СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лозап® АМ

Регистрационный номер: ЛП-001481

Торговое наименование: Лозап® АМ

Международное непатентованное или группировочное наименование: амлодипин + лозартан.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Дозировка 5 мг+50 мг

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

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.

149355

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТХ: C09DB06

Фармакологические свойства

Препарат Лозап® АМ

Результаты двух исследований биоэквивалентности с участием здоровых добровольцев показали, что препарат Лозап® АМ 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 Лозап® АМ

В состав препарата Лозап® АМ 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, ангиотензин II стимулирует разрастание

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

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» кальциевых 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

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

Фармакодинамика

Препарат Лозап® АМ

Показано, что препарат Лозап® АМ 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

Ингибитор АПФ блокировал ответные реакции на ангиотензин I и повышал выраженность эффектов, обусловленных действием 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

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, 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.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

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 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 с 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

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.

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-меченый 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

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 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-меченого лозартана у мужчин около 35% радиоактивности обнаруживается в моче и 58% в кале. После внутривенного введения ^{14}C-меченого 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 Лозап® АМ

Препарат Лозап® АМ 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

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.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

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

- Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.
- 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 умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.
- 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Лозап® АМ 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 Лозап® АМ должен быть сразу отменен и, если необходимо, назначена альтернативная гипотензивная терапия.

Хотя нет опыта применения препарата Лозап® АМ 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 Лозап® АМ 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

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 выявлении олигогидрамниона необходимо прекратить прием препарата Лозап® АМ, 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 Лозап® АМ 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

Лозартан

В связи с отсутствием достаточной информации по безопасности, применение лозартана в период грудного вскармливания противопоказано. Следует отдавать предпочтение альтернативному лечению с установленным профилем безопасности, особенно при кормлении новоорожденного или недоношенного ребенка.

Амлодипин

Амлодипин выделяется с грудным молоком в количестве 3-7 % от материнской дозы (максимально до 15 %). Влияние амлодипина на новорожденных неизвестно.

Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата с учетом необходимости грудного вскармливания для ребенка и продолжения терапии для матери.

Фертильность

Лозартан

Нет клинических данных о влиянии лозартана на фертильность.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

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 Лозап® АМ принимается внутрь вне зависимости от времени приема пищи. Рекомендуется запивать препарат достаточным количеством воды.

Препарат Лозап® АМ 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 Лозап® АМ.

Рекомендуемая доза препарата Лозап® АМ – 1 таблетка 1 раз в сутки.

Максимальная рекомендуемая доза препарата Лозап® АМ составляет 5 мг+100 мг 1 раз в сутки.

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

Пациенты, принимающие комбинированную терапию амлодипином и лозартаном в виде отдельных лекарственных препаратов, могут перейти на прием комбинированного препарата Лозап® АМ (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 Лозап® АМ противопоказано у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе.

При терапевтической необходимости применения препарата Лозап® АМ 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

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. раздел «Особые указания»). Поскольку у препарата Лозап® АМ отсутствует дозировка, содержащая лозартан 25 мг, данную дозу следует назначать в монотерапии лозартаном.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Применение препарата Лозап® АМ 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 Лозап® АМ 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 Лозап® АМ отсутствует дозировка, содержащая амлодипин 2,5 мг, данную дозу следует назначать в монотерапии амлодипином.

Применение у детей и подростков

Постольку эффективность и безопасность применения препарата Лозап® АМ у пациентов до 18 лет не изучены, применение препарата Лозап® АМ у данной группы пациентов противопоказано.

Побочное действие

Препарат Лозап® АМ

Безопасность препарата Лозап® АМ была оценена в трех контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с эссенциальной АГ в течение 8 недель, а также в одном клиническом исследовании с участием пациентов с АГ второй степени в течение 8 недель. В общей сложности были исследованы 794 пациента с артериальной гипертензией, 398 из которых получали комбинированную терапию амлодипином/лозартаном. Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией: 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). По мнению исследователей, нежелательные реакции, возникшие в ходе клинических исследований, имеют установленную/вероятную/возможную связь с применением исследуемого препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

