МИНЗДРАВ РОССИИ
П N015897/01- 120814
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЛОЗАП® (LOZAP®)

Регистрационный номер: П N015897/01

Торговое название препарата: ЛОЗАП®

Международное непатентованное название: лозартан

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

1 таблетка 12,5 мг содержит:

активное вещество: лозартан калия - 12,5 мг.

вспомогательные вещества:

ядро: целлюлоза микрокристаллическая - 52,5 мг, маннитол - 25 мг, кросповидон - 5 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 1 мг, тальк - 2 мг, магния стеарат - 2 мг;

пленочная оболочка: сепифилм 752 (белый) (гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, макрогола 2000 стеарат, титана диоксид) - 4,95 мг, макрогол 6000 – 0,05 мг.

1 таблетка 50 мг содержит:

активное вещество: лозартан калия - 50 мг.

вспомогательные вещества:

ядро: целлюлоза микрокристаллическая - 80 мг, маннитол - 50 мг, кросповидон - 10 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 2 мг, тальк - 4 мг, магния стеарат - 4 мг;

пленочная оболочка: сепифилм 752 (белый) (гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, макрогола 2000 стеарат, титана диоксид) - 7,9 мг, макрогол 6000 – 0,1 мг.

ОПИСАНИЕ

Таблетки 12,5 мг: белые или почти белые, продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки 50 мг: белые или почти белые, продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской с обеих сторон.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Ангиотензина II рецепторов антагонист

Код АТХ: C09CA01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также основным патофизиологическим звеном развития артериальной гипертензии. Ангиотензин II избирательно 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. Также ангиотензин II стимулирует разрастание гладкомышечных клеток. Лозартан – высокоэффективный антагонист рецепторов ангиотензина II (тип AT_1). Лозартан и его фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е-3174), как *in vitro* так и *in vivo* блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II, независимо от источника или пути синтеза. 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), который способствует деградации брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой AT_1-рецепторов, в частности, усиление эффектов, связанных с воздействием брадикинина или развитие отеков, не имеют отношения к действию лозартана.

Лозартан подавляет повышение систолического и диастолического артериального давления (АД), наблюдающееся при введении ангиотензина II. В момент максимальной концентрации лозартана в плазме крови (C_{max}) после приема лозартана в дозе 100 мг вышеуказанный эффект 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 сопровождается увеличением концентрации ангиотензина II в плазме крови. При длительном (6-недельном) лечении пациентов с артериальной гипертензией лозартаном в дозе 100 мг/сут наблюдалось 2-3-х кратное увеличение концентрации ангиотензина II в плазме крови. В момент достижения C_{max}

лозартана у некоторых пациентов наблюдалось еще большее увеличение концентрации, особенно при небольшой длительности лечения (2 недели). Однако антигипертензивная активность и снижение концентрации альдостерона плазмы 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 до исходных значений, наблюдавшихся до начала приема препарата, через 3 суток. 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 20 мг и 100 мг лозартана 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 ответную реакцию на ангиотензин I и повышал выраженность ответа 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 (АРАII), оба они вносят вклад в антигипертензивный эффект.

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается и подвергается метаболизму при «первичном прохождении» через печень, в результате чего образуются активный карбоксилированный метаболит и неактивные метаболиты. 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) более 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, введенного внутривенно или внутрь, превращается в его активный метаболит. После приема внутрь и внутривенного введения лозартана, меченного ^{14}C, радиоактивность циркулирующей плазмы крови прежде всего связана с наличием в ней лозартана и его активного метаболита. Низкое превращение лозартана в его активный метаболит наблюдалось примерно у 1 % изученных пациентов. Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные метаболиты, в том числе два основных метаболита, образующиеся в результате гидроксилирования бутиловой боковой 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 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 однократном приеме препарата в дозе 100 мг ни лозартан, ни его активный метаболит существенно не накапливаются в организме. Выведение лозартана и его метаболитов происходит с желчью и почками.

После приема внутрь лозартана, меченного ^{14}C, у мужчин около 35 % радиоактивности обнаруживается в моче и 58 % в кале. После внутривенного введения лозартана, меченного ^{14}C, 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 артериальной гипертензией значимо не отличаются от данных показателей у молодых пациентов мужского пола с артериальной гипертензией.

Пол

Концентрации лозартана в плазме крови были в 2 раза выше у женщин с артериальной гипертензией по сравнению с мужчинами с артериальной гипертензией. Концентрации активного метаболита у мужчин и женщин не различались. Это явное фармакокинетическое различие не имеет клинического значения.

