МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 005148 - 291018
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амлотоп® Плюс

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Амлотоп® Плюс

Международное непатентованное или группировочное наименование: амлодипин + лозартан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Состав на одну таблетку:

действующие вещества:	*5 мг + 50 мг*	*5 мг + 100 мг*	*10 мг + 100 мг*
амлодипина бесилат в пересчете на амлодипин	6,934 мг 5,000 мг	6,934 мг 5,000 мг	13,868 мг 10,000 мг
лозартан калия	50,000 мг	100,000 мг	100,000 мг

вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный, кросповидон, просолв [целлюлоза микрокристаллическая 98 %, кремния диоксид коллоидный 2 %], целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; *оболочка:* гипромеллоза-2910, титана диоксид, лактозы моногидрат, макрогол, триацетин.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (блокатор “медленных” кальциевых каналов + ангиотензина II рецепторов антагонист).

Код АТХ: C09DB06.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Амлотоп® Плюс является комбинацией двух активных компонентов с дополняющим друг друга антигипертензивным действием: амлодипина (блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК)) и лозартана (антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II)). Активные компоненты препарата обладают разным механизмом антигипертензивного действия: амлодипин вызывает расширение сосудов, снижая общее

периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), лозартан, воздействует на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) (ингибирует эффекты ангиотензина II), что приводит к более выраженному снижению артериального давления (АД) по сравнению с таковым на фоне монотерапии каждым препаратом.

Амлодипин

Амлодипин – производное дигидропиридина, блокирует «медленные» кальциевые каналы и снижает трансмембранный ток ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Антигипертензивное действие амлодипина связано с прямым расслабляющим эффектом на гладкие мышцы артериальных сосудов. В доклинических исследованиях амлодипин оказывал более выраженное действие на гладкомышечные клетки сосудов по сравнению с кардиомиоцитами. Амлодипин не оказывает негативного влияния ни на атриовентрикулярную проводимость, ни на сократимость миокарда. Уменьшает сопротивляемость сосудов почек и увеличивает почечный кровоток.

Исследования амлодипина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-IV функционального класса по классификации NYHA (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) показали, что амлодипин не оказывает негативного влияния на толерантность к физической нагрузке, фракцию выброса или концентрации липидов и глюкозы в плазме крови. После однократного приема амлодипина внутрь действие начинается через 2-4 часа и сохраняется в течение 24 часов. Максимальный антигипертензивный эффект достигается не ранее, чем через 4 недели после начала терапии. Амлодипин снижает АД у пациентов, находящихся в положении «лежа» и «сидя», а также при физической нагрузке. Благодаря постепенному развитию фармакодинамического эффекта амлодипин не вызывает резкого снижения АД или рефлекторной тахикардии. Амлодипин уменьшает выраженность гипертрофии левого желудочка. Гемодинамические эффекты сохраняются неизменными при долгосрочном применении амлодипина.

Лозартан

Лозартан – синтетический АРА II (тип AT_1) для приёма внутрь. Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, основным активным гормоном РААС и важным определяющим патофизиологическим звеном при развитии артериальной гипертензии (АГ). Ангиотензин II связывается с AT_1-рецепторами, имеющимися во многих тканях (гладкомышечная ткань сосудов, надпочечники, почки и сердце), и выполняет важные биологические функции, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов.

Лозартан селективно блокирует AT_1-рецепторы. Лозартан и его фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е-3174) как в условиях *in vitro*, так и в условиях *in vivo* блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II независимо от источника или пути его синтеза.

Лозартан не обладает свойствами агониста и не блокирует рецепторы других гормонов или ионных каналов, участвующих в регуляции сердечно-сосудистой деятельности. Лозартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), разрушающий брадикинин. Соответственно не вызывает увеличения частоты нежелательных эффектов, опосредованных брадикинином.

Подавление регуляции секреции ренина под действием ангиотензина II по механизму «отрицательной» обратной связи при лечении лозартаном вызывает увеличение активности ренина плазмы (АРП) крови, которое приводит к повышению концентрации ангиотензина II в плазме крови. Однако антигипертензивный эффект и снижение концентрации альдостерона в плазме крови сохраняются, указывая на эффективную блокаду AT_1-рецепторов. После прекращения приема лозартана АРП крови и концентрация ангиотензина II в плазме крови снижаются в течение 3-х суток до исходных значений.

