ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата
СЕНТОР®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: .....

Торговое название: СЕНТОР®
Международное непатентованное название (МНН): лозартан
Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

Каждая таблетка содержит:
Активные вещества: 50 мг или 100 мг лозартана калия в каждой таблетке покрытой пленочной оболочкой.
Вспомогательные вещества:
кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, кроскармеллоза натрия, крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая
Состав пленочной оболочки: ОПАДРАЙ 33G28523 белый (триацетин, макрогол, лактозы моногидрат, титана диоксид Е171, гипромеллоза)

ОПИСАНИЕ

Таблетки 50 мг:
Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, на одной стороне – риска, на другой – гравировка «50».
Таблетки 100 мг:
Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, на одной стороне – гравировка «100», другая сторона – гладкая.

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист.
Код АТХ: C09C A01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Лозартан является специфическим антагонистом ангиотензин II (тип AT_1) рецепторов. Ангиотензин II избирательно связывается с AT_1 рецепторами, находящимися во многих тканях (в гладко-мышечных тканях сосудов, в надпочечниках, почках и сердце) и вызывает важные биологические действия, в том числе вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона, пролиферацию гладких мышц.

Исследования *in vitro* и *in vivo* доказали, что лозартан и его фармакологически активный метаболит блокируют все физиологически важные эффекты ангиотензина II, независимо от источника или от пути его синтеза.

Не подавляет киназу II - фермент, разрушающий брадикинин. Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), концентрацию в крови норэпинефрина и

48802

альдостерона, артериальное давление (АД), давление в "малом" круге кровообращения; уменьшает постнагрузку, оказывает диуретический эффект. Препятствует развитию гипертрофии миокарда, повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

После однократного приема внутрь гипотензивное действие (уменьшается систолическое и диастолическое АД) достигает максимума через 6 ч, затем в течение 24 ч постепенно снижается.

Максимальный гипотензивный эффект развивается через 3-6 недель после начала регулярного приема препарата.

Лозартан не ингибирует ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) и, соответственно, не препятствует разрушению брадикинина, поэтому лозартану не свойственны побочные эффекты, опосредованно связанные с брадикинином (например, ангионевротический отек).

У больных с артериальной гипертензией без сопутствующего сахарного диабета с протеинурией (более 2 г/сутки), применение препарата достоверно снижает протеинурию, экскрецию альбумина и иммуноглобулинов G.

Лозартан стабилизирует уровень мочевины в плазме крови. Не влияет на вегетативные рефлексы. Лозартан в дозе до 150 мг раз в сутки не влияет на уровень триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови у больных с артериальной гипертензией. В этой же дозе, лозартан не влияет на уровень глюкозы в крови натощак.

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается, и при этом подвергается метаболизму при «первом прохождении» через печень путем карбоксилирования при участии изофермента CYP2C9 цитохрома P450 с образованием активного (в 10-40 раз) метаболита. Системная биодоступность лозартана - около 33 %. Максимальная концентрация лозартана после приема внутрь в сыворотке крови достигается через 1-1,5 часа, его активного метаболита - через 3-4 часа. Прием пищи не влияет на биодоступность лозартана.

Распределение

92 % лозартана и 99% его активного метаболита связывается с белками плазмы крови, в основном с альбуминами. Объем распределения лозартана - 34 л. Лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

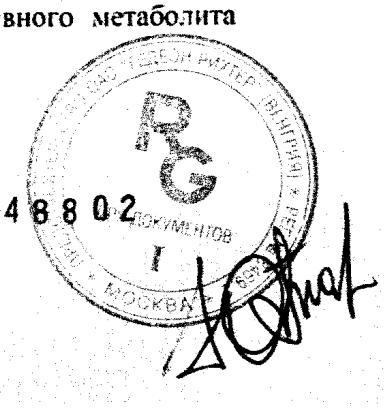
Метаболизм

Приблизительно 14 % лозартана, введенного пациенту внутрь, превращается в активный метаболит. У небольшого числа (приблизительно 1 %), из лозартана образуется минимальное количество активного метаболита.

