

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лориста, 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лориста, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лориста, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лориста, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лозартан калия.

Лориста, 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 12,5 мг лозартана калия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 13,7 мг лактозы моногидрата (см. раздел 4.4.).

Лориста, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 25 мг лозартана калия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 27,3 мг лактозы моногидрата (см. раздел 4.4.).

Лориста, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг лозартана калия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 54,7 мг лактозы моногидрата (см. раздел 4.4.).

Лориста, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг лозартана калия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 109,3 мг лактозы моногидрата (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Лориста, 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, с фаской.

Вид на изломе: шероховатая масса белого цвета с пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета.

Лориста, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской на одной стороне и фаской.

Вид на изломе: шероховатая масса белого цвета с пленочной оболочкой желтого цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Лориста, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на одной стороне и фаской.

Вид на изломе: шероховатая масса белого цвета с пленочной оболочкой белого цвета.

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

Лориста, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Вид на изломе: шероховатая масса белого цвета с пленочной оболочкой белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Лориста показан к применению у взрослых при следующих заболеваниях.

- 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.
- Защита почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с протеинурией – замедление прогрессирования почечной недостаточности, проявляющееся снижением частоты гиперкреатининемии, частоты развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа или трансплантации почки, показателей смертности, а также снижением протеинурии.
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) при неэффективности лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или непереносимости ингибиторов АПФ. Не рекомендуется переводить пациентов с сердечной недостаточностью и стабильными показателями гемодинамики при приеме ингибиторов АПФ на терапию лозартаном.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Лориста можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами.

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

Стандартная начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг препарата Лориста 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 дозы 100 мг препарата Лориста 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

У пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК) (например, при приеме больших доз диуретиков) начальную дозу препарата Лориста 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 дозы препарата Лориста для пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции почек, включая пациентов, находящихся на диализе.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с заболеванием печени в анамнезе рекомендуется применять более низкие дозы препарата Лориста (см. раздел 4.4.).

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

Стандартная начальная доза препарата Лориста составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем рекомендуется добавить к терапии гидрохлоротиазид в низких дозах или увеличить дозу препарата Лориста до максимальной дозы 100 мг 1 раз в сутки с учетом степени снижения артериального давления (АД).

Защита почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и протеинурией

Стандартная начальная доза препарата Лориста составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем дозу препарата Лориста можно увеличивать до максимальной дозы 100 мг 1 раз в сутки с учетом степени снижения АД. Препарат Лориста может применяться в комбинации с другими гипотензивными средствами (например, диуретики, блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК), альфа- и бета-адреноблокаторы, гипотензивные средства центрального действия), инсулином и другими гипогликемическими средствами (например, производные сульфонилмочевины, глитазоны и ингибиторы глюкозидазы).

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза препарата Лориста для пациентов с ХСН составляет 12,5 мг 1 раз в сутки. Как правило, доза подбирается с недельным интервалом (то есть 12,5 мг в сутки, 25 мг в

сутки, 50 мг в сутки, 100 мг в сутки до максимальной дозы (только для данного показания)
150 мг 1 раз в сутки) в зависимости от индивидуальной переносимости.

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Способ применения

Препарат Лориста принимается внутрь вне зависимости от приема пищи, запивая стаканом воды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к лозартану и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Нарушение функции печени тяжелой степени (отсутствует опыт применения).
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными и 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.
- Беременность и грудное вскармливание (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, глотки/гортани и/или языка) при применении препарата Лориста должны находиться под строгим врачебным наблюдением (см. раздел 4.8.).

Эмбриотоксичность

Применение лекарственных средств, воздействующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), во втором и третьем триместре беременности снижает функцию почек у плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких у плода и деформациями скелета. Возможные нежелательные реакции у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход. При диагностировании беременности препарат Лориста должен быть сразу отменен (см. раздел 4.6.).

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса или снижение ОЦК

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

таких состояний необходимо проводить до применения препарата Лориста или начинать лечение с более низкой дозы препарата Лориста (см. раздел 4.2.). 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 препаратом Лориста не рекомендуется принимать калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители поваренной соли.

Аортальный или митральный стеноз, ГОКМП

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) следует применять с осторожностью пациентам с аортальным или митральным стенозом или ГОКМП.

