.

Со стороны системы крови: анемия, тромбоцитопения (редко).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, артралгия.

Со стороны центральной нервной системы: мигрень, дисгевзия.

Со стороны половых органов и молочной железы: эректильная дисфункция/импотенция.

Со стороны дыхательной системы: кашель.

101074

Со стороны кожных покровов: крапивница, кожный зуд, покраснение кожи, фотосенсибилизация.

Амлодипина безилат

Поскольку клинические исследования проводятся при различных условиях, частоту нежелательных реакций, наблюдаемую в клинических исследованиях одного препарата, невозможно напрямую сравнивать с частотой нежелательных реакций, наблюдаемой в клинических исследованиях другого препарата, и она не может отражать частоту, наблюдаемую в клинической практике.

Безопасность применения амлодипина безилата была оценена в клинических исследованиях с участием более чем 11000 пациентов. В целом лечение амлодипина безилатом в дозировке до 10 мг 1 раз в сутки переносилось хорошо. Большинство из наблюдавшихся во время терапии амлодипина безилатом нежелательных явлений были легкой или средней степени тяжести. В контролируемых клинических исследованиях, непосредственно сравнивающих терапию амлодипина безилатом в дозировке до 10 мг 1 раз в сутки с плацебо, отмена терапии амлодипина безилатом в связи с нежелательными явлениями потребовалась только у 1,5% пациентов, что достоверно не отличается от группы плацебо (около 1%). Наиболее частыми ($\geq 1\%$ и $< 10\%$) нежелательными явлениями являются головная боль и отек.

Наблюдалась следующая частота (%) дозозависимых нежелательных явлений:

Нежелательное явление	**2,5 мг**	**5,0 мг**	**10,0 мг**	**Плацебо**
Отек	1,8	3,0	10,8	0,6
Головокружение	1,1	3,4	3,4	1,5
Приливы	0,7	1,4	2,6	0,0
Ощущение сердцебиения	0,7	1,4	4,5	0,6

Другие нежелательные явления, которые наблюдались в плацебо-контролируемых клинических исследованиях более чем у 1,0% пациентов и не имели четкой связи с дозой:

Нежелательное явление	**Амлодипина безилат (%)**	**Плацебо (%)**
Головная боль	7,3	7,8
Повышенная утомляемость	4,5	2,8
Тошнота	2,9	1,9
Боль в животе	1,6	0,3
Сонливость	1,4	0,6

Некоторые нежелательные явления, по-видимому, связанные с приемом амлодипина безилата и его дозой, чаще наблюдались у женщин, чем у мужчин:

101074

Нежелательное явление	Амлодипина безилат		Плацебо	
	Мужчины (%)	Женщины (%)	Мужчины (%)	Женщины (%)
Отек	5,6	14,6	1,4	5,1
Приливы	1,5	4,5	0,3	0,9
Ощущение сердцебиения	1,4	3,3	0,9	0,9
Сонливость	1,3	1,6	0,8	0,3

Следующие нежелательные явления часто (≥ 0,1% и < 1%) наблюдались у пациентов в контролируемых клинических исследованиях или в условиях открытых исследований или в пострегистрационном периоде применения, когда причинно-следственная связь неизвестна (указаны с целью информирования о возможной причинно-следственной связи):

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия (включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий), брадикардия, боль в груди, выраженное снижение АД, ишемические нарушения периферических сосудов, обморок, тахикардия, постуральное головокружение, постуральная гипотензия, васкулит.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: гипестезия, периферическая нейропатия, парестезия, тремор, вертиго.

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, запор, диспепсия*, дисфагия, диарея, метеоризм, панкреатит, рвота, гиперплазия десен.

Общие расстройства: аллергическая реакция, астения*, боль в спине, «приливы» крови к коже лица, недомогание, боль, ригидность, повышение массы тела, снижение массы тела.

Со стороны опорно-двигательной аппарата: артралгия, артроз, мышечные судороги*, миалгия.

Нарушения психики: сексуальная дисфункция (у мужчин* и женщин), бессонница, повышенная возбудимость, депрессия, необычные сновидения, тревога, деперсонализация.

Со стороны дыхательной системы: одышка*, носовое кровотечение.

Со стороны кожных покровов: ангионевротический отек, многоформная эритема, кожный зуд*, кожная сыпь*, эритематозная сыпь, макулопапулезная сыпь.