Выведение

Плазменный клиренс лозартана составляет 600 мл/мин., а активного метаболита - 50 мл/мин. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет 74 мл/мин. и 26 мл/мин., соответственно. Лозартану и его активному метаболиту свойственна линейная фармакокинетика при приеме внутрь в дозах до 200 мг.

После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита



снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения лозартана около 2 часов, а активного метаболита - около 6-9 часов. При приеме препарата в дозе 100 мг в сутки, ни лозартан, ни активный метаболит значительно не кумулируют в плазме крови.

Лозартан и его метаболиты выводятся из организма через кишечник и почками. Почками выводится 35% (из них 4 % - в неизменном виде и 6 % в виде активного метаболита), остальное количество (60%) – через кишечник.

У здоровых добровольцев, после приема внутрь ^{14}C изотопом меченого лозартана, около 35 % радиоактивной метки обнаруживается в моче и 58 % в кале.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

У пациентов с алкогольным циррозом печени легкой и умеренной степени тяжести концентрация лозартана была в 5 раз, а активного метаболита – в 1,7 раз выше, чем у здоровых добровольцев-мужчин.

При клиренсе креатинина (КК) выше 10 мл/мин, концентрация лозартана в плазме крови не отличается от таковой при нормальной функции почек. У больных, которые нуждаются в гемодиализе, значение площади под кривой концентрации – время (AUC) приблизительно в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Ни лозартан, ни его активный метаболит не удаляется из организма с помощью гемодиализа.

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у пожилых мужчин с артериальной гипертензией не различаются существенно от значений этих параметров у молодых мужчин с артериальной гипертензией.

Значения плазменных концентраций лозартана у женщин с артериальной гипертензией в 2 раза превышают соответствующие значения у мужчин, страдающих артериальной гипертензией. Концентрации активного метаболита у мужчин и женщин не различаются. Это фармакокинетическое различие, не имеет клинической значимости.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия.

Хроническая сердечная недостаточность (при неэффективности терапии ингибиторами АПФ).

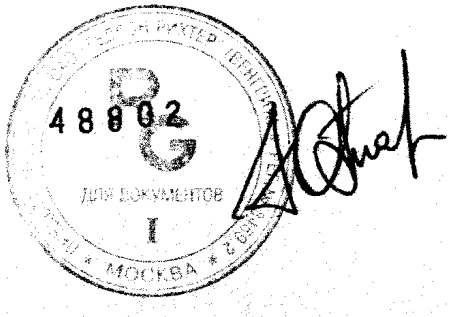
Сахарный диабет 2 типа с протеинурией (снижение риска развития гиперкреатининемии и протеинурии).

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо из вспомогательных компонентов препарата, беременность, период лактации, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); непереносимость лактозы, галактоземия или синдром нарушенного всасывания глюкозы/галактозы.

С осторожностью: артериальная гипотензия, нарушение водно-электролитного баланса, снижение объема циркулирующей крови, печеночная и/или почечная недостаточность (в том числе двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки).



ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

Данных по применению лозартана при беременности нет. Почечная перфузия плода, которая зависит от развития ренин-ангиотензиновой системы, начинает функционировать в третьем триместре беременности. Риск для плода возрастает при приеме лозартана во втором и третьем триместрах. При установлении беременности терапия лозартаном должна быть немедленно прекращена.

Период лактации

Нет данных о выделении лозартана в материнское молоко. Поэтому следует решить вопрос о прекращении кормления грудью или отмене терапии лозартаном с учетом ее важности для матери.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, 1 раз в сутки, независимо от приема пищи.

Артериальная гипертензия

В большинстве случаев начальная и поддерживающая доза составляет 50 мг 1 раз в сутки. Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 3-6-недель приема препарата. При необходимости дозу препарата можно увеличить до 100 мг в сутки (в два или в один прием).

