Амзаар



Код АТХ:

- C09DB

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Амлодипин
- Лозартан

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] [МНН] Википедия[МНН] [МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "АТ1" на одной стороне.

	1 таб.
амлодипина камзилат	7.84 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг
лозартан калия	50 мг

Вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол - 0.1 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 17 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 265.1 мг, маннитол - 40 мг, повидон К30 - 5 мг, кросповидон - 12 мг, магния стеарат - 3 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза 2910 - 8 мг, гипролоза - 2 мг, титана диоксид - 1.8 мг, тальк - 0.2 мг.

10 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
300 шт. - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового или светло-розового цвета, продолговатые, двояковыпуклые, с гравировкой "АТ2" на одной стороне.

	1 таб.
амлодипина камзилат	7.84 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	5 мг
лозартан калия	100 мг

Вспомогательные вещества: бутилгидрокситолуол - 0.1 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 17 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 407.1 мг, маннитол - 40 мг, повидон К30 - 5 мг, кросповидон - 18 мг, магния стеарат - 5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза 2910 - 12 мг, гипролоза - 3 мг, титана диоксид - 2.7 мг, тальк - 0.3 мг, краситель железа оксид желтый - 0.045 мг, краситель железа оксид красный - 0.045 мг.

10 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
300 шт. - флаконы полиэтиленовые (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Органотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Комбинированный антигипертензивный препарат, содержащий активные компоненты с дополняющим друг друга гипотензивным действием: амлодипин (блокаторов медленных кальциевых каналов, БМКК, производное дигидропиридина) и лозартан (антагонист рецепторов ангиотензина II). Активные компоненты препарата обладают разным механизмом гипотензивного действия: амлодипин - за счет вазодилатации снижает ОПСС, лозартан - за счет воздействия на РААС ингибирует эффекты ангиотензина II, что приводит к более выраженному снижению АД по сравнению с таковым на фоне монотерапии каждым препаратом.

Амлодипин

Амлодипин - производное дигидропиридина, представляющее собой оптически неактивную смесь оптически активных изомеров. Амлодипин блокирует медленные кальциевые каналы, тем самым ингибируя трансмембранный переход кальция внутрь клеток миокарда и гладкомышечных клеток сосудов. Снижает АД путем прямого расслабляющего эффекта на гладкую мускулатуру артериальных сосудов. В доклинических исследованиях амлодипин оказывал более выраженное действие на гладкомышечные клетки по сравнению с кардиомиоцитами. Амлодипин не оказывает негативного влияния ни на атриовентрикулярную проводимость, ни на сократимость миокарда. Препарат уменьшает сопротивляемость сосудов почек и увеличивает почечный кровоток.

Исследования амлодипина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-IV функциональных классов по классификации NYHA показали, что амлодипин не оказывает негативного влияния на толерантность к физической нагрузке, фракцию выброса или какие-либо клинические показатели, а также обмен веществ, в частности, на концентрации липидов и глюкозы в плазме крови. При однократном приеме внутрь эффект амлодипина начинается через 2-4 часа и сохраняется в течение 24 часов. Максимальный гипотензивный эффект достигается не ранее 4 недель от начала приема препарата. Амлодипин снижает АД у пациентов, находящихся в положении "лежа" и "сидя", а также при физической нагрузке. Поскольку фармакодинамический эффект препарата развивается постепенно, амлодипин не вызывает резкого снижения АД или рефлекторной тахикардии. Амлодипин уменьшает выраженность гипертрофии левого желудочка. Гемодинамические эффекты препарата сохраняются неизменными при долгосрочном применении.

Амлодипина камзилат химически сходен с более распространенным в клинической практике амлодипина безилатом, но обладает по сравнению с ним лучшей фотостабильностью. По данным доклинических исследований как камзилат, так и безилат обладают одинаковыми показателями фармакодинамики и фармакокинетики. В токсикологических исследованиях амлодипина камзилата у животных не было выявлено дополнительных токсических эффектов или генотоксического потенциала относительно амлодипина безилата.

