МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Козаар / Cozaar®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: Козаар

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лозартан

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит:

ядро таблетки:

действующее вещество: лозартан калия 50,0 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 52,5 мг, лактозы моногидрат 25,5 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный 20,95 мг, магния стеарат 1,05 мг;

оболочка таблетки:

гипролоза (с 0,3% кремния диоксида) 1,80 мг, гипромеллоза 1,80 мг, титана диоксид 0,90 мг, воск карнаубы 0,05 мг.

ОПИСАНИЕ

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с риской на одной стороне, на другой стороне выгравировано «952».

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Антагонист рецепторов ангиотензина II.

КОД АТХ: C09CA01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также решающим патофизиологическим звеном при развитии артериальной гипертензии (АГ).

81050

Ангиотензин II связывается с AT_1-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. AT_2-рецепторы — второй тип рецепторов, с которыми связывается ангиотензин II, но его роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы неизвестна.

Лозартан — селективный антагонист AT_1-рецепторов ангиотензина II, высокоэффективный при приеме внутрь. Лозартан и его фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е-3174) 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 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 (лозартан 1,7%, плацебо 1,9%), не имеют отношения к действию лозартана.

Фармакодинамика

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 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 AT_1-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 обладал 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 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 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 более 4 лет (медиана длительности наблюдения составила 4,7 лет) с целью сравнить эффекты лозартана в дозе 50 мг/сут и в дозе 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, менее 0,4 мг/дл), сохранявшееся при длительном лечении. В контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с АГ случаев отмены препарата в связи с увеличением концентрации креатинина или содержания калия в сыворотке крови не зарегистрировано.

В 12-недельном параллельном исследовании, в которое включали пациентов с левожелудочковой недостаточностью (II–IV функционального класса по классификации NYHA), большинство из которых принимали диуретики и/или сердечные гликозиды, 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.

Фармакокинетика

Всасывание

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 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 л. Исследования на крысах показали, что 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 внутривенного 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 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.

Выведение

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 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 внутривенного введения ^{14}C лозартана у мужчин примерно 43% радиоактивности обнаруживается в моче и 50% в кале.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у пожилых пациентов мужского пола с АГ значимо 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 нарушенной функцией 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 нарушенной функцией почек

Концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с клиренсом креатинина (КК) выше 10 мл/мин не отличались от таковых у пациентов с неизмененной 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 с помощью процедуры гемодиализа.

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.
- 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 при неэффективности лечения ингибиторами АПФ или непереносимости ингибиторов АПФ. Не рекомендуется переводить пациентов с сердечной недостаточностью и стабильными показателями при приеме ингибиторов АПФ на терапию препаратом Козаар.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов данного препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).
- Одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом (см. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ).
- Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Тяжелые нарушения функции печени (отсутствует опыт применения).

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; сердечная недостаточность с сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью; тяжелая сердечная недостаточность (IV функционального класса по классификации NYHA); сердечная недостаточность с угрожающими жизни аритмиями; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; первичный гиперальдостеронизм; ангионевротический отек в анамнезе.

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

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Применение во втором и третьем триместрах беременности лекарственных средств, воздействующих непосредственно на РААС, может стать причиной серьезных повреждений и даже гибели развивающегося плода, поэтому при диагностировании

беременности препарат Козаар должен быть сразу отменен и, если необходимо, назначена альтернативная гипотензивная терапия.

Терапию препаратом Козаар 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 препарата Козаар у беременных, доклинические исследования на животных показали, что прием препарата Козаар 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 препарат Козаар применяется во втором или третьем триместре беременности. Применение АРА II во втором и третьем триместрах беременности оказывает токсическое действие на плод (снижение функции почек, развитие олигогидрамниона, замедление оссификации костей черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если препарат Козаар применялся во втором триместре беременности и позже, рекомендуется проведение ультразвукового исследования черепа и функции почек.

Новорожденные, чьи матери принимали препарат Козаар во время беременности, должны быть тщательно обследованы в отношении выявления артериальной гипотензии.

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.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Козаар принимается внутрь вне зависимости от приема пищи.

Препарат Козаар можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами.

Артериальная гипертензия

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

У пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (например, при приеме больших доз диуретиков) начальную дозу лозартана следует снизить до 25 мг (половина таблетки 50 мг) 1 раз в сутки (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

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

Пациентам с заболеванием печени в анамнезе рекомендуется назначать более низкие дозы препарата Козаар (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ).

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

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

Защита почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и протеинурией

Стандартная начальная доза препарата Козаар составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем дозу препарата Козаар можно увеличить до максимальной суточной дозы 100 мг 1 раз в сутки с учетом степени снижения АД. Препарат Козаар 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 препарата Козаар 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 (только для данного показания) дозы 150 мг 1 раз в сутки) в зависимости от индивидуальной переносимости.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В целом препарат Козаар хорошо переносится пациентами с АГ. Нежелательные явления носят легкий и преходящий характер и не требуют отмены препарата. Суммарная частота нежелательных явлений при приеме препарата Козаар сопоставима с данным показателем при приеме плацебо. В контролируемых клинических исследованиях частота отмены терапии по причине клинически выраженных нежелательных явлений составила 2,3% в

группе пациентов, принимавших препарат Козаар, и 3,7% в группе пациентов, принимавших плацебо.