На фоне приема больших доз диуретиков рекомендуется начинать терапию препаратом Сентор® с 25 мг (1/2 таблетки по 50 мг) в сутки в один прием.

Не требуется корректировать дозу пациентам преклонного возраста или больным с нарушенной функцией почек, включая пациентов, находящихся на гемодиализе.

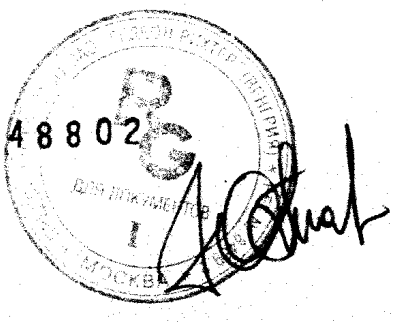
Пациентам с нарушениями функции печени следует назначать более низкие дозы препарата.

Хроническая сердечная недостаточность (при неэффективности терапии ингибиторами АПФ).

Начальная доза препарата Сентор® составляет 50 мг раз в сутки в один прием. В дальнейшем может быть добавлен гидрохлоротиазид в низких дозах и/или увеличена доза препарата Сентор® до 100 мг в сутки.

Защита почек у больных с сахарным диабетом 2 типа с протеинурией

Начальная доза препарата Сентор® составляет 50 мг раз в сутки в один прием. В ходе лечения, в зависимости от показателей артериального давления, можно повысить суточную дозу препарата до 100 мг в один или два приема.



Хроническая сердечная недостаточность

Для лечения хронической сердечной недостаточности начальная доза препарата составляет 12,5 мг (возможно применение лозартана в другой лекарственной форме: таблетки по 12,5 мг) в один прием.

Для того чтобы достичь обычной поддерживающей дозы в 50 мг в сутки дозу препарата Сентор® необходимо увеличивать постепенно, с интервалами в одну неделю (например, 12,5 мг, 25 мг, 50 мг при однократном приеме в сутки). Сентор® обычно назначается в комбинации с диуретиками и сердечными гликозидами.

Доза препарата должна увеличиваться по следующей схеме:

1 неделя: с 1 по 7 день – по 1 таблетке 12,5 мг один раз в сутки.

2 неделя: с 8 по 14 день – по 1/2 таблетке 50 мг один раз в сутки.

3 неделя: с 15 по 21 день – по 1 таблетке 50 мг один раз в сутки.

4 неделя: с 22 по 28 день – по 1 таблетке 50 мг один раз в сутки.

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 антигипертензивных средств, при применении лозартана отмечалось менее чем у 1 % больных.

Побочные эффекты, наблюдаемые при применении препарата, классифицированы на категории в зависимости от частоты их возникновения: очень часто ≥ 1/10; часто > 1/100, ≤ 1/10; иногда ≥ 1/1000, ≤ 1/100; редко ≥ 1/10000, ≤ 1/1000; очень редко ≤ 1/10000, включая отдельные сообщения.

Побочные эффекты, встречающиеся с частотой более 1%:

	Лозартан (n=2085)	Плацебо (n=535)
Общие симптомы		
Астения/утомляемость	3,8	3,9
Боль в области грудной клетки	1,1	2,6
Периферические отеки	1,7	1,9
Сердечно-сосудистая система		
Сердцебиение	1,0	0,4
Тахикардия	1,0	1,7
Пищеварительная система		
Боль в животе	1,7	1,7
Диарея	1,9	1,9
Диспепсические явления	1,1	1,5
Тошнота	1,8	2,8
Опорно-двигательный аппарат		

48802

Боль в спине	1.6	1,1
Спазмы мышц	1.0	1,1
Неврология/психиатрия		
Головокружение	4,1	2,4
Головная боль	14,1	17,2
Бессонница	1.1	0,7
Дыхательная система		
Кашель	3,1	2,6
Заложенность носа	1,3	1,1
Фарингит	1,5	2,6
Синусит	1.0	1,3
Инфекции верхних дыхательных путей	6,5	5.6

Побочные эффекты, встречающиеся с частотой менее 1%:

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия (дозозависимая), носовое кровотечение, сердцебиение, тахи- и брадикардия, аритмии, стенокардия, васкулит.