ИБС и цереброваскулярные заболевания

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II следует применять с осторожностью пациентам с ИБС или цереброваскулярными заболеваниями, поскольку выраженное снижение АД у данной группы пациентов может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

ХСН

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

Препарат Лориста следует применять с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующим нарушением функции почек тяжелой степени, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA), а также у пациентов с сердечной недостаточностью и симптоматическими угрожающими жизни аритмиями, так как отсутствует достаточный опыт применения препарата Лориста у пациентов данных групп.

Первичный гиперальдостеронизм

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

Нарушение функции печени

Данные фармакокинетических исследований указывают на то, что концентрация лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени значительно увеличивается, поэтому пациентам с нарушением функции печени в анамнезе следует применять препарат Лориста в более низкой дозе. Отсутствует опыт применения лозартана у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени, поэтому препарат Лориста не следует применять у данной группы пациентов (см. разделы 4.2., 4.3. и 5.1.).

Нарушение 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 подобных эффектов при приеме лозартана. Подобные нарушения функции почек могут быть обратимы после отмены терапии. Лозартан должен применяться с осторожностью у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки.

Особые группы пациентов

Этнические особенности

Анализ данных всей популяции пациентов, включенных в клиническое исследование по изучению влияния лозартана на снижение частоты развития первичной конечной точки у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, 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 артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (на 13,0 %) не распространяется на пациентов негроидной расы, хотя оба режима терапии эффективно снижали АД у данных пациентов. В данном исследовании лозартан, по сравнению с ателололом, уменьшал показатель сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка всех рас, кроме негроидной расы. Однако в данном исследовании пациенты негроидной расы, получавшие ателолол, имели меньший риск развития основного составного критерия оценки исследования (то есть меньшую комбинированную частоту развития сердечно-сосудистой

смертности, инсульта и инфаркта миокарда) по сравнению с пациентами той же расы, принимавшими лозартан.

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 при 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.

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Другие гипотензивные препараты могут усиливать антигипертензивное действие лозартана. Одновременное применение с другими лекарственными средствами, которые могут вызывать артериальную гипотензию (такими как трициклические антидепрессанты, нейролептики, баклофен и амифостин), может повышать риск развития артериальной гипотензии.

В клинических исследованиях по изучению фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств не было выявлено клинически значимых взаимодействий лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином и фенobarбиталом. Рифампицин, являясь индуктором метаболизма лекарственных средств, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в плазме крови. В клинических исследованиях было изучено применение двух ингибиторов изофермента CYP3A4: кетоконазола и эритромицина. Кетоконазол не влиял на метаболизм лозартана до активного метаболита после внутривенного (в/в) введения лозартана. Эритромицин не оказывал клинически значимого эффекта при приеме лозартана внутрь. Флуконазол, ингибитор изофермента CYP2C9, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в плазме

крови, однако фармакодинамическая значимость одновременного применения лозартана и ингибиторов изофермента CYP2C9 не изучена. Показано, что у пациентов, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента CYP2C9. Эти данные дают возможность предполагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется изоферментом CYP2C9, а не изоферментом CYP3A4.

Одновременное применение лозартана, как и других лекарственных средств, блокирующих ангиотензин II или его эффекты, с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), калийсодержащими добавками, солями калия или другими препаратами, способными повышать уровень калия в сыворотке крови (например, гепарин, триметопримсодержащие препараты), может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.4.).

Как и при применении других лекарственных средств, влияющих на выведение ионов натрия, лозартан может снижать выведение лития, поэтому при одновременном применении препаратов лития и АРА II необходимо тщательно контролировать содержание лития в сыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств. Вследствие этого антигипертензивный эффект АРА II или ингибиторов АПФ может быть ослаблен при одновременном применении с НПВП, в том числе с селективными ингибиторами ЦОГ-2.

У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, у пациентов пожилого возраста 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 вызывать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности. Данные эффекты обычно обратимы. Одновременное применение данных лекарственных средств должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек.