Фармакокинетика

Амлодипин

Всасывание

После приёма внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо всасывается. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 6-12 часов. Абсолютная биодоступность составляет от 64 % до 80 %. Приём пищи не влияет на всасывание амлодипина.

Распределение

Объём распределения (V_d) составляет около 21 л/кг. Равновесные концентрации в плазме крови достигаются через 7-8 дней после начала приёма препарата. Связывание с белками плазмы крови – 98 %.

Метаболизм

Амлодипин подвергается медленному, но активному метаболизму в печени при отсутствии значимого эффекта «первичного прохождения». Метаболиты не обладают существенной фармакологической активностью.

Выведение

Конечный период полувыведения (T½) из плазмы крови составляет 30-40 часов. Плазменный клиренс составляет 7 мл/мин/кг. Примерно 60 % метаболитов и 10 %

амлодипина в неизменённом виде выводится почками, 20-25 % – через кишечник.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты пожилого возраста и пациенты с нарушением функции печени

У пожилых пациентов и пациентов с печёночной недостаточностью клиренс амлодипина снижен, что приводит к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) примерно на 40-60 %. Таким пациентам может требоваться назначение более низкой начальной дозы амлодипина. Схожее увеличение AUC наблюдалось у пациентов с умеренной или тяжёлой сердечной недостаточностью период полувыведения может удлиняться до 60-65 часов.

Лозартан

Всасывание

После приёма внутрь лозартан хорошо всасывается. Системная биодоступность лозартана при приёме внутрь составляет примерно 33 %. C_{max} лозартана и его активного метаболита в плазме крови достигаются соответственно через 1 час и через 3-4 часа.

Распределение

Лозартан и его активный метаболит на 99 % связываются с белками плазмы крови (в основном с альбумином). V_d лозартана составляет 34 л.

Метаболизм

Лозартан подвергается метаболизму при «первичном прохождении» через печень с образованием активного карбоксилированного метаболита (Е-3174) и других неактивных метаболитов.

Примерно 14 % дозы лозартана, введённой внутривенно или принятой внутрь, превращается в его активный метаболит. После приёма внутрь или внутривенного введения меченого радиоактивным углеродом лозартана калия (^{14}C лозартан) большая часть радиоактивной метки в кровотоке соответствовала лозартану и его активному метаболиту. Минимальный уровень биотрансформации лозартана в его активный метаболит наблюдался примерно у 1 % пациентов, участвовавших в клинических исследованиях.

Выведение

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет 600 мл/мин и 50 мл/мин соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита –

74 мл/мин и 26 мл/мин соответственно. При приёме лозартана внутрь около 4 % дозы выводится почками в неизменённом виде и 6 % дозы выводится почками в виде активного метаболита. Фармакокинетика лозартана и его активного метаболита линейна при приёме внутрь в дозах до 200 мг.

При приёме внутрь концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови снижаются полиэкспоненциально с конечным T½ около 2 часов и 6-9 часов соответственно. В дозе 100 мг, принимаемой 1 раз в сутки, ни лозартан, ни его активный метаболит не кумулируют в плазме крови. Лозартан и его метаболиты выводятся почками и через кишечник с желчью. После приёма внутрь ^{14}C лозартана у человека около 35 % радиоактивности обнаруживается в моче и 58 % в кале. После внутривенного введения ^{14}C лозартана у человека примерно 43 % радиоактивности обнаруживается в моче и 50 % в кале.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у пациентов пожилого возраста с АГ существенно не отличаются от данных показателей у молодых пациентов 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 отличались.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с лёгким и среднетяжёлым алкогольным циррозом печени при приёме лозартана внутрь концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови увеличивались соответственно в 5 и 1,7 раз по сравнению с аналогичными показателями у молодых здоровых добровольцев мужского пола.

Пациенты с нарушением функции почек

Концентрация лозартана в плазме крови не изменяется у пациентов с клиренсом креатинина (КК) более 10 мл/мин. AUC лозартана у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно в 2 раза выше по сравнению с AUC лозартана у пациентов с нормальной функцией почек. Концентрации активного метаболита в плазме крови не изменялись у пациентов с нарушением функции почек или у пациентов, находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия амлодипином и лозартаном).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующим веществам и/или вспомогательным компонентам препарата;
- тяжёлая печёночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- тяжёлые нарушения функции почек (КК менее 20 мл/мин), применение у пациентов, находящихся на гемодиализе;
- тяжёлая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм.рт.ст.);
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, гемодинамически выраженный аортальный стеноз);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- шок (включая кардиогенный шок);
- одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2);
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав оболочки препарата входит *лактозы моногидрат*).