Со стороны пищеварительной системы: 1% и более – тошнота, диарея, диспептические явления, боль в животе; менее 1% -снижение аппетита, сухость во рту, зубная боль, рвота, метеоризм, гастрит, запор, гепатит, нарушение функции печени.

Со стороны кожных покровов: менее 1% - сухость кожи, эритема, фотосенсибилизация, повышенное потоотделение, алопеция.

Аллергические реакции: менее 1% - крапивница, сыпь, зуд, ангионевротический отек, (включая отек гортани и языка, вызывающий обструкцию дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки). У некоторых пациентов в анамнезе имелись указания на перенесенный ангионевротический отек при приеме других лекарственных средств, в том числе ингибиторов АПФ.

Со стороны системы крови: нечасто анемия (незначительное снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, в среднем на 0,11 г % и 0,09 объем %, соответственно, редко имеющее клиническое значение), тромбоцитопения, эозинофилия, пурпура Шенлейна — Геноха.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: 1% и более – судороги, миалгии, боль в спине, в грудной клетке, ногах; менее 1% - артралгии, артрит, боль в плече, колене, фибромиалгия.

Со стороны центральной нервной системы и органов чувств: 1% и более – головокружение, астения, головная боль, утомляемость, бессонница; менее 1% - беспокойство, нарушение сна, сонливость, расстройства памяти, периферическая нейропатия, парестезия, гипестезия, тремор, атаксия, депрессия, синкопе, звон в ушах, нарушение вкуса, нарушения зрения, конъюнктивит, мигрень

Со стороны дыхательной системы: 1% и более – заложенность носа, кашель, инфекции верхних отделов дыхательных путей, фарингит, диспноэ, бронхит, отек слизистой оболочки носа.

48802

Со стороны мочеполовой системы: менее 1% - императивные позывы на мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей, нарушение функции почек, ослабление либидо, снижение потенции.

Лабораторные показатели: часто: гиперкалиемия (уровень калия в плазме крови более 5,5 ммоль/л); нечасто: повышение уровня мочевины и остаточного азота или креатинина в сыворотке крови; очень редко: умеренное повышение активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), гипербилирубинемия.

Прочие: подагра.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД, тахикардия; как результат парасимпатической (вагусной) стимуляции может развиться брадикардия.
Лечение: форсированный диурез, симптоматическая терапия.
Гемодиализ неэффективен.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Не отмечено фармакокинетических взаимодействий лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, фенобарбиталом, кетоконазолом и эритромицином. По сообщениям рифампицин и флуконазол снижают уровень активного метаболита в плазме крови. Клиническое значение этих взаимодействий пока неизвестно.

Как и при применении других средств, ингибирующих фермент ангиотензин II или его действие, совместное применение лозартана с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия и солей, содержащих калий, повышает риск гиперкалиемии.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловая кислота в дозе выше 3 г в сутки, могут снижать эффективность ангиотензина II рецепторов антагонистов. Совместное применение ангиотензина II рецепторов антагонистов с препаратами НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, особенно при наличии сниженной функции почек, может привести к нарушению функции почек, включая острую почечную недостаточность и повышение уровня калия в плазме крови. Этот эффект обычно обратим.

При совместном применении ангиотензина II рецепторов антагонистов и лития возможно увеличение концентрации лития в плазме крови. Учитывая это, необходимо взвешивать пользу и риск совместного применение лозартана с солями лития. В случае, если необходимо применять препараты совместно, следует регулярно контролировать уровень лития в плазме крови.

