

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лортенза 50 мг/5 мг, 50 мг/10 мг, 100 мг/5 мг, 100 мг/10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лозартан / Амлодипин (Losartan / Amlodipine)

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Лортенза 50 мг/5 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг лозартана калия (в виде субстанции – гранул лозартана А 163,55 мг) и 5 мг амлодипина (в виде амлодипина бесилата 6,94).

Лортенза 50 мг/10 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг лозартана калия (в виде субстанции – гранул лозартана А 163,55 мг) и 10 мг амлодипина (в виде амлодипина бесилата 13,88 мг).

Лортенза 100 мг/5 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг лозартана калия (в виде субстанции – гранул лозартана А 327,10 мг) и 5 мг амлодипина (в виде амлодипина бесилата 6,94).

Лортенза 100 мг/10 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг лозартана калия (в виде субстанции – гранул лозартана А 327,10 мг) и 10 мг амлодипина (в виде амлодипина бесилата 13,88 мг).

Вспомогательные вещества с известным эффектом:

Вещество/дозировка препарата Лортенза	50 мг/5 мг	50 мг/10 мг	100 мг/5 мг	100 мг/10 мг
Лактоза	51,95 мг	51,95 мг	103,88 мг	103,88 мг

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг/5 мг: овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета с оранжевым оттенком.

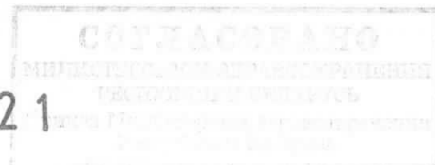
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг/10 мг: овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг/5 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг/10 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледного коричневато-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Препарат Лортенза показан для применения как заместительная терапия для лечения эссенциальной гипертензии у пациентов, уже достигших контроля заболевания при помощи лозартана и амлодипина, принимаемых одновременно по отдельности в таких же дозах, как и в комбинации.



4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендованная доза препарата Лортенза — одна таблетка в сутки.

Комбинированный препарат с фиксированными дозами не подходит для начальной терапии.

Перед переходом на препарат Лортенза требуется достичь контроля состояния пациента с помощью стабильных доз отдельных компонентов, которые пациент получает одновременно. Доза препарата Лортенза должна быть основана на дозах отдельных компонентов комбинации на момент перехода.

В случае если по какой-либо причине требуется изменить дозу любого из действующих веществ комбинированного препарата (например, диагностировано новое сопутствующее заболевание, наблюдается изменение состояния пациента либо имеет место взаимодействие лекарственных средств), следует вернуться к применению отдельных компонентов с целью определения подходящей дозы.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста рекомендуется назначать обычный режим дозирования, но увеличение дозировки требуется выполнять с осторожностью (см. разделы 4.4 и 5.2).

Амлодипин, используемый в похожих дозах у пациентов пожилого возраста и молодых пациентов, одинаково хорошо переносится.

Корректировка дозы лозартана обычно не требуется, хотя следует рассмотреть возможность начать терапию с 25 мг лозартана у пациентов старше 75 лет.

Использование у пациентов с истощением интраваскулярного объема:

Пациентам с истощением интраваскулярного объема (например, пациентам, которые принимали высокие дозы диуретиков) следует назначить начальную дозу 25 мг лозартана один раз в день (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется корректировки начальной дозы препарата Лортенза у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.4).

Изменения плазменных концентраций амлодипина не коррелируют со степенью почечной недостаточности, поэтому рекомендуется использовать обычные дозы. Амлодипин не диализуется.

Пациентам с нарушением функции почек и пациентам на гемодиализе не требуется корректировка начальной дозы лозартана.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Лортенза противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3 и 4.4).

Пациентам с нарушением функции печени в анамнезе следует назначить более низкую дозу лозартана. Терапевтический опыт применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствует.

Рекомендации по дозированию амлодипина не установлены для пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной; соответственно, следует с осторожностью подходить к подбору дозы и начинать с нижнего конца диапазона дозирования (см. разделы 4.4 и 5.2). Исследования фармакокинетики амлодипина у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не проводились.

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность препарата Лортенза у детей в возрасте младше 18 лет не установлены. Препарат Лортенза® не рекомендуется назначать пациентам в возрасте младше 18 лет.

Способ применения

Препарат Лортенза можно принимать вне зависимости от приема пищи. Рекомендуется принимать препарат, запивая водой.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим веществам, производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- 2 и 3 триместры беременности (см. разделы 4.4. и 4.6);
- Тяжелая печеночная недостаточность;
- Тяжелая гипотензия;
- Шок (включая кардиогенный);
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз высокой степени);
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- Одновременное применение препарата Лортенза с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью ($\text{СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) (см. раздел 4.5 и 5.1).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность

Ангионевротический отек. Следует тщательно контролировать состояние пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, горла и/или языка) (см. раздел 4.8).

Гипотензия и электролитный дисбаланс

У пациентов, у которых наблюдается уменьшение объема межклеточной жидкости и/или натрия при проведении терапии диуретиками, а также у тех, кто соблюдает диету с ограничением потребления соли, а также при диарее или рвоте может возникать симптоматическая гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата и после увеличения дозировки. Данное состояние следует скорректировать до применения препарата Лортенза или использовать более низкую начальную дозу препарата (см. раздел 4.2).

Электролитный дисбаланс

Электролитный дисбаланс распространен среди пациентов с нарушением функции почек, с/без сахарного диабета, и требует соответствующего лечения. В ходе клинического исследования, проведенного у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с нефропатией, частота новых случаев развития гиперкалиемии была выше в группе, получавшей лозартан, по сравнению с группой плацебо (см. раздел 4.8). Поэтому следует тщательно контролировать концентрации калия в плазме крови, а также значения клиренса креатинина, особенно внимательно следует контролировать состояние пациентов с сердечной недостаточностью и клиренсом креатинина в диапазоне от 30 до 50 мл/мин.

Одновременное использование калийсберегающих диуретиков, добавок калия и калийсодержащих заменителей соли с лозартаном или других препаратов, которые могут повышать уровень калия в сыворотке крови (например, препараты, содержащие триметоприм) не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Трансплантация почек

Опыт применения препарата Лортенза у пациентов с недавней трансплантацией почки отсутствует.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным альдостеронизмом обычно не демонстрируют отклика на антигипертензивные лекарственные средства, воздействующие путем ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому использование препарата Лортенза не рекомендовано.

