

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лозартан, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Лозартан, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лозартан калия.

Лозартан, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50,000 мг лозартана калия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 35,100 мг на таблетку (см. раздел 4.4).

Лозартан, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100,000 мг лозартана калия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 70,200 мг на таблетку (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Лозартан, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Ядро – белого цвета.

Лозартан, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, с риской на одной стороне.

Ядро – белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- 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 2 типа с сопутствующей протеинурией $\geq 0,5$ г/сут в качестве антигипертензивного средства в составе комплексной терапии;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) при неэффективности лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или непереносимости ин-

гибиторов АПФ. Не рекомендуется переводить пациентов с хронической сердечной недостаточностью и стабильными показателями при приеме ингибиторов АПФ на терапию препаратом Лозартан.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Артериальная гипертензия

Стандартная начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг лозартана 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 лозартана 1 раз в сутки (утром).

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.

Нет необходимости в подборе начальной дозы для пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции почек, включая пациентов, находящихся на диализе.

Пациентам с заболеванием печени в анамнезе рекомендуется назначать более низкие дозы лозартана.

Возможно применение как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами, особенно с диуретиками (например, с гидрохлоротиазидом).

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

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

Хроническая болезнь почек у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей протеинурией $\geq 0,5$ г/сут

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

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза лозартана калия для пациентов с ХСН составляет 12,5 мг 1 раз в сутки. Для обеспечения указанного режима дозирования следует применять препараты лозартана других производителей в дозе 12,5 мг или в лекарственной форме: таблетки по 25 мг с риской.

Как правило, доза титруется с недельным интервалом (т.е. 12,5 мг/сут, 25 мг/сут, 50 мг/сут, 100 мг/сут, до максимальной (только для данного показания) дозы 150 мг 1 раз в сутки) в зависимости от индивидуальной переносимости.

Способ применения

Внутрь. Лозартан принимают внутрь вне зависимости от приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

Препарат Лозартан можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелые нарушения функции печени (отсутствует опыт применения);
- 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);
- одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией;
- наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения 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 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;
- пациенты со сниженным объемом циркулирующей крови (например, получающие 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) необходим контроль применения препарата.

Эмбриотоксичность

Применение лекарственных средств, действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), во втором и третьем триместре беременности сни-

жает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких плода и деформацией скелета. Возможные нежелательные явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход. При установлении факта беременности лозартан должен быть сразу отменен (см. раздел 4.6).

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 препарата (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»). Одновременное применение других препаратов, которые способны увеличивать содержание калия в сыворотке крови, может привести к развитию гиперкалиемии (см. раздел 4.5).

Во время лечения лозартаном не рекомендуется принимать калийсберегающие диуретики, препараты калия или содержащие калий заменители пищевой соли без предварительного согласования с врачом.

Аортальный или митральный стенозы, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II должны назначаться с осторожностью пациентам с аортальным или митральным стенозами 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

Как и при применении других лекарственных средств, оказывающих действие на РААС, у пациентов с ХСН и с нарушением 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 сердечной недостаточностью и сопутствующим тяжелым нарушением функции почек, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV функционального класса по классификации NYHA), а также у пациентов с сердечной недостаточностью и симптоматическими угрожающими жизни аритмиями, лозартан следует назначать с осторожностью пациентам данных групп.

Первичный гиперальдостеронизм

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

Особенности действия лекарственного препарата при первом приеме

У пациентов со сниженным ОЦК (например, при приеме диуретиков в высоких дозах, ограничением потребления соли, диареей или рвотой) может развиваться симптоматическая гипотензия, особенно после приема первой дозы и после повышения дозы препарата.

Особенности действия лекарственного препарата при его отмене

Не следует прекращать прием препарата без консультации врача, так как возможно возвращение симптомов.

Особенности действий врача (фельдшера), пациента при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата

При пропуске приема очередной дозы препарата, необходимо принять следующую дозу в обычное для Вас время. Не допускается прием двойной дозы, чтобы возместить пропущенный прием.

Особые группы пациентов

Раса

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 ($n=9193$), показал, что способность лозартана по сравнению с атенололом 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. Более того, пациенты негроидной расы, получавшие атенолол, 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).

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 назначать препарат в более низкой дозе. Отсутствует опыт применения лозартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому препарат не должен применяться у данной группы пациентов).

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 концентрацию мочевины в крови и сывороточного креатинина у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки. Сообщалось о возникновении подобных эффектов при приеме лозартана. Подобные нарушения функции почек могут быть обратимы после отмены терапии. Лозартан должен применяться с осторожностью у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки.

Дети и подростки

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.