Нарушения функции печени

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

Нарушения функции почек

Концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с клиренсом креатинина выше 10 мл/мин не отличались от таковых у пациентов с неизмененной функцией почек. При сравнении площади под кривой «концентрация-время» (AUC) лозартана у пациентов с нормальной почечной функцией и пациентов, находящихся на гемодиализе, значение AUC лозартана было примерно в 2 раза больше у пациентов, находящихся на гемодиализе. Плазменные концентрации активного метаболита не изменяются у пациентов с нарушением функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не могут быть удалены с помощью гемодиализа.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, при непереносимости или неэффективности терапии ингибиторами АПФ);
- снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе инсульта) и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка;
- диабетическая нефропатия при гиперкреатининемии и протеинурии (соотношение альбумина мочи и креатинина более 300 мг/г) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сопутствующей артериальной гипертензией (снижение прогрессирования диабетической нефропатии до терминальной стадии хронической почечной недостаточности).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом и пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин);
- тяжелые нарушения функции печени (опыт применения отсутствует) (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: артериальная гипотензия, сердечная недостаточность с сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью, тяжелая хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA, сердечная недостаточность с угрожающими жизни аритмиями, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная заболевания, гиперкалиемия, возраст старше 75 лет, применение у представителей негроидной расы, сниженный объем циркулирующей крови, нарушения водно-электролитного баланса, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, почечная/печеночная недостаточность, состояние после трансплантации почки (отсутствует опыт применения), аортальный и митральный стеноз, ангионевротический отек в анамнезе, первичный гиперальдостеронизм, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата ЛОЗАП® в первом триместре беременности не рекомендуется.

Применение препарата ЛОЗАП® во втором и третьем триместрах беременности противопоказано.

Эпидемиологические данные о риске тератогенного действия ингибиторов АПФ в первом триместре беременности недостаточно убедительны, однако полностью риск для плода все же нельзя исключить. Несмотря на то, что контролируемых эпидемиологических исследований с применением антагонистов рецепторов ангиотензина II не проводилось, для данного класса препаратов могут быть характерны аналогичные риски. За исключением случаев, когда продолжение лечения с применением АРАII считается необходимым, пациенток, планирующих беременность, следует переводить на другие виды гипотензивной терапии, безопасность которых подтверждена результатами клинических исследований. При подтверждении факта беременности лечение препаратом ЛОЗАП® следует немедленно прекратить и, при необходимости, назначить другое лечение.

Известно, что применение АРАII во втором и третьем триместрах беременности оказывает токсическое действие на организм плода (нарушение функции почек, маловодие, замедление окостенения костей черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если по каким-то причинам женщина принимала препарат ЛОЗАП® во втором триместре или на более поздних сроках беременности, рекомендуется проведение ультразвукового исследования плода для контроля функции почек и состояния костей черепа.

Дети, чьи матери принимали препарат ЛОЗАП® во время беременности, должны находиться под тщательным наблюдением педиатра из-за риска развития артериальной гипотензии.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли лозартан в грудное молоко. Поскольку никакой информации о применении лозартана в период кормления грудью не получено, от назначения препарата ЛОЗАП® кормящим женщинам следует воздержаться, отдавая предпочтение альтернативным видам лечения с более изученным профилем безопасности, особенно при вскармливании новорожденного или недоношенного ребенка. При необходимости применения в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат ЛОЗАП® принимается внутрь вне зависимости от приема пищи.

Препарат ЛОЗАП® можно принимать в комбинации с другими гипотензивными препаратами.

Артериальная гипертензия

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

У пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (например, при приеме больших доз диуретиков), начальную дозу препарата ЛОЗАП® следует снизить до 25 мг 1 раз в сутки (½ таблетки по 50 мг, таблетка имеет риску).

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

Пациентам с заболеваниями печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) в анамнезе рекомендуется назначать более низкие дозы препарата.

Как правило пациентам старше 75 лет лечение препаратом ЛОЗАП® рекомендуется начинать с дозы 25 мг в сутки (½ таблетки по 50 мг, таблетка имеет риску), однако обычно коррекцию дозы при назначении препарата пациентам пожилого возраста проводить необязательно.

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза препарата ЛОЗАП® для пациентов с хронической сердечной недостаточностью 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, и только по этому показанию возможно увеличение до максимальной суточной дозы 150 мг 1 раз в сутки) в зависимости от индивидуальной переносимости.