Фармакодинамическое действие амлодипина камзилата и амлодипина безилата оказалось сопоставимым при однократном приеме дозы 5 мг здоровыми добровольцами мужского пола. В частности, обе соли амлодипина оказывали сопоставимое действие на систолическое и диастолическое АД, а также увеличение частоты сердечных сокращений, с максимальным развитием гипотензивного эффекта в интервале 6.7-11.9 ч после приема и максимального повышения частоты сердечных сокращений в течение 19 ч после приема. Снижение систолического и диастолического АД примерно на 13 и 15 мм рт. ст., соответственно, наблюдалось в обоих случаях, с возвращением АД к исходным значениям через 24 ч от момента приема, что соответствует известному фармакокинетическому и гемодинамическому профилю амлодипина безилата.

Лозартан

Лозартан является синтетическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (тип АТ1) для приема внутрь. Ангиотензин II, мощный вазоконстриктор, является главным гормоном РААС и важным определяющим фактором патофизиологии артериальной гипертензии. Ангиотензин II связывается с рецепторами АТ1, имеющимися во многих тканях организма (гладкая мускулатура сосудов, надпочечники, почки и сердце) и опосредует такие важные эффекты как вазоконстрикция и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов.

Лозартан селективно блокирует АТ1-рецепторы. Как in vitro, так и in vivo лозартан и его фармакологически активный карбоксилированный метаболит Е-3174 блокируют все физиологически связанные действия ангиотензина II, независимо от источника или пути его синтеза в организме.

Лозартан не обладает агонистическим действием и не блокирует рецепторы других гормонов или ионных каналов, участвующих в регуляции сердечно-сосудистой деятельности. Помимо этого, лозартан не ингибирует АПФ, расщепляющий брадикинин. Соответственно, при приеме лозартана не наблюдается потенцирования опосредованных брадикинином нежелательных эффектов.

При приеме лозартана устранение отрицательной обратной связи ангиотензина II и секреции ренина приводит к повышению активности ренина плазмы АРП, что, в свою очередь, повышает концентрацию ангиотензина в плазме

крови. Несмотря на данные изменения, гипотензивное действие и снижение концентрации альдостерона в плазме крови сохраняются, указывая на эффективную блокаду АТ1-рецепторов. Через три дня после прекращения приема лозартана, активность ренина плазмы и концентрация ангиотензина в плазме крови снижаются до исходных значений.

Фармакокинетика

Амлодипина безилат

Всасывание

При приеме в терапевтических дозах амлодипин хорошо абсорбируется, и C_{max} в плазме крови наблюдается через 6-12 ч. Абсолютная биодоступность оценивается в диапазоне от 64 до 80%. Прием пищи не влияет на всасывание амлодипина.

Распределение

C_{ss} достигается через 7-8 дней приема. V_d составляет около 21 л/кг. Связывание с белками плазмы - 98%.

Метаболизм

Плазменный клиренс составляет 7 мл/мин/кг. Амлодипин в значительной степени метаболизируется в печени до неактивных метаболитов.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет 30-40 ч. 10% амлодипина и 60% метаболитов выводится почками.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

$T_{1/2}$ амлодипина увеличен у пациентов с печеночной недостаточностью.

Амлодипина камзилат

Сравнительное исследование фармакокинетики амлодипина камзилата и референсного препарата амлодипина безилата при однократном приеме в дозе 5 мг показало схожие профили всасывания. C_{max} в плазме крови, в среднем, составили 3,6 нг/мл для амлодипина безилата и 3.7 нг/мл - для амлодипина камзилата, а время их достижения составило соответственно 6.9 ч и 7.3 ч. $T_{1/2}$ составили соответственно 42.2 ч и 39.3 ч. Полученные данные соответствуют инструкции по применению и литературным данным для амлодипина безилата. Таким образом, была показана биоэквивалентность амлодипина камзилата в дозе 5 мг оригинальному препарату амлодипина безилату в той же дозе.