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Гипотензивные средства могут увеличивать антигипертензивное действие лозартана. Также усиливать антигипертензивное действие лозартана могут трициклические антидепрессанты, нейролептики, баклофен, амифостин, которые снижают артериальное давление в качестве основного или побочного эффекта и могут увеличивать риск развития гипотензии.

Не отмечено фармакокинетических взаимодействий лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, фенобарбиталом, кетоконазолом и эритромицином.

Рифампицин, являясь индуктором метаболизма лекарственных препаратов, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в крови. Клиническое значение данного взаимодействия не установлено. В клинических исследованиях было изучено применение двух ингибиторов изофермента P450 3A4: кетоконазола и эритромицина. Кетоконазол не влиял на метаболизм лозартана до активного метаболита после в/в введения лозартана. Эритромицин не оказывал клинически значимого эффекта при приеме лозартана внутрь.

Флуконазол, ингибитор изофермента P450 2C9, снижает концентрацию активного метаболита лозартана, однако фармакодинамическая значимость одновременного применения лозартана и ингибиторов изофермента P450 2C9 не изучена. Показано, что у пациентов, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента P450 2C9. Эти данные дают возможность предполагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется изоферментом P450 2C9, а не изоферментом P450 3A4.

Одновременное применение лозартана, как и других лекарственных средств, блокирующих ангиотензин II или его эффекты, с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, эплереноном, триамтереном, амилоридом), или средств, которые повышают содержание калия (например, гепарин), калийсодержащими добавками или солями калия, или другими препаратами, которые могут увеличить концентрацию калия в сыворотке крови (например, препараты содержащие триметоприм), может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и ацетилсалициловая кислота в дозах 3 г в сутки и более, могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств. Вследствие этого антигипертензивный эффект АРА II или ингибиторов АПФ может

быть ослаблен при одновременном применении с НПВП, в том числе с селективными ингибиторами ЦОГ-2.

У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2, одновременное применение АРА II или ингибиторов АПФ может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности. Данные эффекты обычно обратимы, поэтому одновременное применение данных лекарственных средств должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушенной функцией почек.

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциирована 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 лекарственные средства, влияющие на РААС.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Лекарственные средства, воздействующие непосредственно на РААС, могут стать причиной серьезных повреждений и гибели развивающегося плода.

Терапию лозартаном противопоказано 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. При установлении факта беременности лечение лозартаном должно быть немедленно прекращено и, если необходимо, назначена альтернативная гипотензивная терапия. Хотя нет опыта применения лозартана у беременных женщин, 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 II триместре, поэтому риск для плода возрастает, если лозартан применяется во II или III 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 плода и деформациями скелета. Возможные нежелательные явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход.

Указанные выше нежелательные исходы обычно обусловлены применением лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности. Большинство эпидемиологических исследований по изучению развития аномалий плода после применения гипотензивных лекарственных средств в первом тримест-

ре беременности не выявили различий между лекарственными средствами, воздействующими на РААС, и другими гипотензивными средствами. При назначении гипотензивной терапии беременным важно оптимизировать возможные исходы для матери и плода.

В случае если невозможно подобрать альтернативную терапию взамен 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 недели беременности необходимо проведение соответствующих тестов плода. Пациентки и врачи должны знать, что олигогидрамнион может не выявляться до появления необратимых повреждений плода. Необходимо тщательное наблюдение за новорожденными, чьи матери принимали 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 потенциальных 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 на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, однако необходимо соблюдать осторожность при применении гипотензивной терапии и управлении транспортными средствами и работе с механизмами, поскольку возможно развитие головокружения и сонливости, поэтому необходимо соблюдать осторожность при управлении, особенно в начале терапии или при увеличении дозы препарата.

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 (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органного 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
	Артериальная гипертензия	Артериальная гипертензия у пациентов с гипертрофией левого желудочка	ХСН	Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа с нарушением функции почек	Пострегистрационное 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 гипотензия(включая связанные с дозой ортостатические эффекты) ²	нечасто	-	часто	часто	-
<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 ала- минаминотрансферазы (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 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., 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Форсированный диурез, 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.

АТ₂-рецепторы - второй тип рецепторов, с которыми связывается ангиотензин II, но их роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы неизвестна.

Лозартан - селективный антагонист АТ₁-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 АТ₁-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 – кининаза II, отвечающий за разрушение брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой АТ₁-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 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 часа 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 артериальной гипертензией 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). В процессе лечения антигипертензивная активность 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 исходных значений, наблюдавшихся до начала приема препарата.