В контролируемых клинических исследованиях препарата у пациентов с АГ единственной нежелательной реакцией, связанной с лечением и наблюдаемой чаще, чем при приеме плацебо, было головокружение, наблюдавшееся в группах лечения препаратом Козаар с частотой 1% и более. Кроме этого, менее чем у 1% пациентов наблюдались дозозависимые ортостатические реакции. Редко (≥ 0,01% и < 0,1% случаев) сообщалось о возникновении кожной сыпи, но частота ее возникновения была меньше, чем при приеме плацебо.

В ходе двойных слепых контролируемых клинических исследований у ≥1% пациентов с АГ наблюдались следующие нежелательные явления на фоне приема препарата Козаар (n=2085) или плацебо (n=535) вне зависимости от их связи с лечением.

Общие: боль в области желудка 1,7% (плацебо 1,7%); слабость и повышенная утомляемость 3,8% (плацебо 3,9%); боль в груди 1,1% (плацебо 2,6%); периферические отеки 1,7% (плацебо 1,9%).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: учащенное сердцебиение 1% (плацебо 0,4%); тахикардия 1% (плацебо 1,7%).

Со стороны пищеварительной системы: диарея 1,9% (плацебо 1,9%); диспепсия 1,1% (плацебо 1,5%); тошнота 1,8% (плацебо 2,8%).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: боль в спине 1,6% (плацебо 1,1%); мышечные спазмы 1% (плацебо 1,1%).

Со стороны центральной нервной системы: головокружение 4,1% (плацебо 2,4%); головная боль 14,1% (плацебо 17,2%); бессонница 1,1% (плацебо 0,7%).

Со стороны дыхательной системы: кашель 3,1% (плацебо 2,6%); отек слизистой носа 1,3% (плацебо 1,1%); фарингит 1,5% (плацебо 2,6%); синусит 1% (плацебо 1,3%); инфекции верхних дыхательных путей 6,5% (плацебо 5,6%).

Контролируемые клинические исследования показали, что препарат Козаар в основном хорошо переносится пациентами с АГ и гипертрофией левого желудочка. Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с приемом препарата, были системное и несистемное головокружение, астения/слабость.

В исследовании LIFE у пациентов без сахарного диабета в анамнезе частота дебюта сахарного диабета была ниже при применении препарата Козаар по сравнению с применением атенолола (p < 0,001). Поскольку в данном исследовании не было группы пациентов, принимавших плацебо, неизвестно является ли это положительным эффектом препарата Козаар или нежелательным явлением атенолола.

Контролируемые клинические исследования показали, что препарат Козаар в основном хорошо переносится пациентами с сахарным диабетом 2 типа и протеинурией. Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с приемом препарата, были головокружение, астения/слабость, артериальная гипотензия и гиперкалиемия (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ, Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса).

Контролируемые клинические исследования показали, что препарат Козаар в основном хорошо переносится пациентами с ХСН. Нежелательные явления, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, были характерными для данной группы пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с приемом препарата, были головокружение и артериальная гипотензия.

В клиническом исследовании HEAAL (см. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, Фармакодинамика) следующие клинически значимые нежелательные реакции, связанные с приемом препарата, наблюдались более часто в группе пациентов, принимавших препарат Козаар в дозе 150 мг, по сравнению с группой пациентов, принимавших препарат Козаар в дозе 50 мг: гиперкалиемия, острое нарушение функции почек, острая почечная недостаточность, артериальная гипотензия и увеличение концентрации креатинина, мочевины и содержания калия в крови. Данные нежелательные реакции не приводили к достоверно более частой отмене терапии у пациентов, принимавших препарат Козаар в дозе 150 мг.

Следующие нежелательные реакции наблюдались в клинической практике в пострегистрационном периоде:

Реакции гиперчувствительности: у пациентов, принимавших лозартан, редко наблюдали анафилактические реакции, ангионевротический отек с вовлечением гортани и глотки, вызывающие обструкцию дыхательных путей, и/или ангионевротический отек лица, губ, глотки и/или языка. У некоторых из этих пациентов в анамнезе были указания на перенесенный ангионевротический отек при приеме других лекарственных средств, включая ингибиторы АПФ. Редко сообщалось о возникновении васкулита, включая пурпуру Шенлейн–Геноха.

Со стороны пищеварительной системы: гепатит (редко), нарушение функции печени, рвота.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: ощущение общего дискомфорта.

Со стороны системы крови: анемия, тромбоцитопения (редко).

Со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия, артралгия.

Со стороны центральной нервной системы: мигрень, дисгевзия.

Со стороны половых органов и молочной железы: эректильная дисфункция/импотенция.

Со стороны дыхательной системы: кашель.

Со стороны кожных покровов: крапивница, кожный зуд, покраснение кожи, фотосенсибилизация.