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

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

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕДИАТРИИ

Безопасность и эффективность препарата у детей до 18 лет не установлены.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты лозартана обычно преходящие и не требуют отмены препарата.

При применении лозартана для лечения эссенциальной гипертензии в контролируемых исследованиях среди всех побочных эффектов только частота развития головокружения отличалась от плацебо более, чем на 1 % (4,1 % против 2,4 %).

Дозозависимое ортостатическое действие, характерное для гипотензивных средств, при применении лозартана отмечалось менее, чем у 1 % пациентов.

Частота побочных реакций определялась соответственно следующей градации (классификация Всемирной Организации Здравоохранения):

- очень частые – более 1/10,
- частые – от более 1/100 до менее 1/10,
- нечастые – от более 1/1000 до менее 1/100,

- редкие – от более 1/10000 до менее 1/1000,
- очень редкие, включая отдельные сообщения – от менее 1/10000,
- неизвестной частоты (при невозможности оценки по имеющимся данным).

Таблица 1. Распространенность побочных реакций по результатам плацебо-контролируемых клинических исследований и пострегистрационного наблюдения

Побочная реакция	Распространенность побочных реакции по показаниям к применению				Другое
	Артериальная гипертензия	Пациенты с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка	Хроническая сердечная недостаточ-ность	Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа с нарушением функции почек	Пост-регистра ционное наблюдение
Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы					
анемия			частые		частота неизвестна
тромбоцито-пения					частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы					
аллергические реакции, анафилактичес кие реакции, отек Квинке[1] и васкулит[2]					редкие
Нарушения психики					
депрессия					частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы					
голово-кружение	частые	частые	частые	частые	
сонливость	нечастые				
головная боль	нечастые		нечастые		
нарушение сна	нечастые				
парестезия			редкие		
мигрень					частота неизвестна
нарушение вкуса					частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения					
вертиго	нечастые	частые			
шум в ушах					частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца					
ощущение сердцебиения	нечастые				
стенокардия	нечастые				

[1] Включая отек гортани, голосовых складок, лица, губ, глотки и/или языка (что приводит к нарушению проходимости дыхательных путей); у некоторых из этих пациентов отек Квинке отмечался ранее в связи с назначением других препаратов, включая ингибиторы АПФ.

[2] Включая геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна-Геноха).

обмороки			редкие		
мерцательная аритмия			редкие		
острое нарушение мозгового кровообращения			редкие		
Нарушения со стороны сосудов					
(ортостатическая) выраженное снижение АД (включая дозозависимые ортостатические эффекты)[3]	нечастые		частые	частые	
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения					
одышка			нечастые		
кашель			нечастые		частота неизвестна
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта					
боли в животе	нечастые				
кишечная непроходимость	нечастые				
диарея			нечастые		частота неизвестна
тошнота			нечастые		
рвота			нечастые		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей					
панкреатит					частота неизвестна
гепатит					редкая
нарушения функции печени					частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					
крапивница			нечастые		частота неизвестна
кожный зуд			нечастые		частота неизвестна
сыпь	нечастые		нечастые		частота неизвестна
фотосенсибилизация					частота неизвестна
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани					
миалгия					частота неизвестна
артралгия					частота неизвестна
рабдомиолиз					частота неизвестна

[3] Особенно у пациентов с гиповолемией, например, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или пациентов, получающих диуретики в высоких дозах.

спазм мышц			нечастые		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					
нарушение функции почек			частые		
почечная недоста-точность			частые		
Нарушения со стороны половых органов и молочных желез					
эректильная дисфункция/ импотенция					частота неизвестна
Общие расстройства и нарушения в месте введения					
астения	нечастые	частые	нечастые	частые	
слабость	нечастые	частые	нечастые	частые	
отеки	нечастые				
недомогание					частота неизвестна
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследованийй					
гиперкалиемия	частые		нечастые[4]	частые[5]	
повышение активности аланинаминотранс феразы (АЛТ)[6]	редкие				
повышение концентраций мочевины, креатинина и калия в плазме крови			частые		
гипонатриемия					частота неизвестна
гипогликемия				частые	

Следующие дополнительные нежелательные реакции чаще отмечались у пациентов, получавших лозартан, чем у пациентов, получавших плацебо (точные показатели частоты неизвестны): боли в спине, инфекции мочевыводящих путей и гриппоподобные симптомы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Как следствие ингибирования РААС у пациентов из группы риска отмечались нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность. Эти изменения со стороны функции почек могут носить обратимый характер в случае своевременной отмены лечения.