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, состояние после трансплантации почки (отсутствует опыт применения), ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность с угрожающими жизни аритмиями, цереброваскулярные заболевания, первичный гиперальдостеронизм, ангионевротический отёк в анамнезе, нестабильная стенокардия, применение у пациентов с низким объёмом циркулирующей крови (ОЦК) (например, при применении высоких доз диуретиков, выраженной диарее, рвоте и других состояниях, приводящих к гиповолемии), у пациентов, находящихся на диете с ограничением поваренной соли, гиперкалиемия, артериальная гипотензия, печёночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), синдром слабости синусового узла (выраженная брадикардия, тахикардия), ХСН неишемической этиологии (II-IV функционального класса по классификации NYHA),

аортальный и/или митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), острый инфаркт миокарда (и в течение 1 месяца после инфаркта), применение у пациентов пожилого возраста.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Амлотоп® Плюс при беременности противопоказано, **при наступлении беременности следует немедленно прекратить приём препарата**.

Лекарственные средства (ЛС), воздействующие на РААС, могут вызывать повреждения и гибель плода и новорождённого при применении у беременных. Описаны единичные случаи применения ингибиторов АПФ при беременности.

Применение во II и III триместрах беременности ЛС, непосредственно воздействующих на РААС, связано с такими повреждениями плода и осложнениями у новорождённых, как артериальная гипотензия, неонатальная гипоплазия костей черепа, анурия, обратимая и необратимая почечная недостаточность. Также отмечались случаи олигогидрамниона, предположительно развившегося в результате сниженной функции почек у плода. В этих случаях олигогидрамнион был ассоциирован с контрактурами конечностей, черепно-лицевыми деформациями и гипоплазией лёгких плода. Кроме того, отмечались случаи преждевременных родов, задержки внутриутробного развития и незаращения артериального протока, однако связи с применением АРА II в этих случаях обнаружено не было. Перечисленные побочные эффекты, по-видимому, не являются следствием применения АРА II в I триместре беременности. Беременные, принимавшие препараты АРА II в I триместре беременности, должны быть обязательно проинформированы о последствиях приема АРА II во II и III триместрах беременности.

В зависимости от срока беременности для оценки функционального состояния плода может применяться стрессовый тест, нестрессовый тест или определение биофизического профиля плода. Пациенты и врач должны знать, что олигогидрамнион развивается при необратимом повреждении плода. Новорождённые, матери которых принимали во время беременности АРА II, должны находиться под врачебным наблюдением, учитывая риск развития артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. При развитии олигурии, в первую очередь, необходима коррекция АД и почечной перфузии. Обменная гемотрансфузия или гемодиализ необходимы для коррекции артериальной гипотензии и/или для замещения функции почек.

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина при беременности не установлена. В

доклинических исследованиях у животных наблюдались признаки репродуктивной токсичности при применении высоких доз амлодипина. Применение амлодипина во время беременности возможно при отсутствии безопасной гипотензивной альтернативной терапии и если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Лозартан

Применение во II и III триместрах беременности ЛС, действующих на РААС, может вызывать серьёзные повреждения или даже гибель плода, поэтому при планировании беременности или при её наступлении следует прекратить приём лозартана и при необходимости перевести пациентку на альтернативную гипотензивную терапию с учётом профиля безопасности. Почечная перфузия у плода, зависящая от РААС, развивается со II триместра беременности, поэтому риск для плода возрастает при приёме лозартана во II и III триместрах беременности.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, происходит ли выделение амлодипина и/или лозартана в грудное молоко, в доклинических исследованиях у животных отмечались значительные концентрации амлодипина и/или активного метаболита лозартана в грудном молоке.

Применение препарата Амлотоп® Плюс противопоказано в период грудного вскармливания.

Фертильность

Амлодипин

У некоторых пациентов при применении блокаторов кальциевых каналов отмечались обратимые биохимические изменения головки сперматозоида. Клинических данных о потенциальном влиянии амлодипина на фертильность недостаточно. Сообщалось, что в исследовании на крысах выявлено побочное действие на фертильность самцов крыс.