Лозартан

Всасывание

При приеме внутрь, лозартан хорошо всасывается. Системная биодоступность таблеток лозартана составляет около 33%, C_{max} лозартана и его активного метаболита в плазме наблюдается через 1 и 3-4 ч, соответственно.

Распределение

Как лозартан, так и его активный метаболит более чем на 99% связываются с белками плазмы, главным образом - с альбумином. V_d лозартана составляет 34 л.

Метаболизм

Лозартан подвергается метаболизму первичного прохождения через печень с образованием активного карбоксилированного метаболита, а также других, неактивных метаболитов. Около 14% в/в введенной или принятой внутрь дозы лозартана превращается в его активный метаболит. При в/в введении или приеме внутрь ^{14}C-меченного лозартана калия, большая часть радиоактивной метки в кровотоке соответствовала лозартану и его активному метаболиту. Минимальный наблюдавшийся в клинических исследованиях уровень биотрансформации лозартана до активного метаболита составлял 1%.

Выведение

Клиренс лозартана и его активного метаболита составляет 60 мл/мин и 50 мл/мин соответственно. Почечный клиренс - 74 мл/мин и 26 мл/мин, соответственно. При приеме внутрь около 4% дозы выводится почками в неизмененном виде, и 6% - в виде активного метаболита. Фармакокинетика лозартана и его активного метаболита является линейной при приеме внутрь в дозах до 200 мг.

При приеме внутрь, концентрация лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально, с конечным $T_{1/2}$ около 2 ч и 6-9 ч соответственно. В дозе 100 мг при приеме 1 раз/сут, ни лозартан, ни его активный метаболит не кумулируют в плазме.

Лозартан и его метаболиты выводится почками и через кишечник с желчью. При приеме внутрь и в/в введении ^{14}C-меченного лозартана у человека, 35% и 43% радиоактивности, соответственно, лозартана и его активного метаболита обнаруживается в моче, 58% и 50% - в кале.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пожилых пациентов с повышенным АД концентрация лозартана и его активного метаболита в плазме незначительно отличается от таковых у молодых пациентов. У женщин с повышенным АД концентрации лозартана в плазме в 2 раза выше, чем у мужчин, тогда как концентрация его активного метаболита не отличается между полами. У пациентов с умеренно или средне выраженным алкогольным циррозом печени, концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме при приеме внутрь увеличились, соответственно, в 5 и 1,7 раз по сравнению с таковыми у молодых мужчин-добровольцев.

Концентрация лозартана в плазме не изменяется у пациентов с клиренсом креатинина выше 10 мл/мин. По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, AUC лозартана в 2 раза выше, чем у пациентов, находящихся на гемодиализе. Концентрации в плазме его активного метаболита не изменяются у пациентов с почечной недостаточностью и пациентов, находящихся на гемодиализе. Ни лозартан, ни его активный метаболит нельзя удалить посредством гемодиализа.

Комбинаиця амлодипин + лозартан

В сравнительных клинических исследованиях совместного применения амлодипина камзилата и лозартана и применения комбинации амлодипина камзилата с лозартаном в дозах 5/50 мг и 5/100 мг, фармакокинетические показатели в обоих случаях совпадали как для амлодипина, так и для лозартана и его активного метаболита Е-3174. Была показана биоэквивалентность между комбинацией и совместным приемом по значениям C_{max}, AUC для амлодипина камзилата, лозартана и Е-3174 в обеих дозах, за исключением C_{max} лозартана в комбинации 5/50 мг. Поскольку терапевтическая активность лозартана по большей части обусловлена его активным метаболитом, было заключено, что комбинация 5/50 мг терапевтически эквивалентна совместно назначаемым амлодипину 5 мг и лозартану 50 мг.

