

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лозартан**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Лозартан**Международное непатентованное или группировочное наименование:** лозартан**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав****на 1 таблетку, покрытую пленочной оболочкой 12,5 мг/25 мг/50 мг/100 мг:**Ядро:*Действующее вещество:* лозартан калия 12,50 мг/25,00 мг/50,00 мг/100,00 мг*Вспомогательные вещества:* целлактоза 80¹, крахмал прежелатинизированный, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, тип 102, кремния диоксид коллоидный, безводный, магния стеаратОболочка пленочная: гипромеллоза, тальк, пропиленгликоль, краситель хинолиновый желтый (E104) (для таблеток 12,5 мг и 25 мг), титана диоксид (E171)¹Целлактоза 80: лактозы моногидрат, целлюлоза.**Описание***Таблетки 12,5 мг:* овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, с фаской.*Вид на изломе:* шероховатая масса белого цвета с пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета.*Таблетки 25 мг:* овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской на одной стороне и фаской.*Вид на изломе:* шероховатая масса белого цвета с пленочной оболочкой желтого цвета.*Таблетки 50 мг:* круглые, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на одной стороне и фаской.*Вид на изломе:* шероховатая масса белого цвета с пленочной оболочкой белого цвета.

Таблетки 100 мг: овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Вид на изломе: шероховатая масса белого цвета с пленочной оболочкой белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II)

Код АТХ: C09CA01

Фармакологические свойства

Механизм действия

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также решающим патофизиологическим звеном при развитии артериальной гипертензии (АГ). Ангиотензин II связывается с АТ₁-рецепторами во многих тканях (в гладкомышечных тканях сосудов, в надпочечниках, почках и сердце) и выполняет несколько важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Кроме этого, ангиотензин II стимулирует разрастание гладкомышечных клеток.

АТ₂-рецепторы – второй тип рецепторов, с которыми связывается ангиотензин II, но их роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы неизвестна.

Лозартан – селективный антагонист АТ₁-рецепторов ангиотензина II, высокоэффективный при приеме внутрь. Лозартан и его фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е-3174) в условиях как *in vitro*, так и *in vivo* блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II независимо от его источника или пути синтеза. В отличие от некоторых пептидных антагонистов ангиотензина II лозартан не обладает свойствами агониста.

Лозартан избирательно связывается с АТ₁-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 АТ₁-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 (С_{max}) лозартана в плазме крови после приема в дозе 100 мг вышеуказанный

эффект ангиотензина II подавляется приблизительно на 85 %, а через 24 часа после однократного и многократного приемов – на 26-39 %.

При приеме лозартана устранение отрицательной обратной связи, заключающейся в подавлении ангиотензином II секреции ренина, ведет к увеличению активности ренина плазмы крови. Увеличение активности ренина плазмы крови приводит к увеличению концентрации ангиотензина II в плазме крови.

Поскольку лозартан является специфическим антагонистом AT_1 -рецепторов ангиотензина II, он не ингибирует АПФ (кининазу II) – фермент, который инактивирует брадикинин. Исследование, в котором сравнивались эффекты лозартана в дозах 20 мг и 100 мг с эффектами ингибитора АПФ по влиянию на ангиотензин I, ангиотензин II и брадикинин, показало, что лозартан блокирует эффекты ангиотензина I и ангиотензина II, не оказывая влияния на эффекты брадикинина. Это обусловлено специфичным механизмом действия лозартана. Ингибитор АПФ блокировал ответные реакции на ангиотензин I и повышал выраженность эффектов, обусловленных действием брадикинина, не влияя на выраженность ответа на ангиотензин II, что демонстрирует фармакодинамическое различие между лозартаном и ингибиторами АПФ.

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови, а также антигипертензивный эффект лозартана возрастают с увеличением дозы препарата. Так как лозартан и его активный метаболит являются АРА II, они оба вносят вклад в антигипертензивный эффект.

В исследовании, в которое включались здоровые добровольцы (мужчины), однократный прием лозартана в дозе 100 мг 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 ионов натрия в проксимальных почечных канальцах. Лозартан также вызывал преходящее увеличение выделения мочевой кислоты почками.

У пациентов с АГ, протеинурией (не менее 2 г/24 часа), 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.

Терапия лозартаном у женщин в постменопаузальном периоде с АГ не оказывает влияния на почечный и системный уровень простагландинов.