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания

Как и в случае применения других антигипертензивных средств, чрезмерное снижение артериального давления у пациентов с ишемическими сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными

заболеваниями может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Пациенты с сердечной недостаточностью

У пациентов с сердечной недостаточностью, с/без нарушения функции почек, присутствует риск развития тяжелой артериальной гипотензии и (часто острого) нарушения функции почек, как и в случае применения других лекарственных средств, воздействующих на систему ренин-ангиотензина. Отсутствует достаточный терапевтический опыт применения лозартана у пациентов с сердечной недостаточностью и с сопутствующим тяжелым нарушением функции почек, у пациентов с тяжелой формой сердечной недостаточности (класс IV NYHA), а также у пациентов с сердечной недостаточностью и симптоматической сердечной аритмией, опасной для жизни. Поэтому пациентам указанных групп следует с осторожностью использовать лозартан. Следует с осторожностью использовать комбинацию лозартана с бета-блокаторами (см. раздел 5.1).

Блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин в препарате Лортенза, следует использовать с осторожностью у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, так как они могут увеличить риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности. В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (класс III и IV NYHA) сообщаемая частота легочного отека была выше в группе, получавшей амлодипин, чем в группе плацебо (см. раздел 5.1).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Лортенза не следует назначать пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. разделы 4.2, 4.3 и 5.2).

Период полувыведения амлодипина продлен, а значения AUC выше у пациентов с нарушением функции печени; рекомендации по дозировке не установлены. Соответственно, следует начинать лечение амлодипином на нижнем конце диапазона дозирования, и следует соблюдать осторожность, как при начале лечения, так и при увеличении дозы препарата.

На основе фармакокинетических данных, которые подтверждают значительно повышенную концентрацию лозартана в плазме крови пациентов с циррозом печени, следует рассмотреть возможность применения более низкой дозы для пациентов с нарушением функции печени в анамнезе. Терапевтический опыт применения лозартана у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствует. Поэтому лозартан не следует назначать пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. разделы 4.2, 4.3 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Вследствие ингибирования ренин-ангиотензиновой системы были зарегистрированы случаи изменения функции почек, включая почечную недостаточность (в частности, у пациентов, функция почек которых зависит от ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, таких, как пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью или с почечной дисфункцией в анамнезе). Как и в случае применения других лекарственных средств, которые влияют на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, у пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или со стенозом артерии единственной почки также наблюдается увеличение содержания мочевины в крови и уровня креатинина в сыворотке крови; такие изменения функции почек являются обратимыми после прекращения терапии. Лозартан следует использовать с осторожностью пациентам с двусторонним стенозом почечной артерии или со стенозом артерии единственной почки. Амлодипин может использоваться у таких пациентов в обычных дозах. Изменения плазменных концентраций амлодипина не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Амлодипин не диализуется.

Применение у пациентов пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста увеличение дозировки требуется выполнять с осторожностью (см. разделы 4.2 и 5.2).

Стеноз аорты и митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и в случае с другим сосудорасширяющими препаратами, следует соблюдать особую осторожность при назначении препарата пациентам со стенозом аортального или митрального клапана, либо с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Беременность

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) не следует назначать в период беременности. За исключением случаев, когда непрерывная терапия с помощью АРА II считается принципиально необходимой, пациентов, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные антигипертензивные препараты с установившимся профилем безопасности применения во время беременности. В случае если беременность диагностирована, следует немедленно прекратить лечение с помощью АРА II и, при необходимости, начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

Прочие предупреждения и меры предосторожности

Как можно видеть по применению ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, лозартан и другие антагонисты ангиотензина, судя по всему, менее эффективны в понижении артериального давления у афроамериканцев, чем у представителей других рас, возможно, в связи с более высоким показателем распространения низких уровней ренина у афроамериканских пациентов с гипертензией.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные, свидетельствующие о том, что сопутствующее применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена обуславливает увеличение риска развития гипотензии, гиперкалиемии и сниженной функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, двойная блокада РААС посредством комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

В случае если терапия на основе двойной блокады считается абсолютно необходимой, ее следует осуществлять исключительно под наблюдением специалиста, а также при условии проведения частого и тщательного мониторинга функции почек, уровня электролитов и артериального давления. Не следует одновременно назначать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II пациентам с диабетической нефропатией.

Пациенты детского возраста

Амлодипин/лозартан не рекомендуется назначать пациентам младше 18 лет, поскольку данных по его безопасности и эффективности недостаточно.

Препарат Лортенза содержит лактозу и натрий.

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, общим дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат. Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть по сути не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействия, общие для комбинации

Не проводились какие-либо исследования взаимодействия препарата Лортенза с другими лекарственными средствами.

Взаимодействия, связанные с лозартаном

Другие антигипертензивные препараты могут увеличить гипотензивное действие лозартана. Сопутствующее применение с другими препаратами, которые могут вызывать развитие гипотензии в виде нежелательной реакции (например, трициклические антидепрессанты, нейролептические средства, баклофен и амифостин), может повысить риск развития гипотензии.

Лозартан преимущественно метаболизируется цитохромом P450 (CYP) 2C9 в активный метаболит карбоновой кислоты. В ходе клинических испытаний было обнаружено, что флуконазол (ингибитор CYP2C9) снижает воздействие активного метаболита приблизительно на 50%. Было установлено, что одновременное лечение лозартаном и рифампицином (индуктором метаболизма ферментов) на 40% снижает концентрацию активного метаболита в плазме. Клиническая значимость данного действия неизвестна. Не было обнаружено какой-либо разницы в воздействии при

одновременном применении препарата с флувастатином (слабый ингибитор СYP2C9).

Как в случае применения других лекарственных средств, которые блокируют ангиотензин II или его действие, сопутствующее использование других лекарственных препаратов, которые удерживают калий в организме (например, калийсберегающие диуретики: амилорид, триамтерен, спиронолактон) или могут повысить уровень калия (например, гепарин, препараты, содержащие триметоприм), применение калийсодержащих добавок или заменителей соли может привести к повышению уровня калия в сыворотке крови. Сопутствующее применение не рекомендуется.

Сообщалось о случаях обратимого увеличения концентраций лития в сыворотке крови и развития токсических реакций во время одновременного применения лития и ингибиторов АПФ. Сообщалось также об очень редких случаях, связанных с антагонистами рецепторов ангиотензина II. Следует с осторожностью применять литий и лозартан одновременно. Если применение данной комбинации лекарственных средств необходимо, рекомендуется проводить контроль уровня лития в сыворотке крови во время сопутствующего применения препаратов.