Со стороны органов чувств: нарушение зрения, конъюнктивит, диплопия, боль в глазу, звон в ушах.

Со стороны мочевыделительной системы: учащенное мочеиспускание, нарушение мочеиспускания, никтурия.

Со стороны вегетативной нервной системы: сухость слизистой полости рта, повышенное потоотделение.

101074

Со стороны обмена веществ и питания: гипергликемия, жажда.

Со стороны органов кроветворения: лейкопения, пурпура, тромбоцитопения.

Данные нежелательные явления наблюдались менее чем у 1% в плацебо-контролируемых исследованиях, но их частота была от 1% до 2% во всех исследованиях с многократным применением амлодипина.

Следующие нежелательные явления наблюдались очень редко (< 0,1%): сердечная недостаточность, нарушения ритма, экстрасистолия, депигментация кожи, крапивница, сухость кожных покровов, алопеция, дерматит, мышечная слабость, мышечное подергивание, атаксия, повышение АД, мигрень, понижение температуры и влажность кожных покровов, апатия, ажитация, амнезия, гастрит, повышение аппетита, частый неоформленный стул, кашель, ринит, дизурия, полиурия, паросмия, нарушение вкуса, нарушение аккомодации и ксерофтальмия.

Другие нежелательные явления наблюдались спорадически, и невозможно установить причинно-следственную связь с приемом лекарственных средств или сопутствующими заболеваниями, такими как инфаркт миокарда и стенокардия.

Следующие нежелательные явления также наблюдались в пострегистрационном периоде наблюдения. Поскольку данные нежелательные реакции были получены добровольно от популяции неизвестного размера, не всегда возможно достоверно установить их частоту или установить причинно-следственную связь с приемом лекарственного средства. Нежелательное явление, которое наблюдалось редко в пострегистрационном периоде наблюдения без установленной причинно-следственной связи: гинекомастия. В пострегистрационном периоде наблюдения при приеме амлодипина безилата наблюдались желтуха и повышение активности «печеночных» ферментов (большей частью обусловленных холестазом или гепатитом), в некоторых случаях достаточно тяжелые и требующие госпитализации.

Амлодипина безилат безопасно применялся у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, компенсированной хронической сердечной недостаточностью, заболеванием коронарных артерий, заболеванием периферических артерий, сахарным диабетом и нарушением липидного профиля.

Лабораторные показатели

Препарат Амзаар

У некоторых пациентов через 8 недель одновременного приема амлодипина и лозартана наблюдалось урежение сердцебиения, но оно не было клинически значимым.

101074

У некоторых пациентов наблюдалось повышение креатинина в крови и повышение активности «печеночных» ферментов, однако специфический лабораторный контроль не требуется.

Лозартан

При проведении контролируемых клинических исследований у пациентов с АГ клинически значимые изменения основных лабораторных показателей редко были связаны с приемом лозартана. У 1,5% пациентов наблюдалась гиперкалиемия (калий сыворотки крови более 5,5 мэкв/л). В клиническом исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с протеинурией гиперкалиемия развилась у 9,9% пациентов, принимавших лозартан, и у 3,4% пациентов, принимавших плацебо (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ). Повышенная активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) наблюдалась в редких случаях и обычно возвращалась к норме после отмены терапии.

Амлодипин

Не наблюдалось каких-либо клинически значимых изменений стандартных лабораторных показателей, связанных с терапией амлодипином. Не наблюдалось клинически значимых изменений содержания калия в сыворотке крови, концентрации глюкозы в сыворотке крови, концентрации триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, мочевой кислоты, азота мочевины в крови или креатинина.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Препарат Амзаар

Данных о передозировке препаратом Амзаар нет. Описаны передозировки амлодипином и лозартаном.

Лозартан

Сведения о передозировке ограничены. Наиболее вероятное проявление передозировки — выраженное снижение АД и тахикардия; брадикардия может возникнуть вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции.

Лечение: симптоматическая терапия.

Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

Амлодипин

Симптомы: передозировка может приводить к избыточной периферической вазодилатации с выраженным снижением АД и возможным развитием рефлекторной тахикардии. Сообщалось о выраженном и длительном системном гипотензивном эффекте вплоть до шока с летальным исходом.