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 и 100 мг с эффектами ингибитора АПФ в отношении реакции на ангиотензин I, ангиотензин II и брадикинин, показало, что лозартан блокирует эффекты ангиотензина I и ангиотензина II, не оказывая влияния на эффекты брадикинина, что обусловлено специфичным механизмом действия лозартана. Напротив, ингибитор АПФ блокировал ответные реакции на ангиотензин I и повышал выраженность ответных реакций на брадикинин, 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 100 мг лозартана, 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 артериальной гипертензией, протеинурией (≥ 2 г/24 ч), не страдающих сахарным диабетом и принимающих лозартан в течение 8 недель в дозе 50 мг с постепенным увеличением до 100 мг, отмечалось достоверное снижение протеинурии на 42 %, фракционной экскреции альбумина и иммуноглобулинов (IgG). У данных пациентов лозартан стабилизировал СКФ и уменьшал фильтрационную фракцию.

У женщин в постменопаузном периоде с артериальной гипертензией, принимавших лозартан в дозе 50 мг/сут в течение 4 недель, не было выявлено влияние терапии на почечный и системный уровень простагландинов.

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

У пациентов с АГ лозартан в дозах до 150 мг/сут не влияет на концентрацию триглицеридов натощак, общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В тех же дозах лозартан не влияет 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 ХСН были включены пациенты (n=3834) с ХСН (II–IV функционального класса по классификации NYHA), которые были толерантны к терапии ингибиторами 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 смертности от всех причин 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 NY-

НА), 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 при приеме внутрь составляет около 33 %. Средние максимальные концентрации лозартана и его активного метаболита достигаются соответственно через 1 ч и 3-4 ч. При приеме лозартана с обычной пищей 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 составляет 34 л. Лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Примерно 14 % дозы лозартана при внутривенном введении или приеме внутрь превращается в его активный метаболит. После приема внутрь или в/в введения меченого радиоактивным углеродом лозартана (^{14}C лозартан) радиоактивность циркулирующей плазмы крови прежде всего обусловлена наличием в ней лозартана и его активного метаболита. Низкая эффективность превращения лозартана в его активный метаболит наблюдалась примерно у 1 % пациентов, включенных в анализ данных.

Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные метаболиты, в т.ч. два основных метаболита, образующиеся в результате гидроксирования 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 в неизменном виде почками и около 6 % дозы выводится почками в виде активного метаболита. Лозартан и его активный метаболит имеют линейную фармакокинетику при приеме внутрь лозартана калия в дозах до 200 мг.

После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно 2 и 6-9 ч, соответственно. При режиме дозирования препарата 100 мг/сут 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, около 35 % радиоактивной метки выводится почками и 58 % - через кишечник. После внутривенного введения ^{14}C лозартана у мужчин примерно 43 % радиоактивности обнаруживается в моче и 50 % в кале.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

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

Пол

Значения концентрации лозартана в плазме крови у женщин с артериальной гипертензией были в 2 раза выше по сравнению с мужчинами с артериальной гипертензией. 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 у пациентов с циррозом печени алкогольного генеза легкой и умеренной степени тяжести концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови оказались в 5 и 1,7 раза (соответственно) больше, чем у молодых здоровых добровольцев мужского пола.

Пациенты с нарушенной функцией почек

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лозартан, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблеточное ядро

крахмал прежелатинизированный
лактозы моногидрат
магния стеарат
карбоксиметилкрахмал натрия
целлюлоза микрокристаллическая

Оболочка

гипролоза
титана диоксид Е 171

Лозартан, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблеточное ядро

крахмал прежелатинизированный
лактозы моногидрат
магния стеарат
карбоксиметилкрахмал натрия
целлюлоза микрокристаллическая

Оболочка

гипролоза
титана диоксид Е 171

краситель железа оксид желтый 10 Е 172

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лозартан, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

По 10 таблеток в блистер перфорированный из алюминиевой фольги и пленки ПВХ.
3 блистера (30 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Лозартан, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

По 15 таблеток в блистер перфорированный из алюминиевой фольги и пленки ПВХ.
2 блистера (30 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Северная Македония / Republic of North Macedonia

АЛКАЛОИД АД Скопье / ALKALOID AD Skopje

Бульвар Александар Македонски 12, 1000 Скопье / Blvd. Aleksandar Makedonski 12, 1000 Skopje

Тел.: + 389 2 310 40 00

E-mail: alkaloid@alkaloid.com.mk

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АЛКАЛОИД-РУС»

115114, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Замоскворечье, ул. Летниковская, д. 2, стр. 1, этаж 10, помещ./ком. I/1a

Тел.: (495) 502-92-97

E-mail: infoAlk@alkaloid.com.mk

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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