Если антагонисты ангиотензина II применяют одновременно с НПВС (то есть с селективными ингибиторами СОХ-2, ацетилсалициловой кислотой в противовоспалительных дозах и с неселективными НПВП), то может наблюдаться ослабление антигипертензивного действия. Сопутствующее применение антагонистов ангиотензина II или диуретиков и НПВП может привести к повышенному риску ухудшения функции почек, включая возможность развития острой почечной недостаточности и увеличения содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Данную комбинацию следует применять с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. Пациенты должны пить воду в требуемом количестве, следует проводить мониторинг функции почек после начала сопутствующей терапии и периодически в ходе лечения.

В клинических исследованиях было продемонстрировано, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) посредством комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена ассоциируется с более высокой частотой развития таких нежелательных явлений, как гипотензия, гиперкалиемия и сниженная функция почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с монотерапией препаратом, воздействующим на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Грейпфрутовый сок содержит компоненты, которые ингибируют ферменты СYP450 и могут снижать концентрацию активного метаболита лозартана, что может снижать терапевтический эффект. Следует избегать употребления грейпфрутового сока при приеме таблеток лозартана.

Взаимодействия, связанные с амлодипином

Влияние других лекарственных средств на амлодипин

Ингибиторы СYP3A4: Одновременное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами СYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые азолы, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к значительному увеличению воздействия амлодипина. Переход к клиническому применению указанных фармакокинетических изменений может быть более выраженным у пациентов пожилого возраста. Таким образом, может потребоваться клинический мониторинг и корректировка дозы.

Индукторы изофермента СYP3A4: При сопутствующем приеме известных индукторов СYP3A4 плазменные концентрации амлодипина могут различаться. Соответственно, рекомендуется контроль артериального давления и корректировка дозы как во время одновременного приема, так и после одновременного приема сопутствующих препаратов, особенно сильных индукторов СYP3A4 (например, рифампицин, зверобой продырявленный).

Не рекомендуется принимать амлодипин с грейпфрутом или грейпфрутовым соком, так как у некоторых пациентов может увеличиваться биодоступность препарата, что приводит к усилению эффекта снижения артериального давления.

Дантролен (инфузия): У животных отмечалось развитие летальной фибрилляции желудочков и сердечно-сосудистой недостаточности и гиперкалиемии после приема верапамила и внутривенного введения дантролена. По причине высокого риска развития гиперкалиемии рекомендуется

избегать одновременного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам, восприимчивым к развитию злокачественной гипертермии, и во время лечения злокачественной гипертермии.

Влияние амлодипина на другие лекарственные средства

Действие амлодипина, направленное на снижение артериального давления, усиливает действие других препаратов с антигипертензивными свойствами, направленное на снижение артериального давления.

Такролимус: Существует риск повышения уровня такролимуса в крови при сопутствующем применении с амлодипином. Чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном назначении амлодипина пациенту, следует контролировать уровень такролимуса в крови и, при необходимости, корректировать его дозу.

Ингибиторы механистической мишени рапамицина (mTOR): ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус, являются субстратами CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При сопутствующем использовании ингибиторов mTOR амлодипин может увеличить воздействие ингибиторов mTOR.

Кларитромицин: Является ингибитором CYP3A4. Существует повышенный риск гипотензии у пациентов, принимающих кларитромицин с амлодипином. Рекомендуется осуществлять тщательное наблюдение пациентов при одновременном применении амлодипина с кларитромицином.

Циклоспорин: Не проводились исследования лекарственного взаимодействия с циклоспорином и амлодипином у здоровых добровольцев и в других популяциях, за исключением пациентов с трансплантатом почки, когда наблюдаются переменное увеличение минимальной концентрации (с среднем 0-40%) циклоспорина. Следует соблюдать осторожность при мониторинге уровней циклоспорина у пациентов с трансплантатом почки, получающих амлодипин, и следует выполнять снижения дозы циклоспорина по мере необходимости.

Симвастатин: Одновременное введение нескольких доз по 10 мг амлодипина и 80 мг симвастатина приводит к увеличению воздействия симвастатина на 77% по сравнению с применением симвастатина в отдельности. Следует ограничивать дозу симвастатина до 20 мг в сутки у пациентов, получающих амлодипин.

При проведении клинических исследований взаимодействия установили, что амлодипин не оказывает влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина или варфарина.

Пациенты детского возраста

Не проводили исследования лекарственного взаимодействия в детской популяции.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Лозартан

Применение АРА II в течение первого триместра беременности не рекомендуется (см. раздел 4.4). Применение АРА II противопоказано в течение второго и третьего триместров беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Подтверждающие эпидемиологические данные, касающиеся риска тератогенности после воздействия ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности, являются неоднозначными; тем не менее, нельзя исключить небольшое увеличение риска. Несмотря на то, что в контролируемых эпидемиологических исследованиях не были получены какие-либо данные в отношении риска, связанного с применением антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II), для данного класса препаратов может существовать аналогичный риск. За исключением случаев, когда непрерывная терапия с помощью АРА II считается принципиально необходимой, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативные антигипертензивные препараты с установленным профилем безопасности применения во время беременности. При наступлении беременности следует немедленно прекратить терапию АРА II и, при необходимости, начать альтернативную терапию.

9094 - 2021

Известно, что воздействие антагонистов рецепторов ангиотензина II во время второго и третьего триместров беременности вызывает фетотоксичность (снижение функции почек, маловодие, задержка окостенения костей черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия). (см. раздел 5.3).

В случае если воздействие АРА II имело место во время второго триместра беременности или позднее, рекомендуется провести ультразвуковое исследование плода с оценкой функции почек и состояния костей черепа.

Младенцы, матери которых получали лечение АРА II, должны находиться под тщательным наблюдением на случай развития гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Амлодипин

Безопасность использования амлодипина во время беременности не установлена.

В исследованиях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность при использовании высоких доз (см. раздел 5.3).

Применение при беременности возможно только при отсутствии более безопасной альтернативы и когда заболевание несет больший риск для матери и плода.

Грудное вскармливание

Информация о применении лозартана при кормлении грудью отсутствует.

Амлодипин выделяется в грудное молоко. Доля материнской дозы, полученная младенцем, оценивается с межквартильным размахом 3-7%, с максимумом 15%. Влияние амлодипина на младенцев не установлено.

Соответственно, применение препарата Лортенза не рекомендуется, и предпочтительны альтернативные методы лечения с улучшенными профилями безопасности во время кормления грудью, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного ребенка.

Фертильность

Обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов наблюдались у некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов. Клинических данных недостаточно относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность. В одном исследовании на крысах было обнаружено неблагоприятное влияние на фертильность у самцов (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Изучение влияния препарата на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводилось. Однако, при осуществлении деятельности, требующей повышенного внимания (управление автомобилем, работа с механизмами), при гипотензивной терапии может возникнуть головокружение и сонливость, особенно в начале лечения или при увеличении дозы. Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения.