Показания к применению:

— артериальная гипертензия у пациентов, которым показана комбинированная терапия.

Относится к болезням:

- Артериальная гипертензия
- Гипертензия

Противопоказания:

— тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);

— гемодинамически выраженный стеноз устья аорты;

— шок;

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— тяжелая артериальная гипотензия;

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью*

— пациенты со сниженным ОЦК, например, при приеме диуретиков в высоких дозах, выраженной диарее, рвоте и других состояниях, приводящих к гиповолемии;

— пациенты, находящиеся на диете с ограничением поваренной соли;

— пациенты с почечной недостаточностью (КК<20 мл/мин) и пациенты, находящиеся на гемодиализе;

— гиперкалиемия;

— артериальная гипотензия;

— печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);

— СССУ (выраженная брадикардия, тахикардия);

— хроническая сердечная недостаточность неишемической этиологии (II-IV функционального класса по классификации NYHA);

— аортальный стеноз, митральный стеноз;

— гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;

— острый инфаркт миокарда (и в течение 1 месяца после него);

— пожилой возраст.

Способ применения и дозы:

Амзаар принимают внутрь, независимо от приема пищи, с небольшим количеством воды один раз в сутки. Начинать лечение препаратом Амзаар необходимо в случае предварительного титрования доз амлодипина и лозартана, соответственно 1 таблетке Амзаара 5 мг+50 мг или 5 мг+100 мг. При необходимости возможен прямой переход с монотерапии амлодипином или лозартаном на терапию препаратом Амзаар.

Амзаар можно назначать пациентам, АД которых в недостаточной степени контролируется амлодипином или лозартаном в тех же дозах, что присутствуют в комбинации (5/50 мг или 5/100 мг).

Пациенты, одновременно принимающие лозартан и амлодипин, могут быть переведены на Амзаар с теми же дозами этих препаратов.

У **пациентов с почечной недостаточностью при КК от 50 до 20 мл/мин** коррекции дозы не требуется. Амзаар не рекомендуется применять у пациентов с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин и у пациентов на гемодиализе, так как может потребоваться коррекция дозы компонентов препарата.

Не рекомендуется применение Амзаара у **пациентов со сниженным ОЦК** (например, при приеме диуретиков в высоких дозах). При этом в случае восполнения ОЦК прием Амзаара возможен, если не рекомендована более низкая доза лозартана - 25 мг.

Применение препарата Амзаар возможно у **пациентов с печеночной недостаточностью (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью)**, которым по решению врача допускается назначение лозартана в дозе 50 мг.

Амзаар можно применять у **пациентов старше 65 лет** при переносимости дозы лозартана 50 мг.

Амзаар не рекомендуется применять у **детей и подростков в возрасте до 18 лет** из-за недостаточности данных по эффективности и безопасности в данной группе.

Побочное действие:

Определение частоты побочных реакций в соответствии с ВОЗ: очень часто (> 1/10); часто (> 1/100, < 1/10); нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000) и очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (оценить частоту по имеющимся данным невозможно).

Со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль; нечасто - сонливость.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто - запор, дискомфорт в области живота, диспепсия, рвота, эзофагеальный рефлюкс.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - кожный зуд, крапивница.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - ощущение сердцебиения, "приливы" крови к коже лица, ортостатическая гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - одышка.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - системное головокружение.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - повышенная частота мочеиспускания.

Общие расстройства: нечасто - астения, дискомфорт или боль в груди, чувство переполнения в животе, периферические отеки.

Побочные эффекты отмечавшиеся при приеме компонентов Амзаара (амлодипина и лозартана), также могут являться его потенциальными побочными эффектами, несмотря на то, что данные побочные эффекты не отмечались в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде применения Амзаара.

Амлодипин

Со стороны нервной системы: часто - головная боль (особенно в начале лечения), головокружение, повышенная утомляемость, сонливость; нечасто - общее недомогание, гиперестезии, парестезии, периферическая невропатия, тремор, бессонница, необычные сновидения, повышенная возбудимость, тревожность; очень редко - мигрень, апатия, ажитация, атаксия, амнезия, астения, повышенное потоотделение.

