

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лозартан-Ксантис, 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лозартан-Ксантис, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лозартан-Ксантис, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лозартан.

Лозартан-Ксантис, 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 12,500 мг лозартана калия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: маннитол (см. раздел 4.4.).

Лозартан-Ксантис, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50,000 мг лозартана калия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: маннитол (см. раздел 4.4.).

Лозартан-Ксантис, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100,000 мг лозартана калия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: маннитол (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лозартан-Ксантис, 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые таблетки двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

На поперечном разрезе – внутренний слой белого или почти белого цвета.

Лозартан-Ксантис, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые таблетки двояковыпуклой формы с риской с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе – внутренний слой белого или почти белого цвета.

Лозартан-Ксантис, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные таблетки двояковыпуклой формы с риской с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе – внутренний слой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Лозартан-Ксантис показан к применению у взрослых.

- Артериальная гипертензия.
- Снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, проявляющееся совокупным снижением частоты сердечно-сосудистой смертности, частоты инсульта и инфаркта миокарда.
- Хроническая болезнь почек у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2 с сопутствующей протеинурией $\geq 0,5$ г/сутки в качестве антигипертензивного средства в составе комплексной терапии.
- Хроническая сердечная недостаточность при неэффективности лечения ингибиторами АПФ или непереносимости ингибиторов АПФ. Не рекомендуется переводить пациентов с хронической сердечной недостаточностью и стабильными показателями при приеме ингибиторов АПФ на терапию лозартаном.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Лозартан-Ксантис можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами.

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

Стандартная начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг препарата Лозартан-Ксантис 1 раз в сутки. Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 3–6 недель от начала терапии. У некоторых пациентов для достижения большего эффекта доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы — 100 мг препарата Лозартан-Ксантис 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

У пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (например, при приеме больших доз диуретиков) начальную дозу лозартана следует снизить до 25 мг 1 раз в сутки (см. раздел 4.4.).

Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной недостаточностью

Нет необходимости в подборе начальной дозировки у пожилых пациентов и пациентов с почечной недостаточностью, включая пациентов на диализе.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с заболеванием печени в анамнезе рекомендуется назначать более низкие дозы препарата Лозартан-Ксантис (см. раздел 4.4.).

Снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка

Стандартная начальная доза препарата Лозартан-Ксантис составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем рекомендуется добавить гидрохлоротиазид в низких дозах или увеличить дозу препарата Лозартан-Ксантис до максимальной суточной дозы — 100 мг 1 раз в сутки, с учетом степени снижения АД.

Хроническая болезнь почек у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей протеинурией ≥ 5 г/сутки

Стандартная начальная доза препарата Лозартан-Ксантис составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем можно увеличить дозу препарата Лозартан-Ксантис до максимальной суточной дозы — 100 мг 1 раз в сутки, с учетом степени снижения АД. Препарат Лозартан-Ксантис может быть назначен в комбинации с другими гипотензивными средствами (диуретиками, блокаторами медленных кальциевых каналов, альфа- и бета-адреноблокаторами, гипотензивными средствами центрального действия), инсулином и другими гипогликемическими средствами (производными сульфонилмочевины, глитазонами и ингибиторами глюкозидазы).

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза препарата Лозартан-Ксантис для пациентов с ХСН составляет 12,5 мг 1 раз в сутки. Как правило, доза титруется с недельным интервалом (т.е. 12,5 мг/сут, 25 мг/сут, 50 мг/сут, 100 мг/сут, до максимальной дозы — 150 мг 1 раз в сутки), в зависимости от индивидуальной переносимости.

Дети

Эффективность и безопасность у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Способ применения

Препарат Лозартан-Ксантис принимают внутрь вне зависимости от приема пищи 1 раз в сутки.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к лозартану и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел 4.5.).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.
- Тяжелые нарушения функции печени (отсутствует опыт применения).
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; гиперкалиемия; состояния после трансплантации почки (отсутствует опыт применения); аортальный или митральный стенозы; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность с сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью; тяжелая хроническая сердечная недостаточность (IV функционального класса по классификации NYHA); хроническая сердечная недостаточность с угрожающими жизни аритмиями; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; первичный гиперальдостеронизм; ангионевротический отек в анамнезе; артериальная гипотензия; нарушения водно-электролитного баланса; нарушения функции печени; нарушения функции почек.