Лабораторные показатели

При проведении контролируемых клинических исследований у пациентов с АГ клинически значимые изменения основных лабораторных показателей редко были связаны с приемом препарата Козаар. У 1,5% пациентов наблюдалась гиперкалиемия (калий сыворотки крови более 5,5 мэкв/л). В клиническом исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с протеинурией гиперкалиемия развилась у 9,9% пациентов, принимавших препарат Козаар, и у 3,4% пациентов, принимавших плацебо. (см. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ, Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса). Повышенная активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) наблюдалась в редких случаях и обычно возвращалась к норме после отмены терапии.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

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

Лечение: симптоматическая терапия.

Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

В клинических исследованиях по изучению фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств не было выявлено клинически значимых взаимодействий лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, и фенобарбиталом. Рифампицин, являясь индуктором метаболизма лекарственных средств, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в крови. В клинических исследованиях было изучено применение двух ингибиторов изофермента Р450 3А4: 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. Флуконазол, ингибитор изофермента Р450 2С9, снижает концентрацию активного метаболита лозартана, однако фармакодинамическая значимость одновременного применения лозартана и ингибиторов изофермента Р450 2С9 не изучена. Показано, что у пациентов, не

метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента Р450 2С9. Эти данные дают возможность предполагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется изоферментом Р450 2С9, а не изоферментом Р450 3А4.

Одновременное применение лозартана, как и других лекарственных средств, блокирующих ангиотензин II или его эффекты, с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, триамтереном, амилоридом), калийсодержащими добавками или солями калия может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Как и при применении других лекарственных средств, влияющих на выведение натрия, 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), могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств. В следствии 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 нарушенной функцией 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, 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 препарат Козаар и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Препарат Козаар не должен применяться одновременно с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом. Следует избегать одновременного применения препарата Козаар и алискирена у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Реакции гиперчувствительности

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, глотки/гортани и/или языка) необходим контроль применения препарата (см. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ).

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 препарата Козаар или начинать лечение с более низкой дозы препарата Козаар (см. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ).

Нарушение водно-электролитного баланса является характерным для пациентов с почечной недостаточностью 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 препарат Козаар, чем в группе, принимавшей плацебо. Несколько пациентов прекратили терапию в связи с возникшей гиперкалиемией (см. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ, Лабораторные показатели).

Во время лечения препаратом Козаар пациенты не должны принимать препараты калия или содержащие калий заменители поваренной 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 или без нарушения функции почек, существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии или острой почечной недостаточности.

Так как отсутствует достаточный опыт применения препарата Козаар у пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV функционального класса по классификации NYHA), а также у пациентов с сердечной недостаточностью и симптоматическими угрожающими жизни аритмиями, препарат Козаар 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 препарата Козаар 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 заболеванием печени в анамнезе следует назначать препарат в более низкой дозе. Отсутствует опыт применения препарата Козаар у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд–Пью), поэтому препарат не должен применяться у данной группы пациентов (см. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, Фармакокинетика; ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ; СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ).

Нарушение функции почек

Вследствие ингибирования РААС у некоторых предрасположенных пациентов наблюдались изменения функции почек, включая развитие почечной недостаточности. Данные изменения могут проходить 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 препарата Козаар. Подобные нарушения функции почек могут быть обратимы после отмены терапии.

Особые группы пациентов

Раса

Анализ данных всей популяции пациентов, включенных в исследование LIFE по изучению влияния лозартана на снижение частоты развития основного составного критерия оценки исследования у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (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 13,0%, p = 0,021) не распространяется на пациентов негроидной расы, хотя оба режима терапии эффективно снижали уровень АД у данных пациентов. В данном исследовании препарат Козаар по сравнению с атенололом 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 атенолол, 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 (p = 0,03).

Дети и подростки

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

Пациенты пожилого возраста

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

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 некоторые нежелательные эффекты, наблюдавшиеся при применении препарата Козаар, могут влиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ).

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 50 мг.

По 14 таблеток в ПВХ/Ал блистер. По 1 или 2 блистера помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Произведено

Мерк Шарп и Доум, Великобритания

Merck Sharp & Dohme, United Kingdom

Shotton Lane, Cramlington, Northumberland NE23 3JU, United Kingdom

Упаковано

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands

или

Открытое акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (ОАО «АКРИХИН»)

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29.

Телефон/факс (495) 702-95-03

Выпускающий контроль качества

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands

или

Открытое акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (ОАО «АКРИХИН»)

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29.

Телефон/факс (495) 702-95-03

81050

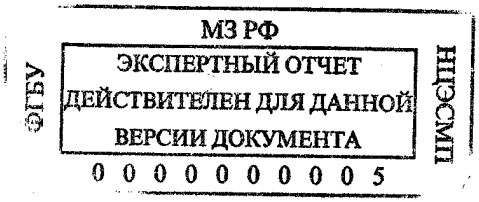
ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ

ООО «МСД Фармасьютикалс»
ул. Павловская, д. 7, стр. 1
г. Москва, Россия, 115093
тел.: (495) 916-71-00
факс: (495) 916-70-94

Специалист отдела
по работе с регуляторными органами



Р.Н. Степанов



81050