Амлодипин может оказывать легкое или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Если пациенты, принимающие амлодипин, страдают от головокружения, головной боли, утомляемости и тошноты, быстрота реакции может быть снижена.

4.8 Нежелательные реакции

Суммарный профиль безопасности

Лозартан

Наиболее распространенным сообщаемым нежелательным явлением в клинических испытаниях являлось головокружение.

Амлодипин

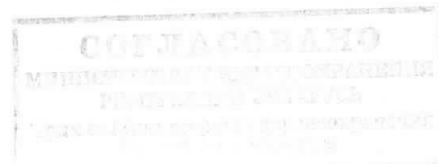
9094 - 2021

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями во время лечения являются сонливость, головокружение, головная боль, сердцебиение, приливы, боль в животе, тошнота, отек голеностопного сустава, ангионевротический отек и утомляемость.

Табличный перечень нежелательных реакций

Следующие нежелательные реакции классифицируются в соответствующие группы по системам органов и в зависимости от частоты возникновения:

- очень часто ($\geq 1/10$),
- часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),
- нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$),
- редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$),
- очень редко ($< 1/10000$),
- частота неизвестна (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).



Гипертензия

Словарь MedDRA Системно-органный класс	Нежелательные явления	Частота	
		Амлодипин	Лозартан
Инфекции и инвазии	инфекции мочевыводящих путей	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	лейкоцитопения	очень редко	-
	тромбоцитопения	очень редко	частота неизвестна
	анемия	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	анафилактические реакции	-	редко
	ангионевротический отек*	очень редко	редко
	васкулит**	-	редко
	реакции гиперчувствительности	очень редко	редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	гипергликемия	очень редко	-
Нарушения психики	бессонница, колебания настроения (включая тревожность)	нечасто	-
	депрессия	нечасто	частота неизвестна
	спутанность сознания	редко	-
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение	часто	часто
	сонливость	часто	нечасто
	головная боль	часто	нечасто
	нарушения сна	-	нечасто
	парестезия	нечасто	-
	гипестезия	нечасто	-
	тремор	нечасто	-
	дисгевзия	нечасто	частота неизвестна
	обморок	нечасто	-
	периферическая нейропатия, вызванная гипертензией	очень редко	-
	мигрень	-	частота неизвестна
	экстрапирамидное расстройство	частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа зрения	зрительные нарушения (включая диплопию)	часто	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	вертиго	-	часто
	тиннитус	нечасто	частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	сердцебиение	часто	нечасто
	стенокардия	-	нечасто

9094 - 2021

	аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцание предсердий)	нечасто	-
	инфаркт миокарда	очень редко	-
Нарушения со стороны сосудистой системы	приливы	часто	-
	(ортостатическая) гипотензия (включая дозозависимые ортостатические явления)	-	нечасто
	гипотензия	нечасто	-
	васкулит	очень редко	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	диспноэ	часто	-
	ринит	нечасто	-
	кашель	нечасто	частота неизвестна
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	боль в животе	часто	нечасто
	тошнота, диспепсия, изменение ритма дефекации (включая диарею и запор)	часто	-
	рвота, сухость во рту	нечасто	-
	кишечная непроходимость	-	нечасто
	гастрит, гиперплазия десен	очень редко	-
	диарея	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	гепатит	очень редко	редко
	панкреатит	очень редко	частота неизвестна
	нарушение функции печени	-	частота неизвестна
	желтуха	очень редко	-
	повышение уровня печеночных ферментов***	очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сыпь	нечасто	нечасто
	алопеция, пурпура, изменение цвета кожи, повышенное потоотделение, экзантема	нечасто	-
	зуд	нечасто	частота неизвестна
	крапивница	нечасто	частота неизвестна
	светочувствительность	очень редко	частота неизвестна
	мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке	очень редко	-
	токсический эпидермальный некролиз	частота неизвестна	-
	Отеки лодыжек, судороги в мышцах	часто	-
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей	миалгия	нечасто	частота неизвестна
	артралгия	нечасто	частота неизвестна
	рабдомиолиз	-	частота неизвестна
	боль в спине	нечасто	частота неизвестна
	Болезненные позывы на мочеиспускание, никтурия, учащенное мочеиспускание	нечасто	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	эректильная дисфункция/импотенция	нечасто	частота неизвестна
	гинекомастия	нечасто	-
Общие расстройства и	патологическая усталость	часто	нечасто

9094 - 2021

нарушения в месте введения	отек	очень часто	нечасто
	астения	часто	нечасто
	чувство общего недомогания	нечасто	частота неизвестна
	болевы ощущения	нечасто	-
	боль в груди	нечасто	-
	гриппоподобные симптомы	-	частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные	гиперкалиемия	-	часто
	увеличение уровня аланина-минотрансферазы (АЛТ) §	-	редко
	гипонатриемия	-	частота неизвестна
	увеличение массы тела, снижение массы тела	нечасто	-

* Включая отек гортани, голосовой щели, лица, губ, глотки и / или языка (вызывающий обструкцию дыхательных путей); у некоторых из указанных пациентов отмечался ангионевротический отёк в прошлом в связи с применением других лекарственных средств, включая ингибиторы АПФ

** Включая пурпуру Шенлейна-Геноха

|| Особенно у пациентов с истощением интраваскулярного объема, например, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или при лечении диуретиками в высокой дозировке

§ Обычно проходит после прекращения лечения

***В основном соответствует холестазу.

Амлодипин: сообщалось об исключительных случаях экстрапирамидного синдрома.