Со стороны психики: нечасто - лабильность настроения, депрессия.

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, боли в животе; нечасто - рвота, запор или диарея, метеоризм, диспепсия, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, жажда; редко - гиперплазия десен, повышение аппетита; очень редко - панкреатит, гастрит, желтуха (обусловленные холестазом), гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, гепатит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - ощущение сердцебиения; нечасто - чрезмерное снижение АД; очень редко - обморок, одышка, васкулит, ортостатическая гипотензия, развитие или усугубление течения ХСН, нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцание предсердий), инфаркт миокарда, боль в грудной клетке, отек легких, отеки нижних конечностей.

Со стороны системы кроветворения: очень редко - тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, никтурия; очень редко - дизурия, полиурия.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - гинекомастия, импотенция.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - одышка, ринит; очень редко - кашель.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - мышечные судороги, миалгия, артралгия, боль в спине, артроз; редко - миастения.

Со стороны кожных покровов: часто - "приливы" крови к коже лица; редко - эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона; очень редко - алопеция, ксеродермия, холодный пот, нарушение пигментации кожи.

Аллергические реакции: очень редко - кожный зуд, сыпь (в т.ч. эритематозная, макуло-папулезная сыпь, крапивница), отек Квинке, многоформная эритема, реакции фоточувствительности.

Со стороны органов чувств: нечасто - звон в ушах, диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах; очень редко - паросмия.

Со стороны обмена веществ: очень редко - гипергликемия.

Прочие: нечасто - снижение массы тела, увеличение массы тела, носовое кровотечение.

Лозартан

Со стороны нервной системы: часто - головокружение, астения, головная боль, утомляемость повышенная слабость, бессонница; нечасто - нарушение мозгового кровообращения, нарушения сна, сонливость, расстройство памяти, периферическая невропатия, парестезии, гиперестезии, тремор, атаксия, системное головокружение, ухудшение памяти, мигрень, нервозность.

Нарушения психики: нечасто - беспокойство, тревожное расстройство, спутанность сознания, депрессия, необычные сновидения, паническое расстройство.

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, диарея, диспепсия, боль в животе; нечасто - анорексия, нарушение вкуса, запор, зубная боль, сухость во рту, метеоризм, гастрит, гепатит, нарушение функции печени, панкреатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - алопеция, сухость кожи, кожная сыпь, покраснение кожи, пурпура Шенлейн-Геноха, фотосенсибилизация, зуд, повышенное потоотделение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - инфаркт миокарда, стенокардия, нарушения ритма сердца (мерцательная аритмия, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), ощущение сердцебиения, ортостатическая гипотензия, обморок (синкопе), артериальная гипотензия, васкулит.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - анемия; редко - тромбоцитопения.

Со стороны дыхательной системы: часто - одышка, бронхит, сухой кашель, дискомфорт в области глотки, носовое кровотечение, ринит, ларингит, боль в груди.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - звон в ушах.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - нарушение частоты мочеиспускания, никтурия, инфекция мочевыводящих путей, очень редко - почечная недостаточность.

Со стороны органа зрения: нечасто - нечеткость зрения, чувство жжения/укола в глазу, конъюнктивит, снижение остроты зрения.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - снижение либидо, импотенция.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто - подагра.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - судороги, скелетно-мышечная боль, припухлость суставов, ригидность суставов; нечасто - артралгия, артрит, фибромиалгия; редко - рабдомиолиз.

Аллергические реакции: нечасто - крапивница, ангионевротический отек.

Общие расстройства: отек лица, лихорадка, астения, повышенная слабость.

Передозировка:

Случаи передозировки Амзаара неизвестны. Ниже приведены данные о передозировке амлодипина и лозартана, принимаемых по отдельности.

