МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Лозартан Маклеодз

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001111-170417
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Лозартан Маклеодз

Международное непатентованное наименование: лозартан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку:

Действующее вещество: лозартан калия 25 мг/ 50 мг.

Вспомогательные вещества: крахмал 45,5 мг/ 33 мг, лактоза 38 мг/ 25 мг, повидон К-30 2 мг/ 2 мг, целлюлоза микрокристаллическая 13 мг/ 13 мг, магния стеарат 1 мг/ 1,05 мг.

Пленочная оболочка: гипромеллоза 1,5 мг/ 1,5 мг, тальк 0,45 мг/ 0,45 мг, титана диоксид 0,4 мг/ 0,4 мг, пропиленгликоль 0,15 мг/ 0,15 мг, диэтилфталат 0,3 мг/ 0,3 мг, краситель солнечный закат желтый (сансет желтый) 0,05 мг/ -, краситель зеленый (краситель пиа Грин) -/ 0,05 мг.

Описание:

Таблетки 25 мг: капсуловидные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, с выдавленной надписью «25» с одной стороны и риской с другой стороны.

Таблетки 50 мг: капсуловидные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой зеленого цвета, с выдавленной надписью «50» с одной стороны и риской с другой стороны.

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 так же решающим патофизиологическим звеном при развитии артериальной гипертензии (АГ). Ангиотензин II связывается с AT_1-рецепторами, находящимися во многих тканях (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 активный карбоксилированный метаболит (Е-3174) как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II независимо от его источника или пути синтеза. В отличии 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 ч 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 ангиотензин I, ангиотензин 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 ингибитором 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 натощак.

В клиническое исследование по оценке влияния высокой и низкой дозы АРА II (лозартана) на результат лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) были включены пациенты с ХСН (II-IV функционального класса по классификации NYHA) и непереносимостью ингибиторов АПФ. Пациенты наблюдались более 4 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 сравнения с дозой 50 мг/сут.

В целом лозаран вызывал снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотки крови (как правило, менее 0,4 мг/дл), сохранившееся 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, 50 мг/сутки с плацебо. В дозах 25 и 50 мг/сутки 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 C_{max} лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 ч и 3-4 ч соответсвенно. 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 показал, что лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Примерно 14% дозы лозартана при внутривенном или приеме внутрь превращается в активный метаболит. После приема внутрь или внутривенного введения меченного радиоактивным углеродом лозартана (^{14}C лозартана) радиоктивность циркулирующей плазмы крови прежде всего обусловлена наличием в ней лозартана и его активного метаболита. Низкая эффективность превращения лозартана в его активный метаболит наблюдается примерно у 1% пациентов, участвовавших в исследовании.

Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные метаболиты. В том числе два основных метаболита, образующихся в результате гидроксилирования боковой бутиловой цепи, и один второстепенный – N-2-тетразол-глюкуранид.

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 неизменном 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

Концентрация 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. Концентрация активного метаболита у мужчин и женщин не различались. Это явное фармакокинетическое различие, тем не менее не имеет клинического значения.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции 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 лозаратна у пациентов с нормальной функцией почек. Концентрации активного метаболита в плазме крови не изменялись у пациентов с нарушением функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью процедуры гемодиализа.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия.

- Хроническая сердечная недостаточность при неэффективности терапии ингибиторами АПФ или непереносимости ингибиторов АПФ. Не рекомендуется переводить пациентов с сердечной недостаточностью и стабильными показателями при приеме ингибиторов АПФ на терапию препаратом Лозартан Маклеодз.

- Снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), 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, требующий проведения гемодиализа или трансплантации почки, показателей смертности, а так же снижением протеинурии.

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 или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Тяжелые нарушения функции печени (отсутствует опыт применения).
- Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо – галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; гиперкалиемия; состояния после трансплантация почки (отсутствует опыт применения); аортальный или митральный стенозы; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; сердечная недостаточность с сопутствующим тяжелым нарушением функции почек; тяжелая сердечная недостаточность (IV функционального класса по классификации NYHA); сердечная недостаточность с угрожающими жизни аритмиями; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; первичный гиперальдестеронизм; ангионевротический отек в анамнезе.

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

Терапию препаратом Лозартан Маклеодз 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 применения во время беременности.

Хотя нет опыта применения препарата у беременных, доклинические исследования на животных показали, что прием препарата 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 Лозартан Маклеодз применяется во втором или третьем триместре беременности.

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

Указанные выше нежелательные исходы обычно обусловлены применением лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности. Большинство эпидемиологических исследований по изучению развития аномалий плода после применения гипотензивных лекарственных средств в первом триместре беременности не выявили различий между лекарственными средствами, воздействующими на РААС, и другими гипотензивными средствами. При назначении гипотензивной терапии беременным важно оптимизировать возможные исходы для матери и плода.