[4] Часто отмечается у пациентов, получавших лозартан в дозе 150 мг вместо 50 мг.

[5] В клиническом исследовании, проведенном с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нефропатией, гиперкалиемия >5,5 ммоль/л развилась у 9,9 % пациентов, получавших лозартан в таблетках, и у 3,4 % пациентов, получавших плацебо.

[6] Обычно проходит после отмены лечения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Данные о передозировке лозартана у человека немногочисленны. Анализ фармакологических свойств препарата позволяет предполагать, что основным проявлением передозировки может быть головокружение, тахикардия (может развиться брадикардия вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции) и клинически выраженное снижение АД, что может привести к потере сознания и коллапсу.

Лечение

При развитии клинически выраженной артериальной гипотензии необходимо проводить симптоматическое лечение и контролировать состояние пациента. Уложить пациента на спину, ноги приподнять. При необходимости следует увеличить объем циркулирующей крови, например, путем внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида. В случае необходимости могут быть назначены симпатомиметические препараты. Выведение лозартана и его активного метаболита с помощью гемодиализа малоэффективно.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Применение препарата ЛОЗАП® с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом противопоказано. Следует исключить применение препарата ЛОЗАП® с алискиреном у пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин).

Может назначаться с другими гипотензивными средствами. Взаимно усиливает эффект бета-адреноблокаторов и симпатолитиков. Совместное применение лозартана с диуретиками оказывает аддитивный эффект.

Сочетанное применение с другими препаратами, способными вызывать развитие артериальной гипотензии как нежелательной реакции (например, трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты, баклофен и амифостин) может повышать риск развития артериальной гипотензии.

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

Лозартан преимущественно метаболизируется под действием изофермента CYP2C9 системы цитохрома Р450 с образованием активного метаболита карбоксильной кислоты. В клиническом исследовании было показано, что флуконазол (ингибитор изофермента CYP2C9) уменьшает образование активного метаболита примерно на 50 %. Установлено, что сочетанное применение лозартана с рифампицином (индуктор метаболических ферментов) приводит к уменьшению концентрации активного метаболита на 40 % в

плазме крови. Клиническое значение данного эффекта остается неясным. При сочетанном назначении препарата с флувастатином (слабый ингибитор изофермента CYP2C9) изменения концентрации метаболита не отмечалось.

Опыт применения других лекарственных средств, действующих на РААС, показывает, что сопутствующая терапия калийсберегающими диуретиками (спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратами калия, заменителями соли, содержащих калий, и другими средствами, которые могут повышать содержание калия в плазме крови (например, гепарин), может приводить к развитию гиперкалиемии.

Антигипертензивный эффект препарата может быть ослаблен при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

Как и в случае с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, совместный прием лозартана и НПВП может привести к повышению риска нарушения функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность и гиперкалиемию, особенно у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек. Эту комбинацию следует принимать с осторожностью, особенно пожилым пациентам. Пациенты, получающие совместное лечение лозартаном и НПВП, должны получать адекватное количество жидкости и находиться под наблюдением врача с одновременным контролем показателей функции почек.

Назначение сочетанной терапии ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II должно ограничиваться исключительными случаями по индивидуальным показаниям и проводиться на фоне строгого мониторинга функции почек. Результаты клинических исследований показали, что у пациентов с подтвержденным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней двойная блокада РААС связана с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморочных состояний, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением ингибиторов РААС по отдельности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность

Пациенты с отеком Квинке в анамнезе (отек лица, губ, глотки и/или языка) должны находиться под строгим наблюдением.

Артериальная гипотензия и нарушения водно-электролитного баланса

Артериальная гипотензия с клиническими проявлениями, особенно после приема первой дозы или после повышения дозы, может возникать у пациентов с гиповолемией и/или гипонатриемией в результате приема диуретиков в высоких дозах, диеты с низким содержанием поваренной соли, диареи или рвоты. Необходимо либо проводить коррекцию этих состояний до назначения препарата ЛОЗАП®, либо применять или назначать начальные дозы препарата.

Водно-электролитные нарушения

Водно-электролитные нарушения характерны для пациентов с нарушением функции почек в сочетании с сахарным диабетом или без него и требуют коррекции. В клиническом исследовании, проведенном с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нефропатией, частота гиперкалиемии в группе, получавшей лозартан, была выше, чем в группе плацебо. Это указывает на необходимость постоянного контроля содержания калия в плазме крови и показателей клиренса креатинина (КК) – особенно строгого наблюдения требуют пациенты с сердечной недостаточностью и КК от 30 до 50 мл/мин.