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в плазме крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Лориста и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими

алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Грейпфрутовый сок содержит вещества, которые ингибируют изоферменты CYP450 и могут снижать концентрацию активного метаболита лозартана, что может снизить терапевтический эффект. Во время приема препарата Лориста следует избегать употребления грейпфрутового сока.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Терапию препаратом Лориста нельзя начинать при беременности. Если пациенткам, планирующим беременность, продолжение гипотензивной терапии лозартаном считается необходимым, следует заменить лозартан на альтернативные гипотензивные средства, которые имеют установленный профиль безопасности применения при беременности.

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

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

Указанные выше нежелательные исходы обычно обусловлены применением лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности. Большинство эпидемиологических исследований по изучению развития аномалий плода после 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 препарата Лориста, 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 препарат Лориста при 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 механизмами, однако необходимо соблюдать осторожность при применении гипотензивной терапии и управлении транспортными средствами, механизмами, поскольку возможно развитие головокружения и сонливости, особенно в начале терапии или при увеличении дозы препарата Лориста.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Применение лозартана изучалось в следующих клинических исследованиях:

- в контролируемом клиническом исследовании с участием более 3000 взрослых пациентов в возрасте 18 лет и старше с эссенциальной гипертензией;
- в контролируемом клиническом исследовании с участием 177 детей в возрасте от 6 до 16 лет с артериальной гипертензией;

- в контролируемом клиническом исследовании с участием более 9000 пациентов в возрасте от 55 до 80 лет с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка;
- в контролируемом клиническом исследовании с участием более 7700 взрослых пациентов с ХСН;
- в контролируемом клиническом исследовании с участием более 1500 пациентов в возрасте 31 года и старше с сахарным диабетом 2 типа с протеинурией.

В данных клинических исследованиях наиболее часто встречающейся нежелательной реакцией было головокружение.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Таблица 1. Частота встречаемости нежелательных реакций, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях и при пострегистрационном применении

Нежелательная реакция	Частота встречаемости нежелательной реакции в соответствии с показанием к применению				Другое
	Артери- альная гипер- тензия	Артери- альная гипертен- зия у пациентов с гипертро- фией левого желудочка	ХСН	Артериаль- ная гипертензия и сахарный диабет 2 типа с наруше- нием функции почек	Пострегистраци- онное наблюдение
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
анемия	-	-	часто	-	частота неизвестна

тромбоцитопения	-	-	-	-	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, ангионевротический отек* и васкулит**	-	-	-	-	редко
<i>Психические нарушения</i>					
депрессия	-	-	-	-	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
головокружение	часто	часто	часто	часто	-
сонливость	нечасто	-	-	-	-
головная боль	нечасто	-	нечасто	-	-
нарушения сна	нечасто	-	-	-	-
парестезия	-	-	редко	-	-
мигрень	-	-	-	-	частота неизвестна
дисгевзия	-	-	-	-	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>					
вертиго	часто	часто	-	-	-
шум в ушах	-	-	-	-	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					
ощущение сердцебиения	нечасто	-	-	-	-
стенокардия	нечасто	-	-	-	-
обморок	-	-	редко	-	-
фибрилляция предсердий	-	-	редко	-	-
острое нарушение мозгового кровообращения	-	-	редко	-	-
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>					
(ортостатическая) артериальная	нечасто	-	часто	часто	-

гипотензия (включая связанные с дозой ортостатические эффекты) ^{II}					
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>					
одышка	-	-	нечасто	-	-
кашель	-	-	нечасто	-	частота неизвестна
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
боль в животе	нечасто	-	-	-	-
запор	нечасто	-	-	-	-
диарея	-	-	нечасто	-	частота неизвестна
тошнота	-	-	нечасто	-	-
рвота	-	-	нечасто	-	-
панкреатит	-	-	-	-	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>					
гепатит	-	-	-	-	редко
нарушение функции печени	-	-	-	-	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
крапивница	-	-	нечасто	-	частота неизвестна
кожный зуд	-	-	нечасто	-	частота неизвестна
кожная сыпь	нечасто	-	нечасто	-	частота неизвестна
светочувствительность	-	-	-	-	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>					
миалгия	-	-	-	-	частота неизвестна
артралгия	-	-	-	-	частота неизвестна
рабдомиолиз	-	-	-	-	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>					
нарушение функции почек	-	-	часто	-	-
почечная недостаточность	-	-	часто	-	-
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>					