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

Реакции гиперчувствительности

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, глотки/гортани и/или языка) необходимо тщательное наблюдение (см. раздел 4.8.).

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса или снижение объема циркулирующей крови (ОЦК).

У пациентов со сниженным ОЦК (например, получающих лечение большими дозами диуретиков) может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. Коррекцию

таких состояний необходимо проводить до назначения лозартана или начинать лечение с более низкой дозы лозартана.

Нарушение водно-электролитного баланса является характерным для пациентов с нарушением функции почек с сахарным диабетом или без сахарного диабета, поэтому необходимо тщательное наблюдение за данными пациентами. В клинических исследованиях с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа с протеинурией количество случаев развития гиперкалиемии было больше в группе, принимавшей лозартан, чем в группе, принимавшей плацебо. Несколько пациентов прекратили терапию в связи с возникшей гиперкалиемией (см. раздел 4.8., подраздел «Лабораторные и инструментальные данные»).

Во время лечения лозартаном не рекомендуется принимать калийсберегающие диуретики, препараты калия или содержащие калий заменители поваренной соли.

Аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II следует с особой осторожностью применять у пациентов с аортальным стенозом, митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Как и при применении других лекарственных средств, оказывающих действие на РААС, у пациентов с ХСН и с или без нарушения функции почек, существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии или острого нарушения функции почек. Так как отсутствует достаточный опыт применения лозартана у пациентов с ХСН и сопутствующим тяжелым нарушением функции почек, у пациентов с тяжелой ХСН (IV функционального класса по классификации NYHA), а также у пациентов с ХСН и симптоматическими угрожающими жизни аритмиями, у данных групп пациентов лозартан следует применять с осторожностью.

Нарушения функции печени

Данные фармакокинетических исследований указывают на то, что концентрация лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени значительно увеличивается, поэтому пациентам с нарушениями функции печени в анамнезе лозартан следует назначать в более низкой дозе. Отсутствует опыт применения лозартана у пациентов с тяжелыми

нарушениями функции печени, поэтому препарат не должен применяться у данной группы пациентов (см. разделы 4.2., 4.3. и 5.1.).

Нарушения функции почек

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

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

Трансплантация почки

Данные о применении лозартана у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствуют.

Первичный гиперальдостеронизм

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

Особые группы пациентов

Этнические различия

Как и ингибиторы АПФ, лозартан и другие АРА II оказывают менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас, что может объясняться более высокой распространенностью состояний с низкой активностью ренина плазмы крови у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

Анализ данных всей популяции пациентов, включенных в исследование LIFE по изучению влияния лозартана на снижение частоты развития основного критерия оценки исследования у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка ($n = 9193$), показал, что способность лозартана по сравнению с ателололом снижать риск развития инсульта и инфаркта миокарда, а также уменьшать показатель сердечно-сосудистой смертности у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (на 13%, $p = 0,021$) не распространяется на пациентов

негроидной расы, хотя оба режима терапии эффективно снижали уровень АД у данных пациентов. В данном исследовании лозартан по сравнению с ателололом уменьшал показатель сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка всех рас, кроме негроидной ($n = 8660$, $p = 0,003$). Однако в данном исследовании пациенты негроидной расы, получавшие ателолол, имели меньший риск развития основного составного критерия оценки исследования (т.е. меньшую комбинированную частоту развития сердечно-сосудистой смертности, инсульта и инфаркта миокарда) по сравнению с пациентами той же расы, принимавшими лозартан ($p = 0,03$).

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

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

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

Эмбриотоксичность

Применение лекарственных средств, воздействующих на РААС, во II и III триместрах беременности снижает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких плода и деформациями скелета. Возможные нежелательные явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход. При диагностировании беременности лозартан должен быть сразу отменен (см. раздел 4.6.)

Двойная блокада РААС

Сообщалось о развитии артериальной гипотензии, обморока, инсульта, гиперкалиемии и нарушении функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) у восприимчивых пациентов, особенно если применяется комбинированная терапия средствами, влияющими на РААС.