В случае, если невозможно подобрать альтернативную терапию взамен терапии лекарственными средствами, действующими на РААС, необходимо проинформировать пациентку о возможном риске терапии для плода. Необходимо проведение периодических ультразвуковых исследований с целью оценки инраамниотического пространства. При выявлении олигогидрамниона необходимо прекратить прием препарата Лозартан Маклеодз, если только он не является жизненно необходимым для матери. В зависимости от недели беременности необходимо проведение соответствующих тестов плода. Пациентки и врачи должны знать, что олигогидрамнион может не выявляться до появления необратимых повреждений плода. Необходимо тщательное наблюдение за новорожденными, чьи матери применяли препарат Лозартан Маклеодз при беременности, с целью контроля артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Неизвестно, выделяется ли лозартан с грудным молоком. Так как многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком, и существует риск развития возможных неблагоприятных эффектов у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует

принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата с учетом необходимости его приема для матери.

Способ применения и дозы

Внутрь, взрослым, независимо от приема пищи, 1 раз в сутки, желательно в одно и то же время.

Артериальная гипертензия

Стандартная и поддерживающая доза для большинства пациентов 50 мг 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 Лозартан Маклеодз 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 или 1 таблетка в дозе 25 мг) 1 раз в сутки (см. раздел «Особые указания»).

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

Пациентам с заболеванием печени в анамнезе рекомендуется назначать более низкие дозы препарата Лозартан Маклеодз (см. раздел «Особые указания»).

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза лозартана для пациентов с ХСН составляет 12,5 мг (1/2 таблетки 25 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.

Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка

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

Защита почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с протеинурией

Стандартная начальная доза препарата Лозартан Маклеодз составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем дозу препарата Лозартан Маклеодз можно увеличить до максимальной суточной дозы 100 мг 1 раз в сутки с учетом степени снижения АД. Препарат Лозартан Маклеодз может быть назначен в комбинации с другими гипотензивными препаратами (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).

Побочное действие

Частоты нежелательных явлений (НЯ), указанных ниже, приведена в соответствии со следующей классификацией: *очень часто* (≥ 1/10); *часто* (≥ 1/100 и < 1/10); *нечасто* (≥ 1/1000 и < 1/100); *редко* (≥ 1/10000 и < 1/1000); *очень редко* (< 1/10000, включая отдельные случаи); *частота неизвестна* (невозможно оценить частоту на основании доступных данных).

В целом лозартан хорошо переносится пациентами с АГ. НЯ носят легкий и преходящий характер и не требуют отмены препарата. Суммарная частота НЯ при приеме лозартана сопоставима с данным показателем при приеме плацебо. В контролируемых клинических исследованиях частота отмены терапии по причине клинически выраженных НЯ составила 2,3% в группе пациентов, принимавших лозартан, и 3,7% - в группе пациентов, принимавших плацебо.

Нарушения со стороны нервной системы и органов чувств:

Часто - системное головокружение (вертиго), астения, повышенная утомляемость, головная боль, бессонница; нечасто - бесспокойство, нарушения сна, сонливость, расстройства памяти, периферическая нейропатия, парестезии, гипестезия, тремор, атаксия, потеря сознания, звон в ушах, изменение зрения, конъюнктивит; редко – обморок; частота неизвестна – депрессия, мигрень, нарушение вкуса.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто - заложенность носа, кашель*, инфекции верхних дыхательных путей (повышенная температуры тела, боль в горле, синусопатия*, синусит, фарингит); нечасто – одышка, бронхит, ринит.

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

Часто – тошнота, диарея*, диспепсические явления*, боль в животе; нечасто – снижение аппетита, сухость слизистой оболочки полости рта, зубная боль, рвота, метеоризм, гастрит, запор; редко – гепатит; частота неизвестна – панкреатит, нарушение функции печени.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Часто - судороги, миалгия*, боль в спине, грудной клетке, ногах; нечасто - артралгия, боль в плече, колене, артрит, фибромиалгия.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

Нечасто - ортостатическая гипотензия (дозозависимая) (особенно у пациентов со сниженным ОЦК, например, у пациентов с тяжелой степенью ХСН или пациентов, получающих лечение высокими дозами диуретиков), ощущение сердцебиения, тахи- или брадикардия, аритмии, стенокардия; редко – фибрилляция предсердий, нарушение мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны системы кроветворения:

Редко – васкулит (включая пурпуру Шенлейн-Геноха); частота неизвестна – анемия, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны мочеполовой системы:

Нечасто – императивные позывы на мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей, нарушение функции почек, ослабление либидо, эректильная дисфункция/импотенция.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто – сухость, гиперемия кожи, повышенное потоотделение, алопеция; частота неизвестна – фотосенсибилизация.

Аллергические реакции:

Нечасто – крапивница, кожная сыпь, кожный зуд, ангионевротический отек, в т.ч. лица, губ, глотки и/или языка.

Прочие:

Часто - гиперкалиемия, увеличение концентрации креатинина, мочевины; нечасто - отеки, лихорадка, подагра, повышение активности «печеночных» трансаминаз и гипербилирубинемия; частота неизвестна – рабдомиолиз, гипонатриемия, гипогликемия.