Лозартан

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* мутагенные свойства лозартана не обнаружены. Фертильность и репродуктивная функция самцов крыс, получавших внутрь дозы до 150 мг/кг/сут, не изменялись. При введении самкам крыс доз 100 мг/кг/сут и более наблюдалось уменьшение числа жёлтых тел, имплантатов и зародышей.

Способ применения и дозы

Внутрь, один раз в сутки, запивая небольшим количеством воды, независимо от времени приёма пищи. Рекомендуется принимать препарат в одно и то же время (например, утром).

Рекомендуемая доза препарата Амлотоп® Плюс – 1 таблетка в сутки.

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

Препарат Амлотоп® Плюс в дозе 10 мг + 100 мг назначают пациентам, которые не достигли адекватного контроля АД при применении амлодипина в дозе 10 мг или лозартана в дозе 100 мг в монотерапии или препарата Амлотоп® Плюс в дозе 5 мг + 100 мг.

Доза подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата. Если потребуется изменение дозы одного из действующих веществ в составе фиксированного комбинированного препарата (например, в связи с вновь диагностированным заболеванием, изменением состояния пациента или лекарственным взаимодействием), необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Максимальная суточная доза составляет 10 мг + 100 мг.

Пациенты, одновременно принимающие лозартан и амлодипин, могут быть переведены на препарат Амлотоп® Плюс, содержащий лозартан и амлодипин в тех же дозах.

Пациенты с нарушением функции почек

При КК 20-50 мл/мин коррекции дозы не требуется. Препарат Амлотоп® Плюс противопоказан пациентам с КК менее 20 мл/мин и пациентам, находящимся на гемодиализе (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) в анамнезе рекомендуется применять более низкие дозы лозартана. В связи с отсутствием у препарата Амлотоп® Плюс дозировки, содержащей 25 мг лозартана, данную дозу следует назначать в монотерапии лозартаном.

Применение препарата Амлотоп® Плюс возможно у пациентов с нарушением функции печени (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), которым по решению врача рекомендовано применение лозартана в дозе 50 мг.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) вследствие сниженного клиренса терапию амлодипином рекомендуется начинать с дозы 2,5 мг 1 раз в сутки. Поскольку у препарата Амлотоп® Плюс отсутствует дозировка, содержащая 2,5 мг амлодипина, данную дозу следует начинать в монотерапии амлодипином.

Пациенты со сниженным ОЦК

У пациентов со сниженным ОЦК (например, вследствие лечения высокими дозами диуретиков и т. д.) начальную дозу лозартана следует снизить до 25 мг 1 раз в сутки. В связи с отсутствием у препарата Амлотоп® Плюс дозировки, содержащей 25 мг лозартана, данную дозу следует назначать в монотерапии лозартаном.

Перед применением препарата Амлотоп® Плюс необходимо восстановление ОЦК и содержания натрия в плазме крови.

Дети и подростки

Препарат Амлотоп® Плюс не следует назначать детям и подросткам младше 18 лет, так как отсутствуют данные об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов.

Побочное действие

Классификация частоты развития нежелательных реакций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто	≥ 1/10
часто	от ≥ 1/100 до < 1/10
нечасто	от ≥ 1/1000 до < 1/100
редко	от ≥ 1/10000 до < 1/1000
очень редко	< 1/10000
частота неизвестна	не может быть оценена на основе имеющихся данных.

Класс систем органов по MedDRA	**Нежелательные реакции**	**Частота развития**		
		Амлодипин/ Лозартан	**Амлодипин**	**Лозартан**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекция мочевых путей	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лейкопения	-	Очень редко	-
	Тромбоцитопения	-	Очень редко	Частота неизвестна
	Анемия	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактические реакции	-	-	Редко
	Ангионевротический отёк*	-	Очень редко	Редко

Класс систем органов по MedDRA	**Нежелательные реакции**	**Частота развития**		
		Амлодипин/ Лозартан	**Амлодипин**	**Лозартан**
	Васкулит, включая геморрагический васкулит (пурпура Шенлейн-Геноха)	-	-	Редко
	Реакции повышенной чувствительности	-	Очень редко	Редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипергликемия	-	Очень редко	-
Нарушения психики	Бессонница, лабильность настроения (включая тревожность)	-	Нечасто	-
	Депрессия	-	Нечасто	Частота неизвестна
	Спутанность сознания	-	Редко	-
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	Часто	Часто
	Сонливость	Нечасто	Часто	Нечасто
	Головная боль	Часто	Часто	Нечасто
	Расстройства сна	-	-	Нечасто
	Парестезия	-	Нечасто	-
	Гипестезия	-	Нечасто	-
	Тремор	-	Нечасто	-
	Дисгевзия	-	Нечасто	Частота неизвестна
	Мышечный гипертонус, периферическая нейропатия	-	Очень редко	-
	Мигрень	-	-	Частота неизвестна
	Экстрапирамидные	-	Частота	-