эректильная дисфункция/импотенция	-	-	-	-	частота неизвестна
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
астения	нечасто	часто	нечасто	часто	-
утомляемость	нечасто	часто	нечасто	часто	-
отек	нечасто	-	-	-	-
недомогание	-	-	-	-	частота неизвестна
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>					
гиперкалиемия	часто	-	нечасто [†]	часто [‡]	-
повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме крови [§]	редко	-	-	-	-
повышение сывороточной концентрации мочевины, креатинина и содержания калия в сыворотке крови	-	-	часто	-	-
гипонатриемия	-	-	-	-	частота неизвестна
гипогликемия	-	-	-	часто	-

*Включая отек гортани, сужение голосовой щели, отек лица, губ, глотки и/или языка (что приводит к нарушению проходимости дыхательных путей), у некоторых из этих пациентов ангионевротический отек был зарегистрирован ранее в связи с применением других лекарственных препаратов, включая ингибиторы АПФ.

**Включая геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна-Геноха).

‖Особенно у пациентов со сниженным ОЦК, например, у пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени или получающих лечение диуретиками в высоких дозах.

[†]Часто у пациентов, получавших лечение лозартаном в дозе 150 мг вместо 50 мг.

[‡]В клиническом исследовании, проведенном с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нефропатией, у 9,9 % пациентов, получавших лечение таблетками лозартана, развилась гиперкалиемия > 5,5 ммоль/л, как и у 3,4 % пациентов, получавших лечение плацебо.

§Обычно разрешалось после прекращения применения препарата.

Следующие дополнительные нежелательные реакции развивались чаще у пациентов, принимавших лозартан, чем у пациентов, получавших плацебо (частота неизвестна): боль в спине, инфекции мочевыводящих путей и гриппоподобные симптомы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

У пациентов из группы риска вследствие подавления РААС были зарегистрированы нарушения функции почек, включая почечную недостаточность. Данные изменения функции почек могут носить обратимый характер в случае отмены 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. 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 пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

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

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: + 375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: + 996 (312) 21 92 86

Адрес эл. почты: dlsmi@pharm.kg

Веб-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Сведения о передозировке ограничены.

Симптомы

Наиболее вероятное проявление передозировки – выраженное снижение АД и тахикардия; брадикардия может возникнуть вследствие парасимпатической (вагусная) стимуляции. В случае развития симптоматической артериальной гипотензии показана поддерживающая терапия.

Лечение

Симптоматическая терапия. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II

Код АТХ: C09CA01

Механизм действия

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном РААС, а также решающим патофизиологическим звеном при развитии артериальной гипертензии. Ангиотензин II связывается с АТ₁-рецепторами 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 их роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы неизвестна.

Лозартан – селективный антагонист AT₁-рецепторов ангиотензина II, высокоэффективный при приеме внутрь. Лозартан и его фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е-3174) в условиях как *in vitro*, так и *in vivo* блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II независимо от его источника или пути синтеза. В отличие от некоторых пептидных антагонистов ангиотензина II лозартан не обладает свойствами агониста.

Лозартан избирательно связывается с AT₁-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 АПФ – кининазу II, отвечающую за разрушение брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой AT₁-рецепторов, такие как усиление брадикинин-опосредованных эффектов или развитие отеков (лозартан 1,7 %, плацебо 1,9 %), не имеют отношения к действию лозартана.

Фармакодинамические эффекты

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

При приеме 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.

Поскольку лозартан является специфическим антагонистом AT₁-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 АРА II, они оба вносят вклад в антигипертензивный эффект.

Терапия лозартаном у женщин в постменопаузальном периоде с артериальной гипертензией не оказывает влияния на почечный и системный уровень простагландинов.

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

У пациентов с артериальной гипертензией лозартан в дозах до 150 мг в сутки не вызывает клинически значимых изменений сывороточных концентраций триглицеридов натощак, общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности. В тех же дозах лозартан не оказывает влияния на концентрацию глюкозы в крови натощак.

У пациентов с ХСН II–IV функционального класса по классификации NYHA и непереносимостью ингибиторов АПФ лозартан в дозе 150 мг в сутки значительно снижает риск смертности от всех причин или риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению с дозой 50 мг в сутки.