Одновременное применение АРА II (в т.ч. лозартана) с алискиреном или с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с

умеренной почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

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

В тех случаях, когда одновременное назначение двух лекарственных средств, воздействующих на РААС, является абсолютно необходимым, их применение должно находиться под контролем врача с особой осторожностью и с регулярным мониторингом функции почек, показателей АД и содержания электролитов в плазме крови.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Двойная блокада РААС

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциируется с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушением функции почек (в том числе развитием острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно лозартан и другие ЛС, влияющие на РААС.

Одновременное применение АРА II с алискиреном или с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

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

Другие гипотензивные лекарственные средства

Гипотензивные средства могут увеличивать антигипертензивное действие лозартана. Усиление антигипертензивного действия лозартана и увеличение риска развития артериальной гипотензии также возможно при одновременном применении других препаратов, которые снижают АД в качестве основного или побочного действия (таких, как трициклические антидепрессанты, нейролептики, баклофен, амифостин).

Препараты, увеличивающие содержание калия в крови

Одновременное применение лозартана (как и других лекарственных средств, блокирующих ангиотензин II или его эффекты) с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, эплереноном, триамтереном, амилоридом), препаратами калия или калийсодержащими заменителями поваренной соли и другими лекарственными

препаратами, способными повышать содержание калия в сыворотке крови (включая гепарин), может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП, в том числе *селективные ингибиторы ЦОГ-2* и *ацетилсалициловая кислота в высоких дозах (≥ 3 г в сутки)*, могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств, включая лозартан. Вследствие этого антигипертензивный эффект лозартана, как и других гипотензивных средств, может быть снижен при применении с *НПВП*, в том числе с *селективными ингибиторами ЦОГ-2*.

У некоторых пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию *НПВП* (в том числе *селективными ингибиторами ЦОГ-2*), одновременное применение АРА II или ингибиторов АПФ может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности и повышение содержания калия в плазме крови. Данные эффекты обычно обратимы.

Одновременное применение АРА II и *НПВП* должно проводиться с осторожностью (особенно у пациентов с нарушенной функцией почек и пациентов пожилого возраста). Пациенты должны получать адекватное количество жидкости. Рекомендуется тщательно контролировать функцию почек как в начале, так и в процессе лечения.

Препараты лития

Как ингибиторы АПФ и другие лекарственные средства, влияющие на выведение натрия, лозартан может снижать выведение лития почками и приводить к усилению его токсического действия. Поэтому при одновременном применении *препаратов лития* и АРА II необходимо тщательно мониторировать концентрацию лития в сыворотке крови.

Фармакокинетические взаимодействия

В клинических исследованиях по изучению фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств не были выявлены клинически значимые взаимодействия лозартана с *гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином и фенobarбиталом*.

Рифампицин

Рифампицин, являющийся индуктором метаболизма лекарственных средств, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в крови на 40%.

Ингибиторы CYP3A4

В клинических исследованиях было изучено применение двух ингибиторов изофермента CYP3A4: *кетоконазола* и *эритромицина*. *Кетоконазол* не влиял на метаболизм лозартана до активного метаболита после внутривенного введения лозартана. *Эритромицин* не оказывал клинически значимого эффекта при приеме лозартана внутрь.

Ингибиторы CYP2C9

Показано, что у пациентов, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента CYP2C9. Эти данные дают возможность полагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется преимущественно изоферментом CYP2C9.

Флуконазол, ингибитор изофермента CYP2C9, примерно на 50% снижает концентрацию активного метаболита лозартана в крови. Не было выявлено изменений экспозиции лозартана при его одновременном приеме с флувастатином (слабый ингибитор изофермента CYP2C9).

Клиническая значимость изменений фармакокинетики лозартана при его одновременном применении с ингибиторами изофермента CYP2C9 неизвестна.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лозартан противопоказан во время беременности. Терапию лозартаном нельзя начинать во время беременности. Если пациенткам, планирующим беременность, продолжение терапии лозартаном считается необходимым, следует заменить лозартан на альтернативные гипотензивные средства, которые имеют установленный профиль безопасности при применении во время беременности.