Класс систем органов по MedDRA	**Нежелательные реакции**	**Частота развития**		
		Амлодипин/ Лозартан	**Амлодипин**	**Лозартан**
	нарушения		неизвестна	
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения (в том числе диплопия)	-	Часто	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Вергиго	Нечасто	-	Часто
	Шум в ушах	-	Нечасто	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Нечасто	Часто	Нечасто
	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцание предсердий)	-	Нечасто	-
	Стенокардия	-	-	Нечасто
	Инфаркт миокарда	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны сосудов	Ощущение «прилива» крови к коже лица	Нечасто	Часто	-
	Ортостатическая гипотензия (включая дозозависимые ортостатические реакции)**	Нечасто	-	Нечасто
	Выраженное снижение АД	-	Нечасто	-
	Васкулит	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и	Одышка	Нечасто	Часто	-
	Ринит	-	Нечасто	-
	Кашель	-	Очень редко	Частота неизвестна

Класс систем органов по MedDRA *средостения*	**Нежелательные реакции**	**Частота развития**		
		Амлодипин/ Лозартан	**Амлодипин**	**Лозартан**
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Боль в животе	-	Часто	Нечасто
	Дискомфорт в области живота	Нечасто	-	-
	Диспепсия	Нечасто	Часто	-
	Тошнота	Нечасто	Часто	-
	Рефлюкс-эзофагит	Нечасто	-	-
	Изменение режима дефекации (включая диарею и запор)	-	Часто	-
	Рвота, сухость слизистой оболочки полости рта	-	Нечасто	-
	Жажда	-	Нечасто	-
	Запор	-	-	Нечасто
	Гастрит, гиперплазия дёсен	-	Очень редко	-
	Панкреатит	-	Очень редко	Частота неизвестна
	Диарея	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит	-	Очень редко	Редко
	Нарушение функции печени	-	-	Частота неизвестна
	Желтуха	-	Очень редко	-
	Повышение активности «печёночных» ферментов в плазме крови	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь	-	Нечасто	Нечасто
	Алопеция, пурпура, изменение цвета кожи,	-	Нечасто	-

Класс систем органов по MedDRA	**Нежелательные реакции**	**Частота развития**		
		Амлодипин/ Лозартан	**Амлодипин**	**Лозартан**
	повышенное потоотделение, экзантема			
	Кожный зуд	Нечасто	Нечасто	Частота неизвестна
	Крапивница	Нечасто	Нечасто	Частота неизвестна
	Фоточувствительность	-	Очень редко	Частота неизвестна
	Мультиформная экссудативная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Отёки лодыжек	-	Часто	-
	Судороги в мышцах	-	Часто	-
	Миалгия	-	Нечасто	Частота неизвестна
	Артралгия	-	Нечасто	Частота неизвестна
	Рабдомиолиз	-	-	Частота неизвестна
	Боль в спине	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Учащённое мочеиспускание (поллакиурия)	Нечасто	Нечасто	-
	Болезненные позывы на мочеиспускание, никтурия	-	Нечасто	-
Нарушения со стороны половых органов и молочной	Эректильная дисфункция/импотенция	-	Нечасто	Частота неизвестна
	Гинекомастия	-	Нечасто	-

Класс систем органов по MedDRA *железы*	**Нежелательные реакции**	**Частота развития**		
		Амлодипин/ Лозартан	**Амлодипин**	**Лозартан**
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Отёки/периферические отёки	Нечасто	Очень часто	Нечасто
	Слабость	Нечасто	-	-
	Повышенная утомляемость	-	Часто	Нечасто
	Дискомфорт в области груди	Нечасто	-	-
	Боль в груди	Нечасто	-	-
	Чувство быстрого насыщения	Нечасто	-	-
	Астения	-	Часто	Нечасто
	Недомогание	-	Нечасто	Частота неизвестна
	Боль	-	Нечасто	-
	Гриппоподобные симптомы	-	-	Частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные	Гиперкалиемия	-	-	Часто
	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)*** в плазме крови	-	-	Редко
	Гипонатриемия	-	-	Частота неизвестна
	Увеличение массы тела, снижение массы тела	-	Нечасто	-

*Включая отёк гортани, голосовых связок, лица, губ, глотки и/или языка (с развитием обструкции дыхательных путей), у некоторых пациентов отмечался ангионевротический отёк в анамнезе при лечении другими препаратами, включая ингибиторы АПФ.