Лозартан не влияет на вегетативные рефлексy и не обладает длительным эффектом в отношении концентрации норадреналина в плазме крови.

У пациентов с АГ лозартан в дозах до 150 мг в сутки не вызывает клинически значимых изменений сывороточных концентраций триглицеридов, натошак, общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности. В тех же дозах лозартан не оказывает влияния на концентрацию глюкозы в крови натошак.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-IV функционального класса по классификации NYHA и непереносимостью ингибиторов АПФ лозартан в дозе 150 мг в сутки значительно снижает риск смертности от всех причин или риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению с дозой 50 мг в сутки.

У пациентов с левожелудочковой недостаточностью (II-IV функциональный класс по классификации NYHA), большинство из которых принимают диуретики и/или сердечные гликозиды, лозартан в дозах 25 и 50 мг в сутки проявляет положительные гемодинамические и нейрогормональные эффекты. Гемодинамические эффекты включают увеличение сердечного индекса и снижение давления заклинивания в легочных капиллярах, а также снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), среднего системного АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Частота возникновения артериальной гипотензии у таких пациентов зависит от дозы лозартана. Нейрогормональные эффекты включают снижение концентрации альдостерона и норадреналина в сыворотке 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 лекарственной форме — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, составляет приблизительно 33 %. Средние C_{max} лозартана и его активного метаболита в плазме крови достигаются через 1 час и через 3-4 часа соответственно. При приеме лозартана в процессе обычного приема пищи клинически значимого влияния на профиль концентрации лозартана в плазме крови выявлено не было.

Распределение

Лозартан и его активный метаболит связываются с белками плазмы крови (в основном с альбумином) не менее чем на 99 %. Объем распределения лозартана составляет 34 литра.

Исследования на крысах показали, что лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Примерно 14 % дозы лозартана при внутривенном введении или приеме внутрь превращается в его активный метаболит. После приема внутрь или внутривенного введения меченного радиоактивным углеродом лозартана (^{14}C лозартана) радиоактивность циркулирующей плазмы крови, прежде всего, обусловлена наличием в ней лозартана и его активного метаболита. Низкая эффективность превращения лозартана в его активный метаболит наблюдалась примерно у 1 % пациентов, участвовавших в исследовании. Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные метаболиты, в том числе два основных метаболита, образующихся в результате гидроксирования боковой бутиловой цепи, и один второстепенный – N-2-тетразол-глюкуронид.

Выведение

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 600 мл/мин и 50 мл/мин соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет примерно 74 мл/мин и 26 мл/мин соответственно. При приеме лозартана внутрь около 4 % дозы выводится почками в неизмененном виде и около 6 % дозы выводится почками в виде активного метаболита. Лозартан и его активный метаболит имеют линейную фармакокинетику при приеме внутрь лозартана в дозах до 200 мг.

После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно 2 часа и 6-9 часов 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 отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у пациентов пожилого возраста мужского пола с АГ значимо не отличаются от данных показателей у молодых пациентов мужского пола с АГ.

Пол

Концентрации лозартана в плазме крови у женщин с АГ в 2 раза превышали соответствующие значения у мужчин с АГ. Концентрации активного метаболита в плазме крови 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 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 неизменной функцией почек. Значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) лозартана у пациентов, находящихся на гемодиализе, было примерно в 2 раза больше по сравнению со значением AUC лозартана 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.
- Снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, проявляющееся совокупным снижением частоты сердечно-сосудистой смертности, частоты инсульта и инфаркта миокарда.
- Хроническая болезнь почек у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей протеинурией $\geq 0,5$ г/сутки в качестве антигипертензивного средства в составе комплексной терапии.
- Хроническая сердечная недостаточность при неэффективности лечения ингибиторами АПФ или непереносимости ингибиторов АПФ. Не рекомендуется переводить пациентов с хронической сердечной недостаточностью и стабильными показателями гемодинамики при приеме ингибиторов АПФ на терапию лозартаном.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов данного препарата.
- Тяжелые нарушения функции печени (отсутствует опыт применения).
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.
- Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, гиперкалиемия, состояние после трансплантации почки (отсутствует опыт применения), аортальный или митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), ХСН с сопутствующим тяжелым нарушением функции почек, тяжелая ХСН (IV функциональный класс по классификации NYHA), ХСН с угрожающими жизни аритмиями, ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания, первичный гиперальдостеронизм, ангионевротический отек в анамнезе, артериальная гипотензия, нарушения водно-электролитного баланса, нарушения функции печени, нарушения функции почек.

У пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК) (например, пациенты, получающие лечение большими дозами диуретиков) может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Лекарственные средства, воздействующие непосредственно на РААС, могут стать причиной серьезных повреждений и гибели развивающегося плода.

Терапию препаратом Лозартан противопоказано начинать при беременности. Если пациенткам, планирующим беременность, продолжение гипотензивной терапии

лозартаном считается необходимым, следует заменить лозартан на альтернативные гипотензивные средства, которые имеют установленный профиль безопасности применения при беременности. При установлении факта беременности лечение лозартаном должно быть немедленно прекращено и, если необходимо, назначена альтернативная гипотензивная терапия.

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

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 у плода и деформациями скелета. Возможные нежелательные явления (НЯ) 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 применении гипотензивной терапии у беременных важно оптимизировать возможные исходы для матери и плода.

В случае, если невозможно подобрать альтернативную терапию взамен терапии лекарственными средствами, воздействующими на РААС, необходимо проинформировать пациентку о возможном риске терапии для плода. Необходимо проведение периодических ультразвуковых исследований с целью оценки интраамниотического пространства. При выявлении олигогидрамниона необходимо прекратить прием препарата Лозартан, если только он не является жизненно необходимым для матери. В зависимости от срока беременности необходимо проведение соответствующих тестов у плода. Пациентки и врачи должны знать, что олигогидрамнион может не выявляться до появления необратимых повреждений плода. Необходимо тщательное наблюдение за

новорожденными, матери которых принимали препарат Лозартан при беременности, с целью контроля артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Период грудного вскармливания

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

Препарат Лозартан принимается внутрь, вне зависимости от времени приема пищи. Препарат Лозартан можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами.

Артериальная гипертензия

Стандартная начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг препарата Лозартан 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 дозы 100 мг препарата Лозартан 1 раз в сутки.

У пациентов со сниженным ОЦК (например, при приеме больших доз диуретиков) начальную дозу препарата Лозартан следует снизить до 25 мг 1 раз в сутки (см. раздел «Особые указания»).

Нет необходимости в подборе начальной дозы препарата Лозартан для пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции почек, включая пациентов, находящихся на диализе.

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

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

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

Хроническая болезнь почек у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей протеинурией $\geq 0,5$ г/сутки

Стандартная начальная доза препарата Лозартан составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем дозу препарата Лозартан можно увеличивать до максимальной дозы 100 мг 1 раз в сутки с учетом степени снижения АД. Препарат Лозартан может применяться в комбинации с другими гипотензивными средствами (например, диуретиками, блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), альфа- и бета-адреноблокаторами, гипотензивными средствами центрального действия), инсулином и другими гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины, глитазонами и ингибиторами глюкозидазы).

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза препарата Лозартан для пациентов с ХСН составляет 12,5 мг 1 раз в сутки. Как правило, доза подбирается с недельным интервалом (то есть 12,5 мг в сутки, 25 мг в сутки, 50 мг в сутки, 100 мг в сутки до максимальной дозы [только для данного показания] 150 мг 1 раз в сутки) в зависимости от индивидуальной переносимости.

Побочное действие

Классификация частоты развития НЯ, рекомендуемая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ):

очень часто	$\geq 1/10$
часто	от $\geq 1/100$ до $< 1/10$
нечасто	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$
редко	от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$
очень редко	$< 1/10000$

частота неизвестна не может быть оценена на основе имеющихся 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.

В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с АГ наблюдались следующие НЯ.

Нарушения со стороны нервной системы

часто: головокружение;

нечасто: сонливость, головная боль, нарушения сна.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

часто: системное головокружение (вертиго).

Нарушения со стороны сердца

нечасто: ощущение сердцебиения, стенокардия.

Нарушения со стороны сосудов

нечасто: (ортостатическая) гипотензия (включая опосредованные дозой ортостатические эффекты) (особенно у пациентов со сниженным ОЦК, например, у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности или пациентов, получающих лечение высокими дозами диуретиков).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

нечасто: боль в области живота, запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

нечасто: кожная сыпь.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

нечасто: слабость, повышенная утомляемость, отеки.