У пациентов с левожелудочковой недостаточностью (II–IV функциональный класс по классификации NYHA), большинство из которых принимают диуретики и/или сердечные гликозиды, лозартан в дозах 25 мг и 50 мг в сутки проявляет положительные гемодинамические и нейрогормональные эффекты. Гемодинамические эффекты включают увеличение сердечного индекса и снижение давления заклинивания в легочных капиллярах, а также снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), среднего системного АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Частота возникновения артериальной гипотензии у таких пациентов зависит от дозы лозартана. Нейрогормональные эффекты включают снижение концентрации альдостерона и норадреналина в сыворотке 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 лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, составляет приблизительно 33 %. Средние $C_{\max}$ лозартана и его активного метаболита в плазме крови

достигаются через 1 час и через 3–4 часа соответственно. При приеме лозартана в процессе обычного приема пищи клинически значимого влияния 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 литра. Исследования на крысах показали, что лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Примерно 14 % дозы лозартана при в/в введении или приеме внутрь превращается в его активный метаболит. После приема внутрь или в/в введения меченного радиоактивным углеродом лозартана (^{14}C лозартана) радиоактивность циркулирующей плазмы крови, прежде всего, обусловлена наличием в ней лозартана и его активного метаболита. Низкая эффективность превращения лозартана в его активный метаболит наблюдалась примерно у 1 % пациентов, участвовавших в исследовании. Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные метаболиты, в том числе два основных 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 часов соответственно. При режиме дозирования препарата 100 мг 1 раз в сутки не происходит значимого накопления в плазме крови ни лозартана, ни его активного метаболита.

Выведение лозартана и его метаболитов осуществляется почками и через кишечник с желчью. После приема внутрь ^{14}C лозартана у мужчин около 35 % радиоактивности обнаруживается в моче и 58 % – в кале. После в/в введения ^{14}C лозартана у мужчин примерно 43 % радиоактивности обнаруживается в моче и 50 % – в кале.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Почечная недостаточность

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. Значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) лозартана у пациентов, находящихся на гемодиализе, было примерно в 2 раза больше по сравнению со значением AUC лозартана у пациентов с нормальной функцией почек. Концентрации активного метаболита в плазме крови не изменялись у пациентов с нарушением функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью процедуры гемодиализа.

Печеночная недостаточность

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 пожилого возраста

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у пациентов пожилого возраста мужского пола с артериальной гипертензией значимо не отличаются от данных показателей у молодых пациентов мужского пола с артериальной гипертензией.

Пол

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

5.3. Данные доклинической безопасности

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лориста, 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлактоза 80¹

Крахмал прежелатинизированный

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Гипромеллоза

Тальк

Пропиленгликоль

Краситель хинолиновый желтый (E104)

Титана диоксид (E171)

¹ Целлактоза 80 – высушенное распылением соединение, состоящее из:

- альфа-лактозы моногидрата

- порошка целлюлозы, сухого вещества

Лориста, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлактоза 80¹

Крахмал прежелатинизированный

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Гипромеллоза

Тальк

Пропиленгликоль

Краситель хинолиновый желтый (E104)

Титана диоксид (E171)

¹ Целлактоза 80 – высушенное распылением соединение, состоящее из:

- альфа-лактозы моногидрата

- порошка целлюлозы, сухого вещества

Лориста, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлактоза 80¹

Крахмал прежелатинизированный

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Гипромеллоза

Тальк

Пропиленгликоль

Титана диоксид (E171)

¹ Целлактоза 80 – высушенное распылением соединение, состоящее из:

- альфа-лактозы моногидрата

- порошка целлюлозы, сухого вещества

Лориста, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлактоза 80¹

Крахмал прежелатинизированный

Крахмал кукурузный

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Гипромеллоза

Тальк

Пропиленгликоль

Титана диоксид (E171)

¹ Целлактоза 80 – высушенное распылением соединение, состоящее из:

- альфа-лактозы моногидрата

- порошка целлюлозы, сухого вещества

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке (блистер).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10 или 14 таблеток в блистере из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

2 блистера по 7 таблеток, или 3, 6 или 9 блистеров по 10 таблеток, или 1 или 2 блистера по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.by

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, д. 19, офис 207

Тел.: + 7 (727) 311 08 09

Факс: + 7 (727) 311 08 12

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: + 374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Тел.: + 996 (312) 66 22 50

Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001718)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 24 января 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Лориста доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://ees.eaeunion.org>.