**Особенно у пациентов со сниженным ОЦК (например, у пациентов с тяжёлой сердечной недостаточностью или после лечения высокими дозами диуретиков).

***Обычно проходит после отмены препарата.

Передозировка

Случаи передозировки фиксированной комбинацией амлодипин/лозартан неизвестны. Ниже приведены данные о передозировке амлодипина и лозартана, принимаемых по отдельности.

Амлодипин

Симптомы: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития тяжёлой и стойкой артериальной гипотензии, в том числе с развитием шока и летального исхода).

Лечение: приём активированного угля (применение активированного угля у здоровых добровольцев сразу или в течение 2-х часов после приёма внутрь 10 мг амлодипина приводило к значительному снижению его всасывания). При необходимости показано промывание желудка. Клинически значимая артериальная гипотензия при передозировке амлодипина требует проведения комплекса мер по нормализации состояния сердечно-сосудистой системы, необходимо придать возвышенное положение нижних конечностей, осуществлять постоянный контроль за функциональными показателями сердца и дыхательной системы, ОЦК и диуреза. Интенсивная симптоматическая терапия. Для восстановления сосудистого тонуса и АД применяют сосудосуживающие препараты (при отсутствии противопоказаний к их применению), с целью устранения блокады кальциевых каналов – внутривенное введение кальция глюконата. Гемодиализ неэффективен.

Лозартан

Имеются ограниченные данные о передозировке лозартана.

Симптомы: выраженное снижение АД, тахикардия; брадикардия, обусловленная парасимпатической (вагусной) стимуляцией.

Лечение: при развитии симптоматической артериальной гипотензии проводят поддерживающую терапию. Гемодиализ для лозартана и его активного метаболита неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Антигипертензивный эффект препарата Амлотоп® Плюс может усиливаться при одновременном применении с другими гипотензивными препаратами. Поэтому одновременное применение различных гипотензивных средств должно быть обосновано.

Амлодипин

Одновременное применение амлодипина с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ считается безопасным.

В отличие от других БМКК клинически значимого взаимодействия амлодипина (III поколение БМКК) не было обнаружено при одновременном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе и с индометацином.

Возможно усиление антигипертензивного действия БМКК при одновременном применении с тиазидными и «петлевыми» диуретиками, ингибиторами АПФ и нитратами, а также при одновременном применении с альфа$_1$-адреноблокаторами, нейролептиками.

Одновременное применение амлодипина с ингибиторами изофермента CYP3A4 требует тщательного контроля симптомов артериальной гипотензии и периферических отёков. При одновременном применении дилтиазема в дозе 180 мг в день и амлодипина в дозе 5 мг в день у пациентов пожилого возраста системная экспозиция амлодипина повышается на 60 %. Эритромицин при одновременном применении повышает C_{max} амлодипина в плазме крови у молодых пациентов на 22 %, а у пациентов пожилого возраста – на 50 %. В то же время сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут повышать концентрацию амлодипина в плазме крови в ещё большей степени.

Несмотря на то, что точной количественной оценки взаимодействия амлодипина и индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, препаратов Зверобоя продырявленного) не получено, на фоне их одновременного применения рекомендуется регулярный контроль АД.

Бета-адреноблокаторы при одновременном применении с амлодипином могут вызывать обострение течения ХСН.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).

Однократный приём 100 мг силденафила у пациентов с АГ не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь): амлодипин при однократном и повторном применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

Нейролептики и изофлуран усиливают антигипертензивное действие производных дигидропиридина.

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

Препараты кальция могут снижать антигипертензивное действие БМКК.

При одновременном применении амлодипина с препаратами лития возможно усиление проявления нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Не оказывает влияния на концентрацию в сыворотке крови дигоксина и его почечный клиренс.

Не оказывает существенного влияния на действие варфарина (протромбиновое время).

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

В исследованиях *in vitro* амлодипин не влияет на связывание с белками плазмы крови дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина.

Одновременный однократный приём 240 мг грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина.