101074

Лечение: при необходимости показано промывание желудка. Прием активированного угля здоровыми добровольцами непосредственно или в течение 2 ч после приема внутрь 10 мг амлодипина приводил к снижению всасывания последнего. В случае значительной передозировки амлодипином необходимо активно следить за гемодинамическими и показателями дыхания. Необходимо частое измерение артериального давления. При возникновении артериальной гипотензии необходимо обеспечить поддержку гемодинамики, включая возвышенное положение конечностей и адекватное введение жидкостей. Если артериальная гипотензия остается резистентной к данным консервативным мерам, следует рассмотреть вопрос о введении сосудосуживающих лекарственных средств (например, фенилэфрина) с учетом ОЦК и диуреза. Для устранения блокады кальциевых каналов эффективно внутривенное введение кальция глюконата. Поскольку амлодипин хорошо связывается с белками плазмы крови, проведение процедуры гемодиализа неэффективно.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Препарат Амзаар

Не проводилось исследований лекарственных взаимодействий препарата Амзаар с другими лекарственными средствами. Исследования лекарственных взаимодействий действующих веществ, входящих в состав препарата Амзаар, описаны ниже.

Лозартан

В клинических исследованиях по изучению фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств не было выявлено клинически значимых взаимодействий лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, и фенобарбиталом. Рифампицин, являясь индуктором метаболизма лекарственных средств, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в крови. В клинических исследованиях было изучено применение двух ингибиторов изофермента Р450 3А4: кетоконазола и эритромицина. Кетоконазол не влиял на метаболизм лозартана до активного метаболита после внутривенного введения лозартана. Эритромицин не оказывал клинически значимого эффекта при приеме лозартана внутрь. Флуконазол, ингибитор изофермента Р450 2С9, снижал концентрацию активного метаболита лозартана, однако фармакодинамическая значимость одновременного применения лозартана и ингибиторов изофермента Р450 2С9 не изучена. Показано, что у пациентов, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента Р450 2С9. Эти данные дают возможность

101074

предполагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется изоферментом Р450 2С9, а не изоферментом Р450 3А4.

Одновременное применение лозартана, как и других лекарственных средств, блокирующих ангиотензин II или его эффекты, с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, триамтереном, амилоридом), калийсодержащими добавками или солями калия может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Как и при применении других лекарственных средств, влияющих на выведение лития, лозартан может снижать выведение лития, поэтому при одновременном применении препаратов лития и АРА II необходимо тщательно мониторировать концентрацию лития в сыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств. Вследствие этого антигипертензивный эффект АРА II или ингибиторов АПФ может быть ослаблен при одновременном применении с НПВП, в том числе с селективными ингибиторами ЦОГ-2.

У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2, одновременное применение АРА II или ингибиторов АПФ может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности. Данные эффекты обычно обратимы, поэтому одновременное применение данных лекарственных средств должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек.

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Амзаар и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Препарат Амзаар не должен применяться одновременно с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2).

Амлодипин

Данные исследований in vitro

101074

Данные исследований *in vitro* показали, что амлодипин не влияет на связывание дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина с белками плазмы крови.

Циметидин

Одновременное применение амлодипина и циметидина не влияет на фармакокинетику амлодипина.

Грейпфрутовый сок

Одновременный прием 240 мл грейпфрутового сока с однократным приемом внутрь амлодипина в дозе 10 мг у здоровых добровольцев не оказывал существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Антациды, содержащие магния или алюминия гидроксид

Одновременный прием антацида, содержащего магния или алюминия гидроксид, с однократной дозой амлодипина не оказывал существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Силденафил

Однократный прием силденафила в дозе 100 мг у пациентов с АГ не оказывал влияния на фармакокинетику амлодипина. При приеме амлодипина одновременно с силденафилом каждый из препаратов независимо оказывал свое антигипертензивное действие.

Аторвастатин

Одновременный многократный прием амлодипина в дозе 10 мг с аторвастатином в дозе 80 мг не приводил к существенным изменениям равновесных фармакокинетических параметров аторвастатина.

Симвастатин

Одновременный многократный прием амлодипина в дозе 10 мг с симвастатином в дозе 80 мг приводил к увеличению на 77% экспозиции симвастатина по сравнению с применением симвастатина в монотерапии. Доза симвастатина при одновременном применении с амлодипином не должна превышать 20 мг 1 раз в сутки.