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

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

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

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

В случае если невозможно подобрать альтернативную терапию взамен терапии лекарственными средствами, воздействующими на РААС, необходимо проинформировать пациентку о возможном риске терапии для плода. Необходимо проведение периодических ультразвуковых исследований с целью оценки интраамниотического пространства. При выявлении олигогидрамниона необходимо прекратить прием лозартана, если только он не является жизненно необходимым для матери. В зависимости от срока беременности необходимо проведение соответствующих тестов у плода. Пациентки и врачи должны знать, что олигогидрамнион может не выявляться до появления необратимых повреждений плода. Необходимо тщательное наблюдение за новорожденными, матери которых принимали лозартан во время беременности, с целью контроля артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Лактация

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось исследований для оценки влияния лозартана на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако необходимо соблюдать осторожность при применении гипотензивной терапии и управлении транспортными средствами или работе с механизмами, поскольку возможно развитие головокружения и сонливости, особенно в начале терапии или при увеличении дозы.

4.8. Нежелательные реакции

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота нежелательных реакций (НР) распределяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); очень редко (от $< 1/10\,000$); частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

В целом лозартан хорошо переносится пациентами с АГ. Нежелательные явления носят легкий и преходящий характер и не требуют отмены препарата. Суммарная частота НР при приеме лозартана сопоставима с данным показателем при приеме плацебо. В контролируемых клинических исследованиях частота отмены терапии по причине клинически выраженных НР составила 2,3% в группе пациентов, принимавших лозартан, и 3,7% в группе пациентов, принимавших плацебо.

В контролируемых клинических исследованиях лозартана у пациентов с АГ наблюдались следующие НР:

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: головокружение;

нечасто: сонливость, головная боль, нарушения сна.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

часто: системное головокружение (вертиго).

Нарушения со стороны сердца:

нечасто: ощущение сердцебиения, стенокардия.

Нарушения со стороны сосудов:

нечасто: (ортостатическая) гипотензия (включая опосредованные дозой ортостатические эффекты) (особенно у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), например, у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности или пациентов, получающих лечение высокими дозами диуретиков).

Желудочно-кишечные нарушения:

нечасто: боль в области живота, запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто: кожная сыпь.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

нечасто: слабость, повышенная утомляемость, отеки.

Лабораторные и инструментальные данные:

часто: гиперкалиемия;

редко: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (обычно возвращалась к норме после отмены терапии).

Контролируемые клинические исследования показали, что лозартан, в основном, хорошо переносится пациентами с АГ и гипертрофией левого желудочка. В данных исследованиях наблюдались следующие НР:

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: головокружение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

часто: системное головокружение (вертиго).

Общие нарушения и реакции в месте введения:

нечасто: слабость, повышенная утомляемость.

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

Контролируемые клинические исследования показали, что лозартан, в основном, хорошо переносится пациентами с сахарным диабетом 2 типа и протеинурией. В данных исследованиях наблюдались следующие НР:

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: головокружение.

Нарушения со стороны сосудов:

часто: (ортостатическая) гипотензия (включая опосредованные дозой ортостатические эффекты) (особенно у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), например, у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности или пациентов, получающих лечение высокими дозами диуретиков).

Общие нарушения и реакции в месте введения:

нечасто: слабость, повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные:

часто: гиперкалиемия (в клиническом исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нефропатией гиперкалиемия (более 5,5 ммоль/л) наблюдалась у 9,9% пациентов, принимавших лозартан, и у 3,4% пациентов, принимавших плацебо), гипогликемия.

Контролируемые клинические исследования показали, что лозартан, в основном, хорошо переносится пациентами с ХСН. В данных исследованиях наблюдались следующие НР:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

часто: анемия.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: головокружение;

нечасто: головная боль;

редко: парестезия.

Нарушения со стороны сердца:

редко: обморок, фибрилляция предсердий, нарушение мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны сосудов:

часто: (ортостатическая) гипотензия (включая опосредованные дозой ортостатические эффекты) (особенно у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), например, у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности или пациентов, получающих лечение высокими дозами диуретиков).

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

нечасто: одышка, кашель.

Желудочно-кишечные нарушения:

нечасто: диарея, тошнота, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто: крапивница, кожный зуд, кожная сыпь.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто: нарушение функции почек, почечная недостаточность.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

нечасто: слабость, повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные:

часто: увеличение концентрации креатинина, мочевины и содержания калия в плазме крови;

нечасто: гиперкалиемия (чаще у пациентов, принимавших лозартан в дозе 150 мг в сутки, чем у пациентов, принимавших лозартан в дозе 50 мг в сутки).