Амлодипин

Симптомы: передозировка амлодипина может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и, возможно, рефлекторной тахикардии. В описанных случаях отмечался длительный выраженный гипотензивный эффект, вплоть до шокового состояния и летального исхода.

Лечение: прием активированного угля здоровыми добровольцами непосредственно или в течение 2 ч после приема внутрь 10 мг амлодипина значительно снижает всасывание последнего. При необходимости показано промывание желудка. Клинически значимая артериальная гипотензия при передозировке Амзаара требует проведения комплекса мер по нормализации состояния сердечно-сосудистой системы, необходимо приподнять ноги пациента, осуществлять постоянный контроль за функциональными показателями сердца и дыхательной системы, ОЦК и объема диуреза. Для восстановления тонуса сосудов и АД может потребоваться введение сосудосуживающих средств, предварительно убедившись в отсутствии противопоказаний к их применению. Для устранения блокады кальциевых каналов эффективно внутривенное введение кальция глюконата. Выведение амлодипина с помощью гемодиализа маловероятно.

Лозартан

Имеются ограниченные данные о передозировке препарата у человека.

Симптомы: артериальная гипотензия и тахикардия; возможно развитие брадикардии вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции.

Лечение: при возникновении симптоматической артериальной гипотензии, следует назначить поддерживающую терапию. Ни лозартан, ни его активный метаболит невозможно удалить из организма с помощью гемодиализа.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Беременность

Амзаар противопоказан при беременности, и его прием должен быть немедленно прекращен при установлении беременности.

Токсическое и летальное воздействие на организм плода и новорожденного

Амлодипин

Лекарственные средства, прямо воздействующие на РААС, могут вызывать повреждения и гибель плода и новорожденного при назначении беременным. Описаны единичные случаи применения ингибиторов АПФ при беременности.

Применение во II и III триместрах беременности препаратов, непосредственно воздействующих на РААС, связано с такими повреждениями плода и новорожденного как артериальная гипотензия, неонатальная гипоплазия костей черепа, анурия, обратимая и необратимая почечная недостаточность, смерть. Также отмечались случаи

олигогидроамниона, предположительно развившегося в результате сниженной функции почек у плода. В этих случаях олигогидроамнион был ассоциирован с контрактурами конечностей, черепно-лицевыми деформациями и гипоплазией легких плода. Помимо этого, отмечались случаи преждевременных родов, задержки внутриутробного развития и незаращения артериального протока, однако связи с воздействием препарата в этих случаях обнаружено не было. Перечисленные побочные эффекты, по-видимому, не являются следствием применения препарата в первом триместре беременности. Тем не менее, беременные, принимавшие препараты АРА в первом триместре, должны быть обязательно информированы о последствиях приема данных препаратов во II-III триместрах.

В зависимости от срока беременности можно применять стресс-тест на маточные сокращения, бесстрессовый тест или оценку биофизического профиля плода. При этом, как врач, так и пациентка должны быть осведомлены о том, что олигогидроамнион может проявиться уже после развития необратимых повреждений плода. Дети, подвергшиеся в анамнезе in utero воздействию препаратов АРА, должны находиться под врачебным наблюдением из-за повышенной вероятности артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии. В случае олигурии, в первую очередь, необходима коррекция АД и почечной перфузии. Обменная гемотрансфузия или гемодиализ необходимы для коррекции артериальной гипотензии и/или в качестве замещения функции почек.

Лозартан

Применение во II и III триместрах беременности препаратов, действующих на РААС, могут вызывать серьезные повреждения или даже гибель развивающегося плода, поэтому при установлении беременности прием лозартана должен быть немедленно прекращен. Поскольку почечная перфузия плода, зависящая от РААС, развивается со II триместра беременности; риск для плода возрастает при приеме лозартана во II или III триместре.