Такролимус

При одновременном применении с амлодипином существует риск увеличения концентрации такролимуса в плазме крови. Для того, чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении с амлодипином, следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови пациентов и корректировать дозу такролимуса при необходимости.

Циклоспорин

В проспективном исследовании у пациентов после трансплантации почки на фоне применения амлодипина наблюдалось увеличение минимальной концентрации

101074

циклоспорина в плазме крови в среднем на 40%. Одновременное применение амлодипина с циклоспорином может увеличивать концентрацию циклоспорина. Следует контролировать минимальную концентрацию циклоспорина при одновременном применении с препаратом Амзаар, поскольку он содержит амлодипин.

Дантролен

При внутривенном введении дантролена на фоне терапии амлодипином возможны коллапс, аритмия, снижение силы сердечных сокращений и гиперкалиемия.

Дигоксин

Одновременный прием амлодипина и дигоксина не приводил к изменению концентрации дигоксина в крови или почечного клиренса дигоксина у здоровых добровольцев.

Этанол (спирт)

Однократный и многократный прием амлодипина в дозе 10 мг не оказывал существенного влияния на фармакокинетику этанола.

Варфарин

Одновременный прием амлодипина и варфарина не влияет на увеличение протромбинового времени в ответ на применение варфарина.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

У пожилых пациентов с АГ одновременное применение дилтиазема в суточной дозе 180 мг и амлодипина в дозе 5 мг приводило к увеличению AUC амлодипина в 1,6 раза. У здоровых добровольцев одновременное применение эритромицина и амлодипина существенно не влияет на AUC амлодипина, но у пожилых пациентов изменение экспозиции амлодипина может быть более ярко выражено. Тем не менее, сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут в большей степени повышать концентрацию амлодипина в плазме крови. При одновременном применении амлодипина и ингибиторов изофермента CYP3A4 следует регулярно контролировать симптомы артериальной гипотензии и отеки.

Кларитромицин (ингибитор изофермента CYP3A4)

У пациентов, принимающих одновременно кларитромицин и амлодипин, повышен риск снижения артериального давления. Пациентам, принимающим такую комбинированную терапию, рекомендуется находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Индукторы изофермента CYP3A4

Нет данных о существенном влиянии индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина и зверобоя продырявленного) на фармакокинетические параметры амлодипина. Следует контролировать адекватность клинического ответа у пациентов при одновременном применении амлодипина и индукторов изофермента CYP3A4.

101074

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Амзаар

Артериальная гипотензия

У пациентов со сниженным ОЦК (например, получающих лечение большими дозами диуретиков) или с выраженным аортальным стенозом может наблюдаться симптоматическая артериальная гипотензия. Коррекцию таких состояний необходимо проводить до назначения препарата Амзаар или начинать лечение с более низкой дозы препарата Амзаар (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ). Острая артериальная гипотензия маловероятна в связи с постепенным началом действия препарата.

Нарушение функции печени

На основании фармакокинетических данных, которые показали существенное повышение концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени, пациентам с нарушением функции печени в анамнезе следует назначать более низкие дозы лозартана (см. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, Фармакокинетика; СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ).

Поскольку амлодипин в основном метаболизируется в печени и период полувыведения у пациентов с нарушением функции печени составляет 56 ч, при назначении амлодипина пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью титрование дозы следует проводить постепенно.

Лозартан

Реакции гиперчувствительности

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, глотки/гортани и/или языка) необходим контроль применения препарата (см. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ).

Эмбриотоксичность

Применение лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности снижает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденного. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких плода и деформациями скелета. Возможные нежелательные явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход. При диагностировании беременности препарат Амзаар должен быть сразу отменен (см. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ).

101074

Нарушение водно-электролитного баланса

Нарушение водно-электролитного баланса является характерным для пациентов с нарушением функции почек с или без сахарного диабета, поэтому необходимо тщательное наблюдение за данными пациентами. В клинических исследованиях с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа с протеинурией количество случаев развития гиперкалиемии было больше в группе, принимавшей лозартан, чем в группе, принимавшей плацебо. Несколько пациентов прекратили терапию в связи с возникшей гиперкалиемией (см. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ, Лабораторные показатели).