Классификация органов и систем (MedDRA)	**Нежелательные реакции**	**Частота развития**
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение, головная боль	Часто
	Сонливость	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Слабость, дискомфорт в области груди, боль в груди, чувство быстрого насыщения, отеки, пастозность	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Дискомфорт в области живота, диспепсия, рвота, рефлюкс-эзофагит	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд генерализованный, крапивница генерализованная	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Пальпитация	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы» крови к коже лица, ортостатическая гипотензия	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Нечасто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Вертиго	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Поллакиурия	Нечасто

Результаты пострегистрационных исследований

По результатам пострегистрационного исследования (PMS), проводимого в течение 6 лет с участием 658 пациентов, частота развития нежелательных реакций составила 3,19 % (у 21 пациента из 658, всего 25 случаев) независимо от причинно-следственной связи. Частота развития серьезных нежелательных реакций составила 0,46 % (у 3 пациентов из 658, всего 4 случая), при этом боль в суставах, ночное апноэ, язва желудка, фиброз матки и пролапс матки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

были зарегистрированы у 0,15 % пациентов (у 1 пациента из 658, 1 случай). Случаев развития серьезных нежелательных реакций, для которых нельзя было исключить причинно-следственную связь с применением данного препарата, зарегистрировано не было.

Частота развития непредвиденных нежелательных реакций составила 1,06 % (у 7 пациентов из 658, всего 10 случаев) независимо от причинно-следственной связи. Гиперлипидемия была зарегистрирована у 0,46 % пациентов (у 3 пациентов из 658, всего 4 случая), а остеопороз, сахарный диабет, ночное апноэ, язва желудка, фиброз матки, пролапс матки и гипогликемия — у 0,15 % пациентов (у 1 пациента из 658, 1 случай). Случаев развития серьезных нежелательных реакций, для которых нельзя было исключить причинно-следственную связь с применением данного препарата, зарегистрировано не было.

В ходе отдельного пострегистрационного исследования с участием 191810 пациентов были зарегистрированы следующие серьезные нежелательные явления.

- Серьезные нежелательные явления (всего 64 случая): пневмония (7 случаев), кровоизлияние в головной мозг (4 случая), смерть (3 случая), ишемический инсульт (3 случая), гипотензия (3 случая), боль в груди (2 случая), внезапная смерть (2 случая), инфаркт миокарда (2 случая), стенокардия (2 случая), переломы (2 случая), сепсис (2 случая), рак желудка (2 случая) и другие различные явления (по 1 случаю каждое).
- Нежелательные реакции на лекарственный препарат (всего 9 случаев): артериальная гипотензия (3 случая), смерть (1 случай), постуральный отек (1 случай), ишемический инсульт (1 случай), головокружение (1 случай), тремор (1 случай) и тошнота (1 случай).

Дополнительные результаты оценки нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции были получены от популяции неизвестного размера, не всегда возможно достоверно установить причинно-следственную связь с приемом лекарственного средства.

Нарушения со стороны иммунной системы: опоясывающий лишай.

Нарушения метаболизма и питания: гиперлипидемия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, неизвестное нарушение липидного обмена.

Нарушения со стороны сосудов: атеросклероз.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: отек легких, пневмония.

Желудочно-кишечные нарушения: разрушение тканей пародонта, доброкачественные новообразования, рак желудка, камни в желчном пузыре, холангит, цирроз печени.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: перелом, нарушение связок.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: альбуминурия, хроническая почечная недостаточность, усугубление течения хронической почечной недостаточности, некроз почечных сосочков, гиперплазия предстательной железы, фиброиды матки, кисты яичников.

Нарушения со стороны органа зрения: катаракта.

Общие нарушения и реакции в месте введения: изменение ощущения температуры тела.

Следующие нежелательные реакции наблюдались при применении действующих веществ, входящих в состав препарата Лозап® АМ, в монотерапии.

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.

Амлодипина безилат

В целом лечение амлодипином хорошо переносится пациентами с АГ. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с АГ и/или пациентов со стенокардией чаще всего наблюдались следующие нежелательные реакции, указанные ниже.

Нарушения со стороны сосудов: приливы.

Общие нарушения и реакции в месте введения: утомляемость, отек.

Нарушения со стороны сердца: учащенное сердцебиение.

Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, сонливость.