Следующие НР наблюдались в клинической практике в пострегистрационном периоде:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

частота неизвестна: анемия, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко: реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, ангионевротический отек (включая ангионевротический отек гортани, глотки, лица, губ и/или языка (вызывающие обструкцию дыхательных путей), у некоторых из этих пациентов в анамнезе были указания на перенесенный ангионевротический отек при приеме других лекарственных средств, включая ингибиторы АПФ), васкулит (включая пурпуру Шенлейн-Геноха).

Психические нарушения:

частота неизвестна: депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы:

частота неизвестна: мигрень, дисгевзия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

частота неизвестна: шум в ушах.

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

частота неизвестна: кашель.

Желудочно-кишечные нарушения:

частота неизвестна: диарея, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

редко: гепатит;

частота неизвестна: нарушения функции печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

частота неизвестна: крапивница, кожный зуд, кожная сыпь, фотосенсибилизация.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

частота неизвестна: миалгия, артралгия, рабдомиолиз.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

частота неизвестна: эректильная дисфункция/импотенция.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

частота неизвестна: общее недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные:

частота неизвестна: гипонатриемия.

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. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата

через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Сведения о передозировке ограничены.

Симптомы

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

Лечение

Симптоматическая терапия, контроль жизненно важных функций организма. Если препарат принят недавно – показано применение внутрь активированного угля. В случае развития симптоматической артериальной гипотензии показана поддерживающая терапия. Лозартан и его активный метаболит не удаляются из кровотока с помощью гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист.

Код АТХ: C09CA01

Механизм действия

Лозартан – гипотензивный препарат, являющийся селективным антагонистом AT₁-рецепторов ангиотензина II, высокоэффективный при приеме внутрь. Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также решающим патофизиологическим звеном при развитии артериальной гипертензии (АГ). Ангиотензин II связывается с AT₁-рецепторами, находящимися во многих тканях (в гладкомышечных тканях сосудов, в надпочечниках, почках и сердце), и выполняет несколько важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Кроме этого, ангиотензин II стимулирует разрастание гладкомышечных клеток. AT₂-рецепторы – второй тип

рецепторов, с которыми связывается ангиотензин II, но его роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы неизвестна.

Лозартан и его фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е-3174) блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II независимо от его источника или пути синтеза. Снижает общее периферическое сопротивление (ОПСС), концентрацию в крови норэпинефрина и альдостерона, артериальное давление (АД), давление в «малом» круге кровообращения; уменьшает постнагрузку, оказывает диуретический эффект. В отличие от некоторых пептидных антагонистов ангиотензина II лозартан не обладает свойствами агониста.

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

Фармакодинамические эффекты

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

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

Поскольку лозартан является специфическим антагонистом АТ₁-рецепторов ангиотензина II, он не ингибирует АПФ (кининазу II) — фермент, который инактивирует брадикинин. Исследование, в котором сравнивались эффекты лозартана в дозах 20 мг и 100 мг с эффектами ингибитора АПФ по влиянию на ангиотензин I, ангиотензин II и брадикинин, показало, что лозартан блокирует эффекты ангиотензина I и ангиотензина II, не оказывая влияния на эффекты брадикинина. Это обусловлено специфичным механизмом действия лозартана. Ингибитор АПФ блокировал ответные реакции на ангиотензин I и повышал выраженность эффектов, обусловленных действием брадикинина, не влияя на выраженность ответа на ангиотензин II, что демонстрирует фармакодинамическое различие между лозартаном и ингибиторами АПФ.

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

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

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

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

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

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

В клиническое исследование *HEAAL* по оценке влияния высокой и низкой дозы АРА II (лозартана) на результат лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) были включены пациенты ($n=3834$) с ХСН (II–IV функционального класса по классификации NYHA) и непереносимостью ингибиторов АПФ. Пациенты наблюдались в течение 4 лет (медиана длительности наблюдения составила 4,7 года) с целью сравнить влияние лозартана в дозе 50 мг/сут с дозой 150 мг/сут на снижение всех причин смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Данное исследование показало, что лозартан в дозе 150 мг/сут значительно снижал риск смертности от всех причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению с дозой 50 мг/сут (отношение рисков (ОР) 0,899; $p=0,027$).