Во время приема лозартана пациенты не должны принимать препараты калия или содержащие калий заменители пищевой соли без предварительного согласования с врачом.

Аортальный или митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II должны назначаться с осторожностью пациентам с аортальным или митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II должны назначаться с осторожностью пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, поскольку чрезмерное снижение АД у пациентов данной группы может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Как и при применении других лекарственных средств, оказывающих действие на РААС, у пациентов с ХСН и с или без нарушения функции почек, существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии или острой почечной недостаточности.

Так как отсутствует достаточный опыт применения лозартана у пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующими тяжелыми нарушениями функции почек, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функционального класса по классификации NYHA), а также у пациентов с сердечной недостаточностью и симптоматическими угрожающими жизни аритмиями, лозартан следует назначать с осторожностью пациентам данных групп.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA неишемического генеза отмечалось повышение частоты развития отека легких на фоне применения амлодипина, несмотря на отсутствие признаков ухудшения сердечной недостаточности.

101074

Первичный гиперальдостеронизм

Так как у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не наблюдается положительный ответ на терапию гипотензивными средствами, которые действуют путем ингибирования РААС, применение лозартана не рекомендуется у пациентов данной группы.

Нарушение функции печени

Данные фармакокинетических исследований указывают на то, что концентрация лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени значительно увеличивается, поэтому пациентам с заболеванием печени в анамнезе следует назначать лозартан в более низкой дозе. Отсутствует опыт применения лозартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому препарат не должен применяться у пациентов данной группы (см. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, Фармакокинетика; ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ; СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ).

Нарушение функции почек

Вследствие ингибирования РААС у некоторых предрасположенных пациентов наблюдались изменения функции почек, включая развитие почечной недостаточности. Данные изменения могут проходить после прекращения лечения.

Некоторые лекарственные средства, оказывающие воздействие на РААС, могут увеличивать концентрацию мочевины в крови и сывороточного креатинина у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки. Сообщалось о возникновении подобных эффектов при приеме лозартана. Подобные нарушения функции почек могут быть обратимы после отмены терапии. Лозартан должен применяться с осторожностью у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки.

Гипертонический криз

Эффективность и безопасность применения препарата Амзаар при гипертоническом кризе не установлены.

Амлодипин

Необходимы поддержание гигиены зубов и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда

После начала терапии или повышения дозы амлодипина может развиться нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда, особенно у пациентов с тяжелой гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

101074

Особые группы пациентов

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения препарата Амзаар у детей и подростков до 18 лет не установлены.

Если у новорожденных, чьи матери принимали препарат Амзаар во время беременности, наблюдается развитие олигурии или артериальной гипотензии, необходимо проведение симптоматической терапии, направленной на поддержание АД и почечной перфузии. Может потребоваться переливание крови или проведение диализа для предотвращения развития артериальной гипотензии и/или поддержания функции почек.

Пациенты пожилого возраста

Клинические исследования не выявили каких-либо особенностей в отношении безопасности и эффективности лозартана у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

У пожилых пациентов из-за сниженного клиренса, приводящего к увеличению AUC амлодипина приблизительно на 40–60%, терапию амлодипином обычно рекомендуется начинать с дозы 2,5 мг 1 раз в сутки. Поскольку у препарата Амзаар отсутствует дозировка, содержащая амлодипин 2,5 мг, данную дозу следует назначать в монотерапии амлодипином.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, однако некоторые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся при применении препарата Амзаар, могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ).

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 5 мг+50 мг или 5 мг+100 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой или по 300 таблеток во флакон из ПЭВП, герметично укупоренный завинчивающейся крышкой из ПП, содержащей силикагель под мембраной из ПЭ и снабженной кольцом контроля первого вскрытия.

По 1 или 3 блистера или по 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

101074

СРОК ГОДНОСТИ

2 года (в блистерах), 3 года (во флаконах).

Не использовать по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено/Выпускающий контроль качества

Ханми Фарм. Ко., Лтд., Республика Корея

Hanmi Pharm. Co., Ltd., Korea

214, Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do, Korea

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ

ООО «МСД Фармасьютикалс»

ул. Павловская, д. 7, стр. 1

г. Москва, Россия, 115093

тел.: (495) 916-71-00

факс: (495) 916-70-94

Специалист отдела
по работе с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» А.В. Иванова

МЗ РФ
ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0000000007

101074