П N013242/01-100919

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Козаар®

таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг

Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 100919 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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 одновременно-	**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 одновременно-

121228

Старая редакция	Новая редакция
го 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.	го 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, эплереноном, триамтереном, амилоридом), калийсодержащими добавками или солями калия может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.	Одновременное применение лозартана, как и других лекарственных средств, блокирующих ангиотензин II или его эффекты, с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, эплереноном, триамтереном, амилоридом), калийсодержащими добавками, 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 натрия, лозартан может снижать выведение лития, поэтому при одновременном применении препаратов лития и АРА II необходимо тщательно мониторировать концентрацию лития 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. Вследствие этого антигипертензивный эффект АРА II или ингибиторов АПФ может быть ослаблен при	Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), могут снижать эффект диуретиков и других

Старая редакция	Новая редакция
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 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 крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Козаар® и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов	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 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 крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Козаар® и другие лекарственные средства,

Старая редакция	Новая редакция
с сахарным диабетом и/или с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела). Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией (см. Противопоказания).	влияющие на РААС. Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела). Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией (см. Противопоказания).
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). ***Эмбриотоксичность*** 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. При установлении факта беременности препарат Козаар® должен быть сразу отменен	**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). ***Эмбриотоксичность*** 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. При установлении факта беременности препарат Козаар® должен быть сразу отменен

Старая редакция	Новая редакция
(см. Применение при беременности и в период грудного вскармливания). ***Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса или снижение объема циркулирующей крови*** 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 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 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® не рекомендуется принимать калийсберегающие диуретики, препараты калия или содержащие калий заменители пищевой соли.	(см. Применение при беременности и в период грудного вскармливания). ***Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса или снижение объема циркулирующей крови*** 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 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 препарат Козаар®, чем в группе, принимавшей плацебо. Несколько пациентов прекратили терапию в связи с возникшей гиперкалиемией (см. Побочное действие, Лабораторные показатели). Одновременное применение других препаратов, которые способны увеличивать содержание калия в сыворотке крови, может привести к развитию гиперкалиемии (см.

121228

Старая редакция	Новая редакция
Аортальный или митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II должны назначаться с осторожностью пациентам с аортальным или митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. ***Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания*** Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II должны назначаться с осторожностью пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, поскольку чрезмерное снижение АД у данной группы пациентов может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта. ***Хроническая сердечная недостаточность*** Как и при применении других лекарственных средств, оказывающих действие на РААС, у пациентов с ХСН и с или без нарушения функции почек существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии или острого нарушения функции почек. Так как отсутствует достаточный опыт применения препарата Козаар® у пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующим тяжелым нарушением функции почек, у пациентов с тяжелой сердечной недо-	Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Во время лечения препаратом Козаар® не рекомендуется принимать калийсберегающие диуретики, препараты калия или содержащие калий заменители пищевой соли. ***Аортальный или митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия*** Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II должны назначаться с осторожностью пациентам с аортальным или митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. ***Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания*** Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II должны назначаться с осторожностью пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, поскольку чрезмерное снижение АД у данной группы пациентов может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта. ***Хроническая сердечная недостаточность*** 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

Старая редакция	Новая редакция
статочностью (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 нарушением функции печени в анамнезе следует назначать препарат Козаар® в более низкой дозе. Отсутствует опыт применения препарата Козаар® у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, 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 наблю-	или острого нарушения функции почек. Так как отсутствует достаточный опыт применения препарата Козаар® 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, 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 нарушением функции печени в анамнезе следует назначать препарат Козаар® в более низкой дозе. Отсутствует опыт применения препарата Козаар® у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому препарат не должен применяться у данной группы пациентов

Старая редакция	Новая редакция
дались 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 препарата Козаар®. 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*** *Раса* Анализ данных всей популяции пациентов, включенных в исследование LIFE по изучению влияния лозартана на снижение частоты развития первичной конечной точки у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (n = 9193), показал, что способность лозартана по сравнению с атенололом снижать на 13,0% риск развития сердечно-сосудистых осложнений (p = 0,021) не распространяется на пациентов негроидной расы, хотя оба режима терапии эффективно снижали уровень АД у данных 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 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 препарата Козаар®. 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*** *Раса* Анализ данных всей популяции пациентов, включенных в исследование LIFE по изучению влияния лозартана на снижение частоты развития первичной конечной точки у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (n = 9193), показал, что способ-

Старая редакция	Новая редакция
Однако в данном исследовании пациенты негроидной расы, получавшие атенолол, имели меньший риск развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, инсульт и инфаркт 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. Если у новорожденных, чьи матери принимали препарат Козаар® 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. *Пациенты пожилого возраста* Клинические исследования не выявили каких-либо особенностей в отношении безопасности и эффективности лозартана у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).	ность лозартана по сравнению с атенололом снижать на 13,0% риск развития сердечно-сосудистых осложнений (p = 0,021) не распространяется на пациентов негроидной расы, хотя оба режима терапии эффективно снижали уровень АД у данных пациентов. Однако в данном исследовании пациенты негроидной расы, получавшие атенолол, имели меньший риск развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, инсульт и инфаркт 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. Если у новорожденных, чьи матери принимали препарат Козаар® 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. *Пациенты пожилого возраста* Клинические исследования не выявили каких-либо особенностей в отношении безопасности и эффективности лозартана у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

Старая редакция	Новая редакция
Производитель ***Произведено*** Мерк Шарп и Доум, Великобритания Merck Sharp & Dohme, United Kingdom Shotton Lane, Cramlington, Northumberland NE23 3JU, United Kingdom ***Выпускающий контроль качества*** Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands	**Производитель** ***Произведено*** Мерк Шарп и Доум Лимитед, Соединенное Королевство Merck Sharp & Dohme Limited, United Kingdom Shotton Lane, Cramlington, Northumberland NE23 3JU, United Kingdom ***Выпускающий контроль качества*** Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands
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	**Претензии потребителей направлять по адресу** ООО «МСД Фармасьютикалс» ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1 г. Москва, Россия, 119021 тел.: (495) 916-71-00 факс: (495) 916-70-94

Специалист отдела
по работе с регуляторными органами
ООО «МСД Фармасьютикалс» А.В. Колесникова

Общество с ограниченной ответственностью "МСД Фармасьютикалс" MSD Pharmaceuticals LLC для документов * Москва *

МЗ РФ ФГБУ НЦЭСМП
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 3

121228