Желудочно-кишечные нарушения: боль в животе, тошнота.

В клинических исследованиях не наблюдалось клинически значимых отклонений от нормы результатов лабораторных исследований, связанных с применением амлодипина.

В пострегистрационный период были зарегистрированы следующие нежелательные реакции с относительно низкой частотой.

Общие нарушения и реакции в месте введения: астения, дискомфорт, боль, набор/потеря массы тела.

Нарушения со стороны сосудов: артериальная гипотензия, васкулит.

Нарушения со стороны нервной системы: артериальная гипертензия, гиперестезия/парестезия, периферическая невропатия, тремор, обморок, диспепсия, дисгевзия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: эректильная дисфункция, гинекомастия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

Желудочно-кишечные нарушения: изменение частоты стула, сухость во рту, гастрит, гиперплазия десен, панкреатит, рвота.

Нарушения метаболизма и питания: гипергликемия.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, мышечные судороги, миалгия.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: лейкопения, тромбоцитопения.

Психические нарушения: бессонница, перепады настроения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка, ринит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: алопеция, гипергидроз, пурпура, дисхромия, крапивница, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: звон в ушах.

Нарушения со стороны органов зрения: нарушения зрения.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: изменение частоты мочеиспускания, нарушение мочеиспускания, никтурия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: сообщалось о редких случаях развития желтухи и повышения уровня печеночных ферментов, и большинство из них были связаны с холестазом. Некоторые из этих случаев, отмеченных на фоне применения амлодипина, потребовали госпитализации, однако взаимосвязь большинства этих явлений с применением амлодипина не установлена.

Сообщалось о редких случаях развития аллергических реакций, таких как зуд, сыпь, ангионевротический отек, плеоморфизм и эритема.

Следующая нежелательная реакция наблюдалась в клинической практике, частота развития которой не установлена: экстрапирамидные расстройства.

Как и в случае с другими ингибиторами кальциевых каналов, следующие нежелательные реакции наблюдались редко, однако не удалось определить, были ли они вызваны основным заболеванием или лекарственным препаратом: инфаркт миокарда, аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий), боль в груди.

Следующие нежелательные реакции наблюдались спорадически:

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: иногда может наблюдаться снижение артериального давления, синоатриальная блокада или атриовентрикулярная блокада. В редких случаях может наблюдаться дискомфорт в животе.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

Желудочно-кишечные нарушения: иногда может наблюдаться боль в эпигастрии, диарея, частый жидкий стул, запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: в редких случаях может наблюдаться эритралгия, макулопапулезная сыпь.

Прочее: иногда могут наблюдаться нарушения со стороны гороховидно-пястной связки, чувство жжения, нарушение толерантности к глюкозе, слабость.

Лозартан

В рамках клинического исследования монотерапии лозартаном с участием взрослых пациентов с эссенциальной АГ, наблюдались следующие нежелательные реакции с частотой более 1 %: мышечные судороги, боль в спине, боль в нижних конечностях, заложенность носа, инфекции верхних дыхательных путей, синусит, диарея, кашель, нарушения со стороны околоносовых пазух, фарингит, миалгия, бессонница, утомляемость, отеки и боль в животе. Следующая нежелательная реакция наблюдалась в клинической практике: псориаз и обострение псориаза (частота неизвестна).

Один пациент с установленной гиперчувствительностью к аспирину и пенициллину, получавший лозартан, был исключен из исследования по причине развития ангионевротического отека (отек губ и век и сыпь на лице), который разрешился через 5 дней после прекращения терапии. У одного пациента, получавшего лозартан, было зарегистрировано поверхностное отшелушивание ладоней и гемолиз.

Помимо вышеупомянутых нежелательных реакций, в клинических исследованиях монотерапии лозартаном наблюдались следующие потенциально значимые нежелательные реакции (зарегистрированные более чем у двух пациентов). Данные нежелательные реакции указаны с целью информирования о возможной причинно-следственной связи.

Общие нарушения или реакции в месте введения: отек лица, лихорадка, ортостатические эффекты, обморок.

Нарушения со стороны сердца и сосудов: стенокардия, атриовентрикулярная блокада второй степени, нарушения мозгового кровообращения, артериальная гипотензия, инфаркт миокарда, аритмии, включая фибрилляцию предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков.