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

В 12-недельном параллельном исследовании, в которое включали пациентов с левожелудочковой недостаточностью (II–IV функционального класса по классификации NYHA), и большинство из которых принимали диуретики и/или сердечные гликозиды (дигиталис), сравнивались эффекты лозартана в дозах 2,5, 10, 25 и 50 мг/сут с плацебо. В дозах 25 и 50 мг/сут препарат проявлял положительные гемодинамические и нейрогормональные эффекты, которые сохранялись на протяжении всего исследования. Гемодинамические эффекты включали увеличение сердечного индекса и снижение давления заклинивания в легочных капиллярах, а также снижение общего периферического сосудистого сопротивления, среднего системного АД и частоты сердечных сокращений. Частота возникновения артериальной гипотензии у данных пациентов зависела от дозы препарата. Нейрогормональные эффекты включали снижение концентрации альдостерона и норадреналина в крови.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается и подвергается метаболизму при «первичном прохождении» через печень с образованием активного карбоксилированного метаболита и неактивных метаболитов. Системная биодоступность лозартана в таблетированной форме составляет приблизительно 33%. Средние максимальные концентрации лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 и через 3–4 ч

соответственно. При приеме лозартана в процессе обычного приема пищи клинически значимое влияние на профиль концентрации лозартана в плазме крови выявлено не было.

Распределение

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

Биотрансформация

Лозартан подвергается активному пресистемному метаболизму с участием изоферментов цитохрома P450. Примерно 14% дозы лозартана при внутривенном введении или приеме внутрь превращается в его активный метаболит. После приема внутрь или внутривенного введения меченного радиоактивным углеродом лозартана (^{14}C -лозартана) радиоактивность циркулирующей плазмы крови, прежде всего обусловлена наличием в ней лозартана и его активного метаболита. По данным исследований *in vitro*, метаболизм лозартана осуществляется изоферментами CYP2C9 и CYP3A. Примерно у 1% пациентов, участвовавших в исследованиях, наблюдалась минимальная конверсия лозартана в его активный метаболит.

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

Элиминация

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 600 мл/мин и 50 мл/мин соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет примерно 74 мл/мин и 26 мл/мин соответственно. При приеме лозартана внутрь около 4% дозы выводится почками в неизмененном виде и около 6% дозы выводится почками в виде активного метаболита. Лозартан и его активный метаболит имеют линейную фармакокинетику при приеме внутрь лозартана в дозах до 200 мг. После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения приблизительно 2 и 6–9 ч соответственно. При режиме дозирования препарата 100 мг 1 раз в сутки не происходит значимого накопления в плазме крови ни лозартана, ни его активного метаболита. Выведение лозартана и его метаболитов происходит через кишечник с желчью и почками. После приема внутрь ^{14}C -лозартана у мужчин около 35% радиоактивности обнаруживается в моче и 58% в кале. После внутривенного введения ^{14}C -лозартана у мужчин примерно 43% радиоактивности обнаруживается в моче и 50% — в кале.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пол

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

Концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с клиренсом креатинина (КК) выше 10 мл/мин не отличались от таковых у пациентов с неизменной функцией почек. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) лозартана у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно в 2 раза больше по сравнению с AUC лозартана у пациентов с нормальной почечной функцией. Концентрации активного метаболита в плазме крови не изменялись у пациентов с нарушением функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не выводятся процедурой гемодиализа.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Повидон К-30

Магния стеарат

Оболочка таблетки: Опадрай белый (03Н28419), содержащий:

Гипромеллоза

Титана диоксид

Тальк

Пропиленгликоль

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги печатной лакированной.

По 3, 6 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

«Ксантис Фарма Лимитед», Кипр.

7.1 Производитель

АО «АЛСИ Фарма»

Россия, 610044, Кировская обл., г. Киров, ул. Луганская, д. 53в.

7.2 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Ксантис Фарма»

Россия, 125009, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Арбат, ул. Воздвиженка, д. 4/7, стр. 2, помещ. 1/1.

Тел.: +7 (495) 970-07-50

Е-mail: info.ru@xantispharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Лозартан-Ксантис доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» (<http://eec.eaeunion.org>).