Назначение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия и калийсодержащих солезаменителей одновременно с препаратом ЛОЗАП® не рекомендуется.

Нарушение функции печени

С учетом данных о фармакокинетике, указывающих на значительное повышение концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени, пациентам с нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) в анамнезе рекомендуется назначать препарат в более низких дозах. Опыт применения препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствует. С учетом этого, препарат ЛОЗАП® противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Нарушение функции почек

В результате ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на фоне лечения отмечаются случаи нарушения функции почек, вплоть до почечной недостаточности (в частности, это характерно для пациентов, у которых функция почек зависит от РААС, например, при тяжелой сердечной недостаточности и уже имеющейся почечной недостаточности). Как и при назначении других лекарственных препаратов, влияющих на РААС, у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий и стенозом артерии единственной почки отмечается повышение концентраций мочевины и креатинина в плазме крови. Эти изменения могут исчезать при отмене лечения. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ЛОЗАП® пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания

Как при применении любых гипотензивных препаратов, слишком резкое снижение артериального давления у пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями может привести к инфаркту миокарда или ишемическому инсульту.

Сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью с нарушением функции почек или без нее, как при применении других лекарственных препаратов, действующих на РААС, существует риск развития тяжелой артериальной гипотонии и острой почечной недостаточности.

Опыта применения лозартана при лечении пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью, у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функционального класса по классификации NYHA), а также у пациентов с сердечной недостаточностью и угрожающими жизни аритмиями, практически нет. С учетом этого, при назначении лозартана данным категориям пациентов следует соблюдать осторожность.

Совместное применение с ингибиторами АПФ при хронической сердечной недостаточности (ХСН)

При применении препарата ЛОЗАП® в комбинации с ингибиторами АПФ может увеличиваться риск развития побочных эффектов, особенно нарушения функции почек и гиперкалиемия (см. раздел «Побочное действие»). В этих случаях необходимо тщательное наблюдение и контроль лабораторных показателей.

Гемодиализ

При проведении гемодиализа возрастает чувствительность артериального давления к действию антагонистов AT_1-рецепторов в результате снижения ОЦК и активации РААС. Необходимо корректировать дозу препарата ЛОЗАП® под тщательным контролем артериального давления у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Пересадка почки

Данные о применении препарата ЛОЗАП® у пациентов, недавно перенесших пересадку почки, отсутствуют.

Общая анестезия

У пациентов, получающих антагонисты ангиотензина II, во время проведения общей анестезии и при хирургических вмешательствах может развиться артериальная гипотензия в результате блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Очень редко могут отмечаться случаи тяжелой артериальной гипотензии, требующей внутривенного введения жидкости и/или вазопрессорных препаратов.

Стеноз аортального и митрального клапана, гипертрофическая обструктивная

кардиомиопатия

При применении препарата ЛОЗАП®, как и других вазодилататоров, у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией или гемодинамически значимым стенозом аортального или митрального клапана следует соблюдать осторожность.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно резистентны к терапии гипотензивными препаратами, влияющими на РААС. В связи с этим препарат ЛОЗАП® не рекомендуется назначать таким пациентам.

Пожилые пациенты

Как правило пациентам старше 75 лет лечение препаратом ЛОЗАП® рекомендуется начинать с дозы 25 мг в сутки.

Другие особые указания и меры предосторожности

Как показывает клинический опыт применения ингибиторов АПФ, лозартана и других антагонистов АТ1-рецепторов, данные препараты менее эффективно снижают артериальное давление у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас, возможно, вследствие низкой активности ренина у пациентов этой расы.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Влияние препарата ЛОЗАП® на способность управлять автотранспортными средствами или работать с техникой не изучалось.

При вождении автотранспорта и занятиями потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, следует учитывать, что при применении препарата может наблюдаться головокружение, сонливость и обморочные состояния.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 12,5 мг, 50 мг.

По 10 или 15 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/Al или Al/Al. По 2, 4 или 6 блистеров (15 таблеток) или по 3, 6 или 9 блистеров (10 таблеток) по вместе с инструкцией по применению помещены в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Препарат нельзя применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускается по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЗЕНТИВА а.с., Словацкая Республика

Нитрианска 100, 920 27 Глоговец, Словацкая Республика

Претензии по качеству препарата направлять по адресу:

Россия, 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

Тел.: (495) 721-16-66/67/68

Факс: (495) 721-16-69

Менеджер по регистрации Устинова Е.В.