Желудочно-кишечные нарушения: анорексия, запор, зубная боль, сухость во рту, метеоризм, гастрит, рвота.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия.

Нарушения метаболизма и питания: подагра.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: боль в верхних конечностях, боль в тазобедренном суставе, отечность суставов, боль в коленном суставе, боль в мышцах и костях, боль в плечевом суставе, ригидность мышц, артралгия, артрит, фибромиалгия, мышечная слабость.

Нарушения со стороны нервной системы и психические нарушения: тревога, тревожное расстройство, атаксия, спутанность сознания, депрессия, ночные кошмары, гипестезия, снижение полового влечения, нарушение памяти, мигрень, нервозность, парестезия, периферическая невропатия, паническое расстройство, нарушение сна, тремор.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: бронхит, дискомфорт в глотке, носовое кровотечение, ринит, заложенность дыхательных путей.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: алопеция, дерматит, сухость кожи, экхимоз, эритема, фоточувствительность, зуд, сыпь, потливость, крапивница.

Нарушения со стороны органов чувств: нечеткость зрения, жжение/покалывание в глазах, конъюнктивит, нарушение вкуса, звон в ушах, снижение остроты зрения.

Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы: импотенция, никтурия, инфекции мочевыводящих путей.

Сообщалось о случаях развития стойкого сухого кашля, связанного с применением ингибиторов АПФ. Это явление может быть основанием для прекращения терапии ингибитором АПФ. Для оценки влияния лозартана на частоту развития кашля у пациентов с артериальной гипертензией, у которых развился кашель во время терапии ингибитором АПФ, были проведены два проспективных двойных слепых рандомизированных контролируемых исследования в параллельных группах. Пациенты, у которых развивался типичный для ингибиторов АПФ кашель при применении лизиноприла и исчезал при применении плацебо, были рандомизированы для применения лозартана в дозе 50 мг, лизиноприла в дозе 20 мг или плацебо (n = 97), либо гидрохлоротиазида (n = 135). Продолжительность периода двойного слепого лечения составляла до 8 недель. Частота развития кашля показана ниже.

Исследование 1*	Гидрохлоротиазид	Лозартан	Лизиноприл
Частота развития кашля	25 %	17 %	69 %
Исследование 2**	Плацебо	Лозартан	Лизиноприл
Частота развития кашля	35 %	29 %	62 %

* Демографические данные = (89 % европеоидной расы, 64 % женского пола).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

** Демографические данные = (90 % европеоидной расы, 51 % женского пола).

В данных исследованиях было показано, что частота повторного развития кашля, связанного с терапией лозартаном, у пациентов, у которых наблюдался кашель после терапии ингибитором АПФ, аналогична соответствующей частоте, связанной с терапией гидрохлоротиазидом или плацебо. Случаи развития кашля, включая положительные ответы на повторное назначение препарата отмечались при применении лозартана в пострегистрационный период.

В пострегистрационный период были зарегистрированы следующие дополнительные нежелательные реакции.

Гиперчувствительность: сообщалось о редких случаях развития ангионевротического отека (отек гортани и голосовой щели, который может вызвать обструкцию дыхательных путей, отек лица/губ/глотки/языка) у пациентов, получавших лозартан; у некоторых из этих пациентов ранее наблюдался ангионевротический отек при применении других препаратов, в т. ч. ингибиторов АПФ. Также сообщалось об одном случае развития васкулита (пурпуры Шенлейна — Геноха) и анафилактических реакций.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит (редко), нарушение функции печени. Может возникнуть острый или фульминантный гепатит. В таких случаях следует прекратить лечение и предпринять необходимые меры при появлении соответствующих симптомов.

Общие нарушения и реакции в месте введения: дискомфорт.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия, тромбоцитопения (редко).

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: сообщалось о редких случаях развития рабдомиолиза у пациентов, получавших блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Нарушения со стороны нервной системы: дисгевзия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: сухой кашель.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: эритродермия.

Нарушения метаболизма и питания: сообщалось о случаях развития гиперкалиемии и гипонатриемии у пациентов, получавших монотерапию лозартаном.