Лозартан

Частота развития побочных реакций, выявленных в ходе проведения плацебо-контролируемых клинических исследований и на основе опыта пострегистрационного применения

Нежелательная реакция	Частота развития побочных реакций при приеме препарата по назначению			Прочее
	<i>Гиперчувствительные пациенты с гипертрофией левого желудочка</i>	<i>Хроническая сердечная недостаточность</i>	<i>Гипертензия и сахарный диабет 2-го типа с заболеванием почек</i>	<i>Опыт пострегистрационного применения</i>
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
анемия		часто		частота неизвестна
тромбоцитопения				частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы				
Реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, ангионевротический отек* и васкулит**				редко
Нарушения психики				
депрессия				частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы				
головокружение	часто	часто	часто	
сонливость				
головная боль		нечасто		
нарушения сна				
парестезия		редко		
мигрень				частота неизвестна
дисгевзия				частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта				
вертиго	часто			
тиннитус				частота неизвестна

9094 - 2021

Нарушения со стороны сердца				
сердцебиение				
стенокардия				
обморок		редко		
мерцательная аритмия		редко		
Нарушения со стороны сосудистой системы				
(ортостатическая) гипотензия (включая дозозависимые ортостатические явления)		часто	часто	
Цереброваскулярные события		редко		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
диспноэ		нечасто		
кашель		нечасто		частота неизвестна
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
боль в животе				
кишечная непроходимость				
диарея		нечасто		частота неизвестна
тошнота		нечасто		
рвота		нечасто		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
панкреатит				частота неизвестна
гепатит				редко
нарушение функции печени				частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
крапивница		нечасто		частота неизвестна
зуд		нечасто		частота неизвестна
сыпь		нечасто		частота неизвестна
светочувствительность				частота неизвестна
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей				
миалгия				частота неизвестна
артралгия				частота неизвестна
рабдомиолиз				частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
почечная недостаточность		часто		
почечная недостаточность		часто		
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы				
эректильная дисфункция/импотенция				частота неизвестна
Общие расстройства и нарушения в месте введения				
астения	часто	нечасто	часто	
патологическая усталость	часто	нечасто	часто	
отек				
чувство общего недомогания				частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные				
гиперкалиемия		нечасто †	часто ‡	
увеличение уровня аланинаминотрансферазы				

(АЛТ) §				
увеличение уровня мочевины крови, уровня креатинина в сыворотке крови и уровня калия в сыворотке крови		часто		
гипонатриемия				частота неизвестна
гипогликемия			часто	

* Включая отек гортани, голосовой щели, лица, губ, глотки и / или языка (вызывающий обструкцию дыхательных путей); у некоторых из указанных пациентов отмечался ангионевротический отёк в прошлом в связи с применением других лекарственных средств, включая ингибиторы АПФ

** Включая пурпуру Шенлейна-Геноха

|| Особенно у пациентов с истощением интраваскулярного объема, например, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или при лечении диуретиками в высокой дозировке

† Часто у пациентов, которые получали 150 мг лозартана вместо 50 мг

‡ В клиническом исследовании, проведенном у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с нефропатией, гиперкалиемия > 5,5 ммоль/л развилась у 9,9% пациентов, получавших таблетки лозартана, и у 3,4% пациентов, получавших плацебо § Обычно проходит после отмены препарата

§ Обычно восстанавливается после прекращения приема

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Вследствие ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов группы риска были зарегистрированы изменения функции почек, включая почечную недостаточность; данные изменения функции почек могут быть обратимыми после прекращения лечения (см. раздел 4.4)

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

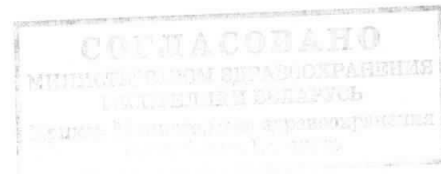
220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон/факс отдела фармаконадзора: +375(17) 242 00 29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>



4.9 Передозировка

Симптомы интоксикации

Доступные данные предполагают, что сильная передозировка амлодипина может привести к избыточной периферической вазодилатации и возможной рефлекторной тахикардии. Сообщалось о развитии тяжелой и стойкой артериальной гипотензии, в том числе с развитием шока и летального исхода.

Редко сообщалось о некардиогенном отеке легких в результате передозировки амлодипина, который может проявляться отсроченным началом (через 24–48 часов после приема внутрь) и требует искусственной вентиляции легких. Ранние реанимационные мероприятия (включая перегрузку жидкостью) для поддержания перфузии и сердечного выброса могут быть провоцирующими факторами.

9094 - 2021

Доступны ограниченные данные в отношении передозировки лозартана у людей. Наиболее вероятными проявлениями передозировки будут гипотензия и тахикардия. Брадикардия может развиться вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции.

Лечение интоксикации

В некоторых случаях может помочь промывание желудка. После перорального приема показано введение достаточной дозы активированного угля. Было продемонстрировано, что у здоровых добровольцев использование активированного угля в течение времени до 2 часов после применения амлодипина 10 мг приводило к снижению скорости абсорбции амлодипина.

Клинически значимая гипотензия, связанная с передозировкой препарата Лортенза, требует активной поддержки сердечно-сосудистой системы, включая частый мониторинг сердечной и дыхательной функции, возвышенное положение конечностей, контроль объема циркулирующей жидкости и мочеиспускания. Вазоконстриктор может применяться для восстановления тонуса сосудов и артериального давления, при условии, что отсутствуют противопоказания к его применению. Внутривенное введение кальция глюконата может быть полезным для устранения последствий блокады кальциевых каналов. Гемодиализ для лозартана и амлодипина неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Вещества, влияющие на систему ренин-ангиотензин. Антагонисты ангиотензина II и блокаторы кальциевых каналов; код АТХ: C09DB06.

Лозартан

Лозартан является синтетическим пероральным антагонистом рецептора ангиотензина II (типа AT₁). Ангиотензин II, мощное сосудосуживающее средство, является основным активным гормоном системы ренин/ангиотензина и важным фактором, определяющим патофизиологию гипертензии. Ангиотензин II связывается с AT₁-рецептором во многих тканях (например, в сосудистой гладкой мышце, надпочечниках, почках и сердце) и оказывает важное биологическое действие, включая сосудосуживающее действие и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию клеток гладких мышц.

Лозартан выборочно блокирует рецептор AT₁. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* лозартан и его фармакологически активный метаболит карбоновой кислоты E-3174 блокируют все физиологически значимые действия ангиотензина II вне зависимости от источника или метода синтеза.

Лозартан не обладает агонистическим действием и не блокирует другие гормональные рецепторы или ионные каналы, которые играют важную роль для регуляции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лозартан не ингибирует АПФ (кининазу II), фермент, который приводит к распаду брадикинина. Следовательно, усиления нежелательных реакций, связанных с брадикинином, не происходит.

При приеме лозартана, удаление отрицательной обратной связи ангиотензина II, прекращающей секрецию ренина, приводит к увеличению активности ренина в плазме. Увеличение активности ренина в плазме приводит к увеличению ангиотензина II в плазме. Несмотря на данные повышения, сохраняется антигипертензивная активность и подавление концентрации альдостерона в плазме, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. После прекращения применения лозартана значения активности ренина в плазме и ангиотензина II снизились до исходных значений в течение трех дней.

Лозартан и его основной активный метаболит имеют гораздо более высокую связь с AT₁-рецептором, чем с AT₂-рецептором. Активный метаболит в 10-40 раз более активен, чем лозартан, в весовом отношении.