Совместное применение лозартана с диуретиками оказывает аддитивный эффект. Усиливает (взаимно) эффект других гипотензивных средств (диуретиков, бета-адреноблокаторов, симпатолитиков).

48802

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Реакции повышенной чувствительности

Возможно появление ангионевротического отека.

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

При наличии гиповолемии (например, при терапии большими дозами диуретиков) может развиться симптоматическая артериальная гипотензия. Это состояние необходимо корригировать перед началом курса терапии препаратом Сентор® или начинать терапию с более низкой дозы.

При заболевании почек с сахарным диабетом или без него, часто встречаются нарушения водно-электролитного баланса, которое необходимо корригировать. В клинических исследованиях, проведенных с участием пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа с протеинурией, под действием терапии лозартаном увеличивалась частота появления гиперкалиемии, по сравнению с плацебо. Однако уровень гиперкалиемии лишь в небольшом числе случаев потребовал отмены препарата.

Нарушение функции печени

При циррозе печени, по данным фармакокинетических исследований, концентрация лозартана в плазме крови значительно увеличивается, поэтому тем больным, у которых имеется патология печени в анамнезе, следует назначать препарат в более низкой дозе.

Нарушение функции почек

Препарат, вследствие подавления системы ренин-ангиотензин, может ухудшать функцию почек, особенно у тех больных, у которых функциональное состояние почек в большой степени зависит от системы ренин-ангиотензин-альдостерон, например, при наличии тяжелой ХСН или ранее присутствующей дисфункции почек.

Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин-альдостерон, могут увеличить уровень остаточного азота или креатинина в плазме крови у больных с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

Эти изменения функции почек могут исчезать после прекращении терапии.

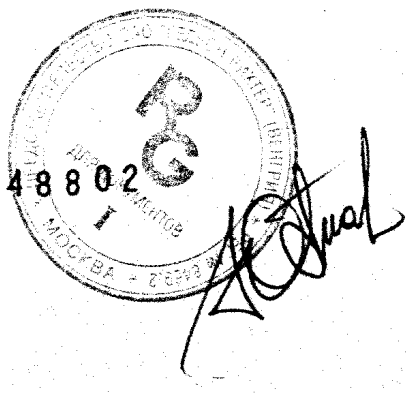
Во время лечения препаратом Сентор® особое внимание надо уделять больным, у которых имеется выраженная почечная недостаточность и пациентам после трансплантации почек, так как у этих больных отмечали развитие анемии.

Гиперкалиемия и нарушение водно-солевого баланса. Во время лечения лозартаном следует контролировать уровень калия в сыворотке крови, особенно у пожилых больных.

Непереносимость лактозы

При непереносимости лактозы следует учесть, что 50 мг таблетка препарата Сентор® содержит – 1,050 мг лактозы, 100 мг таблетка – 2,10 мг лактозы.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механическими средствами: данные о влиянии лозартана на способность управлять транспортными или другими техническими средствами отсутствуют.



ФОРМА ВЫПУСКА
Таблетки покрытые пленочной оболочкой 50 мг и 100 мг.
10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой. 1 или 3 блистера в картонной пачке с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ
Хранить в сухом месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ
Таблетки 50 мг: 5 лет; таблетки 100 мг: 3 года.
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК
По рецепту.

ПРЕДПРИЯТИЕ - ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
1. ОАО «Гедеон Рихтер»
   1103 Будапешт, ул. Демреи, 19-21, Венгрия
2. Гродзиский фармацевтический завод «Польфа» о.о.о.
   05-825, Гродзиск Мазовецкий, ул. кс. Ю. Понятовского, 5, Польша

Претензии потребителей направлять по адресу:
Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»
119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8,
Тел.:(495) 363–3950, Факс:(495) 363–3949

Представитель фирмы Гориславец Н.В.

ФГУ РОСЗДРАВНАДЗОРА ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 4 ИЗДЕЛИЯ

48802