Нарушения со стороны сосудов: обморок, потеря сознания: может возникнуть транзиторный симптоматический шок, связанный с артериальной гипотонией. В таких случаях следует прекратить лечение и предпринять необходимые меры при появлении соответствующих симптомов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактоидная реакция.

Лабораторные и инструментальные данные

В редких случаях наблюдалось повышение уровня АЛТ, которое разрешалось после прекращения лечения.

По данным контролируемых клинических исследований, клинически значимые изменения стандартных лабораторных показателей редко были связаны с применением лозартана.

- Креатинин, азот мочевины крови: менее чем у 0,1 % пациентов с эссенциальной гипертензией, получавших лозартан, наблюдалось незначительное повышение содержания азота мочевины крови (АМК) и креатинина сыворотки крови.

- Гемоглобин и гематокрит: у пациентов, получавших монотерапию лозартаном, отмечались случаи незначительного снижения уровня гемоглобина и гематокрита (приблизительно 0,11 г и 0,09 об % соответственно), но это снижение редко было клинически значимым. Случаев прекращения лечения из-за анемии не было.

- Функциональные печеночные пробы: иногда наблюдалось повышение уровня печеночных ферментов или билирубина в сыворотке крови. Среди пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, получавших монотерапию лозартаном, один пациент (< 0,1 %) прекратил лечение по причине отклонений от нормы результатов функциональных печеночных проб.

Передозировка

Препарат Лозап® АМ

Данных о передозировке препаратом Лозап® АМ 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 (выгрузной) 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

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 Лозап® АМ

Не проводилось исследований лекарственных взаимодействий препарата Лозап® АМ с другими лекарственными средствами. Исследования лекарственных взаимодействий действующих веществ, входящих в состав препарата Лозап® АМ, 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 предполагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется изоферментом Р450 2С9, а не изоферментом Р450 3А4.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

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) связана 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 Лозап®АМ и другие лекарственные средства, влияющие на РААС.

Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Амлодипин

Данные исследований in vitro

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

В проспективном исследовании у пациентов после трансплантации почки на фоне применения амлодипина наблюдалось увеличение минимальной концентрации 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 Лозап® АМ, 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

Индукторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении индукторов изофермента CYP3A4 концентрация амлодипина может варьировать. Необходимо контролировать АД, следует рассмотреть возможность коррекции дозы амлодипина во время и после одновременного приема, особенно с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин и препараты Зверобоя продырявленного).

Особые указания

Препарат Лозап® АМ

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 Лозап® АМ или начинать лечение с более низкой дозы препарата Лозап® АМ (см. раздел «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. разделы «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. раздел «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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход. При диагностировании беременности препарат Лозап® АМ должен быть сразу отменен (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

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. раздел «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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

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.

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. разделы «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 Лозап® АМ при гипертоническом кризе не установлены.

Амлодипин

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

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.

Особые группы пациентов

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения препарата Лозап® АМ у детей и подростков до 18 лет не установлены.

Если у новорожденных, чьи матери принимали препарат Лозап® АМ 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 Лозап® АМ 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 реакции, наблюдавшиеся при применении препарата Лозап® АМ, могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел «Побочное действие»).

Форма выпуска

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

По 10 таблеток в блистер из ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой или по 30, 100 или 300 таблеток во флакон из ПЭВП герметично укупоренный завинчивающейся крышкой из ПП, содержащей силикагель под мембраной из ПЭ и снабженной кольцом контроля первого вскрытия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 08.12.2022 № 28445
(Входящий МЗ №4215796)

По 1, 3, 10 блистеров по 10 таблеток 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.

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

АО «Санофи Россия»

Россия, 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

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

Организация, принимающая претензии потребителей

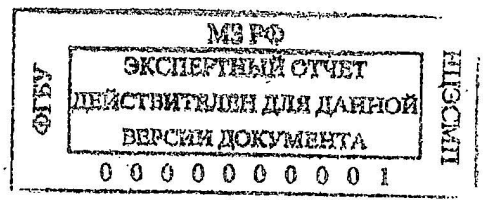
Россия, 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22;

тел.: +7 (495) 721-14-00.

Менеджер по регистрации



Ступина К.С.



149355