Исследования гипертензии

В контролируемых клинических исследованиях прием лозартана один раз в сутки пациентами с легкой или умеренной эссенциальной гипертензией приводил к статистически значимому сниже-

нию систолического и диастолического артериального давления. Измерения артериального давления через 24 часа после приема дозы препарата в сравнении с измерением через 5-6 часов после приема дозы препарата показали снижение артериального давления в течение 24 часов; сохранялся естественный суточный ритм. Снижение артериального давления на конце интервала дозирования составило 70-80% от эффекта, наблюдаемого через 5-6 часов после приема дозы. Отмена терапии лозартаном у пациентов с гипертензией не приводит к резкому повышению артериального давления («рикошету»). Несмотря на выраженное снижение артериального давления, лозартан не оказывал клинически значимого влияния на частоту сердечных сокращений. Лозартан одинаково эффективен у мужчин и женщин, а также у более молодых (моложе 65 лет) и пожилых гипертензивных пациентов.

Исследование LIFE

Исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension, воздействие лозартана для снижения конечной точки при гипертензии) представляло собой рандомизированное, тройное слепое, активно контролируемое исследование с участием 9193 пациентов с гипертензией в возрасте от 55 до 80 лет с документированной ЭКГ гипертрофией левого желудочка. Пациенты были рандомизированы на получение лозартана 50 мг один раз в сутки или атиенолола 50 мг один раз в сутки. Если целевое артериальное давление ($< 140/90$ мм рт. ст.) не было достигнуто, сначала добавляли гидрохлоротиазид (12,5 мг) и, если требовалось, затем увеличивали дозу лозартана или атиенолола до 100 мг один раз в сутки. Другие антигипертензивные средства, за исключением ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензина II или бета-блокаторов, добавляли, если требовалось, для достижения целевого артериального давления. Средняя продолжительность последующего наблюдения составила 4,8 года.

Первичной конечной точкой являлась составная конечная точка сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости, измеряемой снижением совокупной частоты сердечно-сосудистой смерти, инсульта и инфаркта миокарда. Артериальное давление было существенно снижено до схожих уровней в двух группах. Лечение лозартаном приводило к снижению риска на 13,0% ($p = 0,021$, 95% доверительный интервал 0,77-0,98) по сравнению с атиенололом для пациентов, достигающих первичной составной конечной точки. Это преимущественно приписывалось снижению частоты инсульта. Лечение лозартаном снижало риск инсульта на 25% по сравнению с применением атиенолола ($p = 0,001$, 95% доверительный интервал 0,63 - 0,89). Частота сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда не различались значительно между группами терапии.

Расовая принадлежность

В исследовании LIFE пациенты негроидной расы, получавшие лозартан, имели более высокий риск достичь первичной комбинированной конечной точки (например, сердечного инфаркта, сердечно-сосудистой смерти) и особенно инсульта, чем пациенты негроидной расы, получавшие атиенолол. Соответственно, результаты, наблюдаемые с лозартаном по сравнению с атиенололом в исследовании LIFE в отношении сердечно-сосудистой смертности/заболеваемости, неприменимы для негроидных пациентов с гипертензией и гипертрофией левого желудочка.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

В рамках двух крупных рандомизированных контролируемых исследований (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial [продолжающееся международное исследование, направленное на сравнение телмисартана в виде монотерапии и в комбинации с рамиприлом с учетом конечной точки]) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes [исследование нефропатии при сахарном диабете, проводимое Министерством по делам ветеранов])) проводилось изучение применения комбинации из ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось среди пациентов, анамнез которых включал сердечно-сосудистое или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2-го типа, сопровождающийся признаками ишемического поражения органов-мишеней.

Исследование VA NEPHRON-D проводилось среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией. В данных исследованиях не было продемонстрировано какое-либо значительное благоприятное воздействие на почечные и (или) сердечно-сосудистые исходы

9094 - 2021

и показатель смертности, при этом наблюдался более высокий риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и (или) гипотензии по сравнению с монотерапией. Данные результаты также являются значимыми для других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, учитывая их схожие фармакодинамические свойства.

Таким образом, не следует одновременно назначать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II пациентам с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints [исследование применения алискирена при сахарном диабете с использованием конечных точек в виде сердечно-сосудистого и почечного заболевания]) было направлено на изучение пользы от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а также с хроническим заболеванием почек и (или) сердечно-сосудистым заболеванием. Исследование было завершено досрочно ввиду повышенного риска возникновения неблагоприятных исходов. Смерть по причине сердечно-сосудистого нарушения и инсульт наблюдались чаще (в количественном отношении) в группе, получавшей алискирен, по сравнению с группой, получавшей плацебо, при этом нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, представляющие интерес (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек), наблюдались чаще в группе, получавшей алискирен, чем в группе, получавшей плацебо.

Амлодипин

Амлодипин представляет собой препарат группы дигидропиридина, снижает переход ионов кальция в клетку (блокатор медленных каналов или антагонист ионов кальция) и подавляет трансмембранный переход ионов кальция в гладкомышечные клетки сердца и сосудов.

Механизм антигипертензивного эффекта амлодипина осуществляется благодаря воздействию прямого релаксанта на гладкую мускулатуру сосудов. Точный механизм, которым амлодипин облегчает стенокардию, полностью не установлен, но амлодипин снижает общую ишемическую нагрузку следующими двумя действиями:

- Амлодипин расширяет периферические артериолы и, таким образом, снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузку) для сердца. Так как частота сердечных сокращений остается стабильной, это снижение постнагрузки на сердце снижает потребление энергии миокардом и требования к кислороду.

- Механизм действия амлодипина также может включать расширение основных коронарных артерий и коронарных артериол, в неизмененных и ишемизированных зонах. Это расширение увеличивает доставку кислорода в миокард у пациентов со спазмом коронарной артерии (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).

При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления на протяжении 24 ч (в положении больного лежа и стоя). В связи с медленным развитием действия острая гипотензия не является особенностью применения амлодипина.

У пациентов со стенокардией прием амлодипина один раз в сутки увеличивает толерантность к физической нагрузке, замедляет развитие приступов стенокардии и ишемической депрессии сегмента ST до 1 мм, снижает частоту приступов стенокардии и потребления нитроглицерина.

Амлодипин не был связан с нежелательными метаболическими эффектами или изменениями липидов плазмы и подходит для использования у пациентов с астмой и подагрой.