Лабораторные и инструментальные данные

часто: гиперкалиемия;

редко: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме крови (обычно возвращалась к норме после отмены терапии).

Контролируемые клинические исследования показали, что лозартан в основном хорошо переносится пациентами с АГ и гипертрофией левого желудочка. В данных исследованиях наблюдались следующие НЯ.

Нарушения со стороны нервной системы

часто: головокружение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

часто: системное головокружение (вертиго).

Общие расстройства и нарушения в месте введения

нечасто: слабость, повышенная утомляемость.

В исследовании LIFE у пациентов без сахарного диабета в анамнезе частота появления новых случаев развития сахарного диабета была ниже при применении лозартана по сравнению с применением ателолола ($p < 0,001$). Поскольку в данном исследовании не было группы пациентов, принимавших плацебо, неизвестно является ли это положительным эффектом лозартана или нежелательным явлением ателолола.

Контролируемые клинические исследования показали, что лозартан в основном хорошо переносится пациентами с сахарным диабетом 2 типа и протеинурией. В данных исследованиях наблюдались следующие НЯ.

Нарушения со стороны нервной системы

часто: головокружение.

Нарушения со стороны сосудов

часто: (ортостатическая) гипотензия (включая опосредованные дозой ортостатические эффекты) (особенно у пациентов со сниженным ОЦК, например, у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности или пациентов, получающих лечение высокими дозами диуретиков).

Общие расстройства и нарушения в месте введения

нечасто: слабость, повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

часто: гиперкалиемия (в клиническом исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нефропатией гиперкалиемия (более 5,5 ммоль/л) наблюдалась у 9,9 % пациентов, принимавших лозартан, и у 3,4 % пациентов, принимавших плацебо), гипогликемия.

Контролируемые клинические исследования показали, что лозартан в основном хорошо переносится пациентами с ХСН. НЯ, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, были характерными для данной группы пациентов.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

часто: анемия.

Нарушения со стороны нервной системы

часто: головокружение;

нечасто: головная боль;

редко: парестезия.

Нарушения со стороны сердца

редко: обморок, фибрилляция предсердий, нарушение мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны сосудов

часто: (ортостатическая) гипотензия (включая опосредованные дозой ортостатические эффекты) (особенно у пациентов со сниженным ОЦК, например, у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности или пациентов, получающих лечение высокими дозами диуретиков).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: одышка, кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

нечасто: диарея, тошнота, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

нечасто: крапивница, кожный зуд, кожная сыпь.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

часто: нарушение функции почек, почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

нечасто: слабость, повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

часто: увеличение концентрации креатинина, мочевины и содержания калия в плазме крови;

нечасто: гиперкалиемия (часто у пациентов, принимавших лозартан в дозе 150 мг в сутки, чем у пациентов, принимавших лозартан в дозе 50 мг в сутки).

Следующие НЯ наблюдались в клинической практике в пострегистрационном периоде:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

частота неизвестна: анемия, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

редко: реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, ангионевротический отек (включая ангионевротический отек гортани, лица, губ, глотки и/или языка (вызывающий обструкцию дыхательных путей); у некоторых из этих пациентов в анамнезе были указания на перенесенный ангионевротический отек при приеме других лекарственных средств, включая ингибиторы АПФ), васкулит (включая пурпуру Шенлейн-Геноха).

Нарушения психики

частота неизвестна: депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

частота неизвестна: мигрень, дисгевзия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

частота неизвестна: шум в ушах.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

частота неизвестна: кашель.

Нарушения со стороны пищеварительной системы

частота неизвестна: диарея, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

редко: гепатит;

частота неизвестна: нарушения функции печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

частота неизвестна: крапивница, кожный зуд, кожная сыпь, фотосенсибилизация.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

частота неизвестна: миалгия, артралгия, рабдомиолиз.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

частота неизвестна: эректильная дисфункция/импотенция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

частота неизвестна: общее недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные

частота неизвестна: гипонатриемия.

Передозировка

Сведения о передозировке ограничены.

Симптомы: наиболее вероятное проявление передозировки – выраженное снижение АД и тахикардия, брадикардия может возникнуть вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции. В случае развития симптоматической артериальной гипотензии показана поддерживающая терапия.