Однократный приём алюминий- или магнийсодержащих антацидов не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

При одновременном применении с амлодипином существует риск повышения концентрации такролимуса в плазме крови, но фармакокинетический механизм данного взаимодействия полностью не изучен. Для предупреждения токсического действия такролимуса при одновременном применении с амлодипином следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и корректировать дозу такролимуса при необходимости.

Кларитромицин является ингибитором изофермента CYP3A4. При одновременном применении амлодипина и кларитромицина повышен риск развития артериальной гипотензии. Рекомендуется тщательное медицинское наблюдение за пациентами, получающими амлодипин одновременно с кларитромицином.

Исследования лекарственного взаимодействия с применением циклоспорина и амлодипина у здоровых добровольцев или других групп пациентов не проводились, кроме пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых наблюдались вариабельные минимальные концентрации (средние значения: 0 % - 40 %) циклоспорина. При одновременном применении амлодипина у пациентов, перенесших трансплантацию почки, следует контролировать концентрацию циклоспорина в плазме крови и при необходимости снизить его дозу.

Клинические исследования взаимодействия показали, что амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина или варфарина.

Одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводит к повышению экспозиции симвастатина на 77 %. Доза симвастатина при одновременном применении с амлодипином не должна превышать 20 мг 1 раз в сутки.

Лозартан

Как и при применении других средств, блокирующих образование ангиотензина II и его эффекты, одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон), препаратов калия и калийсодержащих заменителей соли может привести к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

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

У некоторых пациентов с нарушениями функции почек, которые получали лечение НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), одновременное применение ингибиторов АПФ и/или АРА II, включая лозартан, может вызывать дальнейшее ухудшение функции почек вплоть до развития острой почечной недостаточности (ОПН). Обычно данный эффект обратим. НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут снижать эффект АРА II, включая лозартан. Поэтому антигипертензивный эффект АРА II может быть ослаблен при одновременном применении НПВП, в частности, селективных ингибиторов ЦОГ-2. Таким образом, одновременное применение комбинации амлодипин/лозартан с НПВП необходимо проводить с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек.

Двойная блокада РААС (одновременное применение ингибиторов АПФ и АРА II) у пациентов с атеросклерозом, ХСН или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней ассоциирована с более высокой частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая ОПН) в сравнении с применением препарата одной из перечисленных групп. Двойная блокада РААС возможна только в отдельных случаях под тщательным контролем функции почек.

Одновременное применение лозартана с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин) и не рекомендуется у других пациентов.

Не отмечалось фармакокинетически значимых взаимодействий лозартана с такими лекарственными средствами как гидрохлоротиазид, дигоксин, варфарин, циметидин и фенобарбитал. Приём рифампицина, индуктора лекарственного метаболизма, снижает концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови.

В клинических исследованиях было изучено применение двух ингибиторов изофермента CYP3A4. Кетоконазол не влиял на метаболизм лозартана до активного метаболита после внутривенного введения лозартана. Эритромицин не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинетику лозартана при приёме внутрь.

Флуконазол, ингибитор изофермента CYP2C9, снижает концентрацию активного метаболита лозартана и повышает концентрацию лозартана в плазме крови, однако фармакодинамическая значимость одновременного применения лозартана и ингибиторов изофермента CYP2C9 не установлена. Показано, что у пациентов, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента CYP2C9. Эти данные свидетельствуют о том, что метаболизм лозартана до активного метаболита опосредуется преимущественно изоферментом CYP2C9, а не изоферментом CYP3A4.

Особые указания

Пациенты со сниженным ОЦК

У пациентов со сниженным ОЦК (например, при приёме высоких доз диуретиков, выраженной диарее, рвоте и других состояниях, приводящих к гиповолемии) в начале терапии препаратом Амлотоп® Плюс может развиться симптоматическая артериальная гипотензия. Перед применением препарата Амлотоп® Плюс дефицит ОЦК должен быть устранён. Для пациентов, чья суточная доза лозартана составляет 25 мг, применение препарата Амлотоп® Плюс не рекомендуется (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Особые указания и меры предосторожности, относящиеся к амлодипину

Благодаря длительному T½ вазодилатация, развившаяся в результате приёма амлодипина, может сохраняться и после его отмены. Таким образом, применение другого вазодилататора после отмены амлодипина следует проводить с осторожностью, необходимы индивидуальная оценка дозы, интервала дозирования и активный контроль состояния пациента.