Применение у пациентов с болезнью коронарных артерий (БКА)

Эффективность амлодипина в предотвращении клинических явлений у пациентов с болезнью коронарных артерий (БКА) оценивалась в независимом, многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием 1997 пациентов; «Сравнение амлодипина с эналаприлом в отношении ограничения числа случаев тромбоза» (CAMELOT). Из этих пациентов 663 получали амлодипин 5-10 мг, 673 пациентов получали эналаприл 10-20 мг, 655 пациентов получали плацебо, в дополнение к стандартной терапии статинами, бета-блокаторами, диуретиками и аспирином, в течение 2 лет. Ключевые результаты по эффективности представлены в таблице 1. Результаты показывают, что лечение амлодипином было связано с

9094 - 2021

меньшим количеством госпитализаций по поводу стенокардии и меньшим количеством процедур по реваскуляризации у пациентов с БКА.

Таблица 1. Частота значимых клинических результатов для CAMELOT

	Частота сердечно-сосудистых событий, кол-во (%)			Амлодипин в сравнении с плацебо	
	Амлодипин	Плацебо	Эналаприл	Отношение рисков (95% ДИ)	P-значение
Результаты лечения					
Первичная конечная точка					
Нежелательные сердечно-сосудистые явления	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,540,88)	0,003
Индивидуальные компоненты					
Коронарная реваскуляризация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,540,98)	0,03
Госпитализация по поводу стенокардии	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41- 0,82)	0,002
Нефатальный ИМ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Инсульт или ТИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Госпитализация по поводу ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Реанимация после остановки сердца	0	4 (0,6)	1 (0,1)	н.д.	0,04
Впервые диагностированное заболевание периферических сосудов	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24
Сокращения: ЗСН, застойная сердечная недостаточность; ДИ, доверительный интервал; ИМ, инфаркт миокарда; ТИА, транзиторная ишемическая атака.					

Применение у пациентов с гипертензией

Рандомизированное двойное слепое исследование заболеваемости и смертности под названием Антигипертензивная и липидоснижающая терапия для предотвращения сердечного приступа (ALLHAT) было проведено для сравнения более новых лекарственных терапий: амлодипин 2,5-10 мг/сутки (блокатор кальциевых каналов) или лизиноприл 10-40 мг/сутки (ингибитор АПФ) как препаратов первой линии с тиазидным диуретиком, хлорталидоном 12,5-25 мг/сутки при гипертензии от легкой до умеренной».

Всего 33 357 пациентов с гипертензией в возрасте 55 лет и более были рандомизированы и прослеживались в среднем 4,9 лет. У пациентов имелся по меньшей мере один дополнительный фактор риска ЗСН, включая: предшествовавший инфаркт миокарда или инсульт (> 6 месяцев до набора) или документирование других атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (всего 51,5%), сахарных диабет 2 типа (36,1%), HDL-C < 35 мг/дл (11,6%), гипертрофия левого желудочка, диагностированная электрокардиограммой или электрокардиографией (20,9%), курение (на тот момент) (21,9%).

Первичной конечной точкой являлась составная точка фатальной ЗСН или нефатальный инфаркт

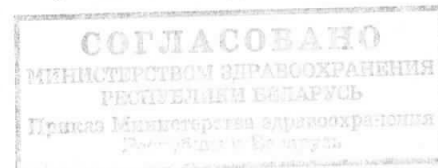
миокарда. Отсутствовали значительные различия в первичной конечной точке между терапией на основе амлодипина и терапией на основе хлорталидона. ОР 0,98 95% ДИ (0,90 - 1,07) $p = 0,65$. Среди вторичных конечных точек частота сердечной недостаточности (компонент составной комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки) была значительно выше в группе амлодипина, по сравнению с группой хлорталидона (10,2% против 7,7%, ОР 1,38, 95% ДИ [1,25 - 1,52] $p < 0,001$). Однако отсутствовали значительные различия в смертности по любой причине между терапией на основе амлодипина и терапией на основе хлорталидона. ОР 0,96 95% ДИ [0,89 - 1,02] $p = 0,2$.

Применение у пациентов с сердечной недостаточностью

Гемодинамические исследования и основанные на физической нагрузке контролируемые клинические испытания у пациентов с сердечной недостаточностью класса NYHA II-IV показали, что амлодипин не приводил к клиническому ухудшению, по измерению устойчивости к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка и клинической симптоматики.

Плацебо-контролируемое исследование (PRAISE), предназначенное для оценки пациентов с сердечной недостаточностью NYHA класса III-IV, получающих дигоксин, диуретики и ингибиторы АПФ, показало, что амлодипин не приводил к увеличению риска смертности или общей смертности и заболеваемости с сердечной недостаточностью.

В последующем долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-2) амлодипина у пациентов с сердечной недостаточностью NYHA III и IV без клинических симптомов или объективных находок, предполагающих ишемическую болезнь или лежащих в ее основе, при стабильных дозах ингибиторов АПФ, наперстянке и диуретиков, амлодипин не оказывал влияние на общую смертность от сердечно-сосудистых событий. В той же популяции амлодипин был связан с повышенной частотой сообщений об отеке легких.



5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

Лозартан

После перорального применения лозартан хорошо всасывается и подвергается пресистемному метаболизму, образуя активный метаболит карбоновой кислоты и другие неактивные метаболиты. Системная биодоступность таблеток лозартана составляет приблизительно 33%. Средние пиковые концентрации лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 час и через 3-4 часа соответственно.

Амлодипин

После перорального применения терапевтических доз амлодипин хорошо всасывался, с пиковыми уровнями в крови через 6-12 часов после приема дозы препарата. Была рассчитана абсолютная биодоступность, которая составила 64% - 80%. На биодоступность амлодипина не влияет прием пищи.

Распределение

Лозартан

Лозартан и его активный метаболит на $\geq 99\%$ связываются с белками плазмы, прежде всего - с альбумином. Объем распределения лозартана составляет 34 литра.

Амлодипин

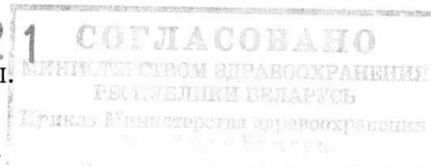
Объем распределения составляет примерно 21 л/кг. Исследования *in vitro* показали, что амлодипин связывается с белками плазмы до 97,5%.

Биотрансформация

Лозартан

Около 14% внутривенно или перорально вводимой дозы лозартана преобразуется в его активный метаболит. После перорального и внутривенного введения ^{14}C -меченого лозартана калия, радиоактивность циркулирующей плазмы будет, в первую очередь, связана с лозартаном и его активным метаболитом. Минимальное преобразование лозартана в его активный метаболит наблюдалось примерно у одного процента исследуемых пациентов.