Лечение: симптоматическая терапия. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Другие гипотензивные препараты могут усиливать антигипертензивное действие лозартана. Одновременное применение с другими лекарственными средствами, которые могут вызывать артериальную гипотензию (такими как трициклические антидепрессанты, нейролептики, баклофен и амифостин), может повышать риск развития артериальной гипотензии.

В клинических исследованиях по изучению фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств не было выявлено клинически значимых взаимодействий лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином и фенobarбиталом. Рифампицин, являясь индуктором метаболизма лекарственных средств, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в плазме крови. В клинических 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, блокирующих ангиотензин II или его эффекты, с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), калийсодержащими добавками, солями калия или другими препаратами, способными повышать уровень калия в сыворотке крови (например, гепарин, триметопримсодержащие препараты) может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови (см. раздел «Особые указания»).

Как и при применении других лекарственных средств, влияющих на выведение ионов натрия, лозартан может снижать выведение лития, поэтому при одновременном применении препаратов лития и АРА II необходимо тщательно контролировать 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 вызывать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности. Данные эффекты обычно обратимы. 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 плазме крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Лозартан и другие лекарственные средства,

влияющие на РААС. Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, глотки/гортани и/или языка) при применении препарата Лозартан должны находиться под строгим врачебным наблюдением (см. раздел «Побочное действие»).

Эмбриотоксичность

Применение лекарственных средств, воздействующих 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 у плода и деформациями скелета. Возможные НЯ у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход. При установлении факта беременности препарат Лозартан должен быть сразу отменен (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса или снижение ОЦК

У пациентов со сниженным ОЦК (например, получающих лечение большими дозами диуретиков) может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия. Коррекцию таких состояний необходимо проводить до применения препарата Лозартан или начинать лечение с более низкой дозы препарата Лозартан (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. Лабораторные и инструментальные данные»).

Во время лечения препаратом Лозартан не рекомендуется принимать калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители поваренной соли или другие препараты, способные повышать уровень калия в сыворотке крови (например, препараты, содержащие триметоприм).

Аортальный или митральный стеноз, ГОКМП

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

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 выраженное снижение АД у данной группы пациентов может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

ХСН

Как и при применении других лекарственных средств, оказывающих действие на РААС, у пациентов с ХСН и с/без нарушений функции почек существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии или острого нарушения функции почек.

Так как отсутствует достаточный опыт применения препарата Лозартан 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 следует применять с осторожностью.

Первичный гиперальдостеронизм

Так как у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не наблюдается положительного ответа на терапию гипотензивными средствами, которые действуют путем ингибирования РААС, применение препарата Лозартан 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 применять препарат Лозартан в более низкой дозе. Отсутствует опыт применения лозартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому препарат Лозартан не

следует применять у данной группы пациентов (см. разделы «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 сывороточные концентрации мочевины и креатинина у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки. Сообщалось о возникновении подобных эффектов при приеме лозартана. 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.

Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Особые группы пациентов

Этнические особенности

Анализ данных всей популяции пациентов, включенных в клиническое 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 ателололом 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 %) не распространяется на пациентов негроидной расы, хотя оба режима терапии эффективно снижали АД у данных пациентов. В данном исследовании лозартан по сравнению с ателололом уменьшал показатель сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка всех рас, кроме негроидной расы. Однако в данном исследовании пациенты негроидной расы, получавшие ателолол, имели меньший риск развития основного составного критерия оценки исследования (то есть

меньшую комбинированную частоту развития сердечно-сосудистой смертности, инсульта и инфаркта миокарда) по сравнению с пациентами той же расы, принимавшими лозартан.

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).

Специальная информация о вспомогательных веществах

Препарат Лозартан содержит лактозу, поэтому противопоказан пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не проводилось исследований для оценки влияния лозартана 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 сонливости, особенно в начале терапии или при увеличении дозы препарата Лозартан.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг.

По 10 или 14 таблеток в блистере (контурной ячейковой упаковке) из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 3, 6, 9 блистеров (контурных ячейковых упаковок) (по 10 таблеток) или по 1 блистеру (контурной ячейковой упаковке) (по 14 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

При производстве на АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения – 5 лет.

При производстве на ООО «КРКА-РУС», Россия – 2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес

ТАД Фарма ГмбХ, Хайнц-Ломанн-Штрассе 5, 27472 Куксхафен, Германия

Производитель

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: (495) 994-70-70, факс: (495) 994-70-78

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы



Гамкович Т. В.