В период лечения необходим контроль массы тела и потребления поваренной соли, назначение соответствующей диеты. Необходимо поддержание гигиены зубов и частое посещение стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии дёсен).

Особые указания и меры предосторожности, относящиеся к лозартану

Гиперкалиемия (содержание калия в плазме крови > 5,5 ммоль/л) отмечалась у 1,5 % пациентов, принимавших лозартан в виде монотерапии. Ни в одном из этих случаев не требовалась отмена препарата. Одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон), препаратов калия, калийсодержащих заменителей соли, а также препаратов, приём которых может приводить к повышению содержания калия в плазме крови (например, гепарин), с лозартаном должно быть обосновано (особенно у пациентов пожилого возраста с

нарушением функции почек), а содержание калия в плазме крови должно находиться под контролем.

Приём лозартана может приводить к транзиторной артериальной гипотензии, сопровождаемой шоком, обмороком и одышкой.

Препарат Амлотоп® Плюс необходимо применять с осторожностью у пациентов:

- со сниженным ОЦК;
- находящихся на диете с ограничением поваренной соли.

Реакции гиперчувствительности

У пациентов с ангионевротическим отёком в анамнезе (отёк гортани, голосовых связок, лица, губ, глотки и/или языка) необходим тщательный контроль применения препарата Амлотоп® Плюс (см. раздел «Побочное действие»).

Аортальный или митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП)

Как и все ЛС, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II должны применяться с осторожностью у пациентов с аортальным или митральным стенозом, ГОКМП.

Хроническая сердечная недостаточность

Как и при применении других ЛС, оказывающих действие на РААС, у пациентов с ХСН и с или без нарушения функции почек существует риск развития тяжёлой артериальной гипотензии или острого нарушения функции почек.

Так как отсутствует достаточный опыт применения лозартана у пациентов с ХСН и сопутствующим тяжёлым нарушением функции почек, у пациентов с тяжёлой сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA), а также у пациентов с сердечной недостаточностью и симптоматическими угрожающими жизни аритмиями, препарат Амлотоп® Плюс следует применять с осторожностью у пациентов данных групп.

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания

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

Первичный гиперальдостеронизм

Так как у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не наблюдается положительный ответ на терапию гипотензивными средствами, которые действуют путём ингибирования РААС, применение препарата Амлотоп® Плюс не рекомендуется у данной группы пациентов.

Пациенты с печёночной недостаточностью

Данные фармакокинетических исследований указывают на то, что у пациентов с циррозом печени наблюдается значительное повышение концентрации лозартана в плазме крови. Применение препарата Амлотоп® Плюс не рекомендуется у пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), а также у пациентов с печёночной недостаточностью (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), которым рекомендовано снижение дозы лозартана до 25 мг в сутки.

Пациенты с почечной недостаточностью

Вследствие ингибирования РААС у некоторых предрасположенных пациентов, принимавших лозартан, отмечались обратимые при отмене препарата изменения функции почек.

У пациентов, функция почек которых может зависеть от активности РААС (например, при ХСН III-IV функционального класса по классификации NYHA), применение ингибиторов АПФ сопровождалось олигурией и/или нарастающей азотемией и редко острой почечной недостаточностью и/или летальным исходом. Схожая картина наблюдалась и при применении лозартана у таких пациентов. В клинических исследованиях применение ингибиторов АПФ у пациентов с одно- или двусторонним стенозом почечной артерии приводило к увеличению концентрации креатинина и остаточного азота мочевины в плазме крови. Подобный эффект наблюдался и при приёме лозартана у данной группы пациентов, он был обратим при отмене препарата. Препарат Амлотоп® Плюс должен с осторожностью применяться у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, учитывая риск развития головокружения.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 5 мг + 50 мг; 5 мг + 100 мг; 10 мг + 100 мг.

10 или 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере) из фольги алюминиевой, ламинированной поливинилхлоридной и полиамидной плёнками, и фольги алюминиевой печатной лакированной.

3 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, 1, 2, 4, 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке!

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «Хемофарм», Россия

249032, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, д. 62

Тел.: (48439) 90-500; факс: (48439) 90-525

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/организация, принимающая претензии

АО «Нижфарм», Россия

603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7

Тел.: (831) 278-80-88; факс: (831) 430-72-28

E-mail: med@stada.ru

По доверенности АО «Нижфарм» О.Э Петрушина