9094 - 2021



Кроме активного метаболита образуются неактивные метаболиты.

Амлодипин

Амлодипин широко метаболизируется в неактивные метаболиты.

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 около 74 мл/мин и 26 мл/мин, соответственно. Если лозартан применяют перорально, около 4% дозы выводится без изменений с мочой, и около 6% дозы выводится из организма выделяется с мочой в виде активного метаболита. Фармакокинетика лозартана и его активного метаболита линейна при пероральном применении лозартана калия в дозах до 200 мг.

После перорального применения концентрация лозартана и его активного метаболита в плазме крови снижается полиэкспоненциально, с конечным периодом полураспада около 2 часов и 6-9 часов соответственно. Лозартан и его активный метаболит не накапливаются в плазме при однократном ежедневном приеме дозировки 100 мг.

Лозартан и его метаболиты выводятся как с желчью, так и с мочой. После приема пероральной дозы/внутривенного введения ^{14}C -меченого лозартана человеком, около 35%/43% радиоактивности выделяется с мочой и 58%/50% - с фекалиями.

Амлодипин

Терминальный период полувыведения из плазмы составляет 35-50 часов и согласуется с дозированием раз в сутки. Примерно 10% родительского соединения и 60% метаболитов выводится с мочой.

Почечная недостаточность

Лозартан

Концентрация лозартана в плазме не изменилась у пациентов с клиренсом креатинина выше 10 мл/мин. По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, AUC лозартана была примерно в 2 раза выше у пациентов на гемодиализе.

Концентрации активного метаболита в плазме не изменяются у пациентов с нарушением функции почек или пациентов на гемодиализе.

Лозартан и активный метаболит не могут выводиться из организма путем гемодиализа.

Амлодипин

Амлодипин широко метаболизируется в неактивные метаболиты. 10% родительского соединения выводится с мочой в неизменном виде. Изменения концентраций амлодипина не коррелируют со степенью почечной недостаточности. Амлодипин не диализуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Лозартан

У пациентов с легкой и умеренной степенью алкогольного цирроза печени, уровень лозартана и его активного метаболита в плазме после перорального применения был, соответственно, в 5 и в 1,7 раза выше, чем у молодых добровольцев мужского пола (см. разделы 4.2 и 4.4).

Амлодипин

Имеются ограниченные клинические данные относительно применения амлодипина у пациентов с нарушением функции печени. У пациентов с печеночной недостаточностью снижен клиренс амлодипина, что приводит к более длительному периоду полувыведения и увеличению AUC приблизительно на 40 - 60%.

Пол

Лозартан

У женщин с артериальной гипертензией уровень лозартана в плазме был до двух раз выше, чем у пациентов мужского пола с артериальной гипертензией, тогда как уровень активного метаболита в плазме не отличался у мужчин и женщин.

Пожилые пациенты

Лозартан

У пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией концентрации лозартана и его ак-

тивного метаболита в плазме практически не отличаются от данных показателей у молодых пациентов с артериальной гипертензией.

Амлодипин

Время до достижения пиковых плазменных концентраций амлодипина сравнимо у пожилых пациентов и более молодых субъектов. Клиренс амлодипина имеет тенденцию к снижению с последующим увеличением площади под кривой (AUC) и периода полувыведения у пожилых пациентов. Увеличения AUC и времени полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью соответствовали ожидаемым для этой группы пациентов в данном исследовании (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при использовании»).

5.3 Данные доклинической безопасности

Амлодипин

Репродуктивная токсикология

Исследования репродукции у крыс и мышей показали отложенную дату родов, увеличение длительности родов и уменьшение выживаемости потомства при применении доз приблизительно в 50 раз выше максимальной рекомендованной дозы для человека, на основании мг/кг.

Снижение фертильности

Отсутствует влияние на фертильность у крыс, получавших амлодипин (самцы в течение 64 дней, самки в течение 14 дней до спаривания) в дозах до 10 мг/кг/сутки (в 8 раз* больше рекомендованной дозы для человека 10 мг на основании мг/м²). В другом исследовании, в котором самцы крысы получали амлодипина безилат в течение 30 дней в дозе, сравнимой с дозой для человека на основании мг/кг, было обнаружено снижение плазменного фолликулостимулирующего гормона и тестостерона, как и снижение плотности спермы и количества зрелых сперматид и клеток Сертоли.

Канцерогенез, мутагенез

Крысы и мыши, получавшие амлодипин в рационе в течение двух лет, в концентрациях, рассчитанных на обеспечение уровней суточной дозы 0,5, 1,25 и 2,5 мг/кг/сутки, не показали признаков канцерогенности. Наивысшая доза (для мышей - близкая к рекомендованной клинической дозе 10 мг на основе мг/м², а у крыс - в два раза превышающая ее*) была близка к максимально переносимой дозе для мышей, но не для крыс. В результате исследований мутагенности не было выявлено эффектов на уровне генов или хромосом, связанных с лекарственным средством.

*На основании массы пациента 50 кг

Лозартан

На основании доклинических данных, полученных в рамках традиционных исследований общей фармакологии, генотоксичности и канцерогенного потенциала, какие-либо особые риски для человека не выявлены. В исследованиях токсичности многократной дозы применение лозартана вызывало снижение параметров эритроцитов (эритроциты, гемоглобин, гематокрит), увеличение азота мочевины в сыворотке и иногда увеличение креатинина в сыворотке крови, снижение массы сердца (без гистологической корреляции) и изменения желудочно-кишечного тракта (поражение слизистых оболочек, язвы, эрозии, геморрагии). Как и другие вещества, непосредственно влияющие на систему ренин-ангиотензин, было показано, что лозартан вызывает нежелательные эффекты в отношении позднего формирования плода, что приводит к смерти плода и мальформациям.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные ингредиенты: целлактоза 80 (альфа-лактоза моногидрат, порошок целлюлозы), целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, кукурузный (маисовый) крахмал, натрия крахмалгликолят, железа оксид желтый (E172), кремния диоксид коллоидный

9094 - 2021

безводный, магния стеарат; пленочная оболочка: Опадрай П белый (поливиниловый спирт частично гидролизированный, титана диоксид (E171), макрогол, тальк), железа оксид желтый (E172) (для дозировок 100 мг/10 мг, 50 мг/5 мг) железа оксид красный (E172) (для дозировок 100 мг/5 мг, 50 мг/10 мг и 50 мг/5 мг).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере (ОПА/АІ/ПВХ пленка и алюминиевая фольга). 4 блистера с листком-вкладышем в картонной пачке.

10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере (ОПА/АІ/ПВХ пленка и алюминиевая фольга). 3 блистера с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