Период лактации

Неизвестно, происходит ли экскреция амлодипина и/или лозартана в грудное молоко, но в доклинических исследованиях у животных отмечались значительные концентрации амлодипина и/или активного метаболита лозартана в грудном молоке. Амзаар не рекомендуется применять в период грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Гипотензивный эффект Амзаара может усиливаться при одновременном применении с другими гипотензивными средствами, поэтому одновременное назначение различных гипотензивных средств должно быть обосновано.

Амлодипин

Амлодипин можно безопасно применять для терапии артериальной гипертензии вместе с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ. В отличие от других БМКК клинически значимого взаимодействия амлодипина (III поколение БМКК) не было обнаружено при совместном применении с НПВС, в т.ч. и с индометацином. Возможно усиление гипотензивного действия БМКК при совместном применении с тиазидными и "петлевыми" диуретиками, ингибиторами АПФ и нитратами, а так же усиление их гипотензивного действия при совместном применении с альфа$_1$-адреноблокаторами, нейролептиками.

Совместное применение амлодипина с ингибиторами CYP3A4 требует тщательного контроля симптомов гипотензии и периферических отеков. При одновременном назначении дилтиазема в дозе 180 мг/сут и амлодипина в дозе 5 мг/сут пожилым пациентам системная экспозиция амлодипина повышается на 60%. Эритромицин при совместном применении повышает C_{max} амлодипина у молодых пациентов на 22%, а у пожилых - на 50%. В то же время, сильные ингибиторы CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут повышать концентрацию амлодипина в плазме в еще большей степени.

Несмотря на то, что точной количественной оценки взаимодействия амлодипина и индукторов CYP3A4 (например, рифампицина, зверобоя продырявленного) не получено, на фоне их совместного применения рекомендуется постоянный контроль АД.

Бета-адреноблокаторы при одновременном назначении с амлодипином могут вызвать обострение течения сердечной недостаточности.

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

Однократный прием 100 мг силденафила у пациентов артериальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

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

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

Нейролептики и изофлуран - усиление гипотензивного действия производных дигидропиридина.

При в/в введении дантролена на фоне лечения амлодипином возможны коллапс, аритмии, снижение силы сердечных сокращений и гиперкалиемия.

Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.

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

Амлодипин не изменяет фармакокинетику циклоспорина.

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

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

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

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

Грейпфрутовый сок: одновременный однократный прием 240 мг грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина.

Алюминий- или магнийсодержащие антациды: их однократный прием не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Лозартан

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

У некоторых пациентов с нарушениями функции почек, которые получали лечение НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, одновременное назначение ингибиторов АПФ и/или препаратов АРА, включая лозартан, может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек вплоть до развития острой почечной недостаточности. Обычно данный эффект обратим. НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут снижать эффект блокаторов рецепторов ангиотензина II, включая лозартан. Поэтому гипотензивный эффект антагонистов рецепторов ангиотензина II может быть ослаблен при одновременном применении НПВС, в частности, селективных ингибиторов ЦОГ-2. Таким образом, одновременное применение Амзаара с НПВС необходимо проводить с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек.

"Двойная" блокада РААС: установлено, что у пациентов с атеросклерозом, сердечной недостаточностью или диабетом с поражением органов-мишеней "двойная" блокада РААС (одновременное применение ингибиторов АПФ и препаратов АРА) ассоциируется с более частыми осложнениями терапии в виде артериальной гипотензии, обморока (синкопе), гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая, острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией каждым препаратом. В связи с этим, комбинированное лечение ингибиторами АПФ и препаратами АРА требует индивидуализированного подхода и постоянного контроля функциональной активности почек.

Не отмечалось фармакокинетически значимого взаимодействия препарата с такими лекарственными средствами как гидрохлоротиазид, дигоксин, варфарин, циметидин и фенобарбитал. Прием рифампина, индуктора лекарственного метаболизма, снижает концентрации лозартана и его активного метаболита.