**- помечены побочные эффекты, частота развития которых сопоставима с плацебо. Связь побочных эффектов, встречающихся с частотой менее 1% случаев, с применением лозартана не доказана.*

Передозировка

Симптомы

Сведения о передозировке ограничены. Наиболее вероятное проявление передозировки – выраженное снижение артериального давления и тахикардия, брадикардия может возникнуть вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции.

Лечение

В случае развития симптоматической артериальной гипотензии показана поддерживающая терапия. При передозировке показана симптоматическая терапия. Лозартан и его активный метаболит не выводятся при гемодиализе.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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 плазме крови. В клиничеческих исследованиях было изучено применение двух ингибиторов изофермента CYP3A4: 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 CYP2C9, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в плазме крови, однако фармакодинамическая значимость одновременного применения лозартана и ингибиторов изофермента CYP2C9 не изучена. Показано, что у пациентов, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента CYP2C9. Эти данные дают возможность предполагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется изоферментом CYP2C9, а не изоферментом CYP3A4.

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

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

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

У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, у пациентов пожилого возраста или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2, одновременное применение АРА II или ингибиторов АПФ может 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 альтернативной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль артериального давления, функции почек и содержания электролитов в плазме крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Лозартан Маклеодз и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Препарат Лозартан Маклеодз не должен одновременно применяться с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетов и/или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2).

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, глотки/гортани и/или языка) необходимо контролировать применение препарата (см. раздел «Побочное действие»).

Эмбриотоксичность

Применение лекарственных средств, действующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности снижает функцию почек у плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких плода и деформацией скелета. Возможные нежелательные явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход. При подтверждении факта беременности препарат Лозартан Маклеодз должен быть сразу отменен (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

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 развиться симптоматическая артериальная гипотензия. Коррекцию таких состояний необходимо проводить да назначения препарата Лозартан Маклеодз или начинать лечение с более низкой дозы препарата (см. раздел «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 лозартан, чем в группе, принимавшей плацебо. Несколько пациентов прекратили терапию в связи с возникшей гиперкалиемией (см. раздел «Побочное действие»).

Во время лечения препаратом Лозартан Маклеодз не рекомендуется принимать калийсберегающие диуретики, препараты калия или содержащие калий заменители пищевой соли.

Аортальный или митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП)

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

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II следует применять с осторожностью пациентам с ИБС или цереброваскулярными заболеваниями, поскольку 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 нарушений функций почек, существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии или острого нарушения функции почек.

Так как отсутствует достаточный опыт применения препарата Лозартан Маклеодз у пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующим тяжелым нарушением функции почек, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA), а также у пациентов с сердечной недостаточностью и симптоматическими угрожающими жизни аритмиями, препарат Лозартан Маклеодз следует применять 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 Лозартан Маклеодз 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 Лозартан Маклеодз в более низкой дозе. Отсутствует опыт применения лозартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому препарат Лозартан Маклеодз не следует применять у данной группы пациентов (см. раздел «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 нормее после прекращения лечения.

Некоторые лекарственные средства, оказывающие воздействие на РААС, могут увеличивать сывороточные концентрации мочевины и креатинина у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки. Подобные нарушения функции почек могут быть обратимы после отмены терапии. Лозартан должен применяться с осторожностью у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки.

Особые группы пациентов

Этнические особенности

Анализ данных всей популяции пациентов, включенных в исследование по изучению влияния лозартана на снижение частоты развития основного составного критерия оценки исследования у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка, 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 АД у данных пациентов. В данном исследовании лозартан по сравнению с атенололом уменьшал показатель сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка всех рас, кроме негроидной. 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, принимавших лозартан.

Дети и подростки

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

Если у новорожденных, чьи матери принимали лозартан при беременности, наблюдается развитие олигурии или артериальной гипотензии, необходимо проведение симптоматической терапии, направленной на поддержание АД и почечной перфузии. Может потребоваться переливание крови или проведение диализа для предотвращения развития артериальной гипотензии и/или поддержания функции почек.

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, механизмами

Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, однако необходимо соблюдать осторожность при применении гипотензивной терапии и управлении транспортными средствами или работе с механизмами, поскольку возможно развитие головокружения и сонливость особенно в начале терапии или при увеличении дозы.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг и 50 мг.

По 10 таблеток в блистер (ПВХ/алюминиевая фольга). По 5 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года. Не применять по истечению срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

Маклеодз Фармасьютикалз Лтд.

Юридический адрес: Атланта Аркад, 3-й этаж, Марол Черч Роуд, Ниар Лила Хотел, Андери (Ист), Мумбаи-400059, Индия

Адрес места производства: Участок № 1, 2 и 3, Махим Роуд, Ниар Кулдип Нагар, Палгхар (Запад), округ Тхан, 401404, штат Махараштра, Индия

Организация, принимающая претензии от потребителей/ Контактные данные для справок и рекламаций:

ООО «ЭДВАНСД ТРЕЙДИНГ»

123182, Россия, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2, этаж 3

Тел. +7(495) 915-84-26 (многоканальный), +7 (499) 193-71-11; факс: +7 (495) 942-52-81.

E-mail: info@atcl.ru

Представитель
организации-заявителя



Устюхина О.И.