У человека изучены два ингибитора изофермента CYP3A4. Кетоконазол не влияет на биотрансформацию лозартана, вводимого внутривенно, до активного метаболита, а эритромицин не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику лозартана при приеме внутрь.

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

Особые указания и меры предосторожности:

Пациенты со сниженным ОЦК

У пациентов со сниженным ОЦК (например, при приеме высоких доз диуретиков, выраженной диарее, рвоте и других состояниях, приводящих к гиповолемии) в начале терапии Амзаара может развиться симптоматическая артериальная гипотензия. Перед назначением Амзаара дефицит ОЦК должен быть устранен. Для пациентов, чья суточная доза лозартана составляет 25 мг, применение Амзаара не рекомендуется.

Особые указания и меры предосторожности, относящиеся к амлодипину

Благодаря длительному $T_{1/2}$ в плазме крови, вазодилатация, развившаяся в результате приема амлодипина, может сохраняться и после его отмены. Таким образом, назначение другого вазодилататора после отмены амлодипина следует проводить с осторожностью, при индивидуальной оценке дозы, интервала дозирования и активном контроле состояния пациента.

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

Особые указания и меры предосторожности, относящиеся к лозартану

Гиперкалиемия (содержание калия в плазме > 5.5 ммоль/л) отмечалась у 1.5% пациентов, принимавших лозартан в виде монотерапии. Ни в одном из этих случаев не требовалась отмена препарата. Совместное с лозартаном назначение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, триамтерена, амилорида), препаратов калия, калийсодержащих заменителей соли, а также препаратов, прием которых может приводить к повышению концентрации калия в плазме (например, гепарина), должно быть обосновано (особенно у пожилых пациентов с нарушением функции почек), а содержание калия в плазме должна находиться под контролем.

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Согласно исследованиям фармакокинетики, у пациентов с циррозом печени наблюдается значительно повышение концентрации лозартана в плазме. Применение лозартана не рекомендуется у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), а также у пациентов с печеночной недостаточностью (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), которым рекомендовано снижение дозы лозартана до 25 мг в сутки.

Патенты с почечной недостаточностью

Вследствие подавления РААС у части пациентов, принимавших лозартан, отмечались обратимые при отмене препарата изменения функции почек.

У пациентов, почечная функция которых может зависеть от активности РААС (например, при хронической сердечной недостаточности III-IV функционального класса по классификации NYHA), применение ингибиторов АПФ сопровождалось олигурией и/или нарастающей азотемией и, изредка, острой почечной недостаточностью и/или летальным исходом. Схожая картина наблюдалась и при применении лозартана у таких пациентов. В клинических исследованиях применение ингибиторов АПФ у пациентов с одно- или двусторонним стенозом почечной артерии, приводило к увеличению концентрации креатинина и азота мочевины в плазме. Подобный эффект наблюдался и при приеме лозартана у данной группы, он был обратим при отмене препарата.

Влияние на способность управления автомобилем и работы с механизмами

Пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими механизмами при приеме препарата Амзаар, учитывая риск развития головокружения.

При нарушениях функции почек

При клиренсе креатинина от 50 до 20 мл/мин коррекции дозы не требуется. Амозартан не рекомендуется применять у пациентов с клиренсом креатинина менее 20 мл/мин и у пациентов на гемодиализе, так как может потребоваться коррекция дозы компонентов препарата.

При нарушениях функции печени

Применение препарата Амозартан возможно у пациентов с печеночной недостаточностью (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), которым по решению врача допускается назначение лозартана в дозе 50 мг.

Применение в пожилом возрасте

Препарат Амозартан возможно применять у пациентов старше 65 лет при переносимости дозы лозартана 50 мг.

Применение в детском возрасте

Амозартан не рекомендуется применять у пациентов моложе 18 лет из-за недостаточности данных по эффективности и безопасности в данной группе (см. раздел «Противопоказания»).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. . Срок годности - 2 года (в блистерах), 3 года (во флаконах).

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Amzaar