

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

ЛОЗАРТАН КАНОН

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Лозартан Канон

Международное непатентованное наименование: лозартан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Дозировка 50 мг

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 50 мг содержит:

действующее вещество: лозартан калия 50,00 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный 25,40 мг, кроскармеллоза натрия 5,50 мг, маннитол 30,00 мг, магния стеарат 1,00 мг, повидон К-30 3,10 мг, целлюлоза микрокристаллическая 25,00 мг;

пленочная оболочка: Опадрай белый 4,00 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 1,35 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 1,35 мг, тальк 0,80 мг, титана диоксид 0,50 мг.

Дозировка 100 мг

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 100 мг содержит:

действующее вещество: лозартан калия 100,00 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный 50,80 мг, кроскармеллоза натрия 11,00 мг, маннитол 60,00 мг, магния стеарат 2,00 мг, повидон К-30 6,20 мг, целлюлоза микрокристаллическая 50,00 мг;

пленочная оболочка: Опадрай белый 8,00 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 2,70 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 2,70 мг, тальк 1,60 мг, титана диоксид 1,00 мг.

Описание

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе – почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Антагонист рецепторов ангиотензина II.

Код АТХ: C09CA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также решающим патофизиологическим звеном развития артериальной гипертензии. Лозартан высокоэффективный при приеме внутрь селективный антагонист рецепторов ангиотензина II (тип AT_1). Ангиотензин II избирательно связывается с AT_1 -рецепторами, находящимися во многих тканях (в гладкомышечных тканях сосудов, в надпочечниках, почках и сердце) и выполняет несколько важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Кроме этого, ангиотензин II стимулирует разрастание гладкомышечных клеток. Лозартан и его фармакологически активный метаболит (Е-3174), как *in vitro* так и *in vivo*, блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II, независимо от источника или пути синтеза. В отличие от некоторых пептидных антагонистов ангиотензина II, лозартан не обладает эффектами 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 (ССС). Кроме того, лозартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), отвечающий за разрушение брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую

не связанные с блокадой AT_1 -рецепторов, включая брадикинин-опосредованные эффекты и развитие периферических отеков (лозартан – 1,7%, плацебо – 1,9%), не имеют отношения к действию лозартана.

Снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), концентрацию в крови норэпинефрина и альдостерона, артериальное давление (АД), давление в «малом» кругу кровообращения; уменьшает постнагрузку, оказывает диуретический эффект. Препятствует развитию гипертрофии миокарда, повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). При приеме лозартана внутрь увеличивается плазменная активность ренина (ПАР), что приводит к увеличению содержания ангиотензина II в плазме крови. После однократного приема антигипертензивное действие (уменьшается систолическое и диастолическое АД) достигает максимума через 6 часов, затем в течение 24 часов постепенно снижается. В процессе лечения антигипертензивная активность и снижение концентрации альдостерона плазмы крови проявлялись через 2 и 6 недель терапии, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. Однако после замены лозартана активность ренина плазмы крови и уровень ангиотензина II через 3 суток снижались до исходных значений, наблюдавшихся до начала приема препарата.

И лозартан, и его активный метаболит имеют более высокий аффинитет к рецепторам типа AT_1 , чем к рецепторам типа AT_2 . Активный метаболит является в 10-40 раз более активным, чем лозартан.

В клиническое исследование NEAAL по оценке влияния высокой и низкой дозы АРА II (лозартана) на результат лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) были включены пациенты (n=3834) с ХСН (II–IV функционального класса по классификации NYHA), которые были толерантны к терапии ингибиторами АПФ. Пациенты наблюдались в течение 4 лет (медиана длительности наблюдения составила 4,7 года) с целью сравнить влияние лозартана в дозе 50 мг/сут с дозой 150 мг/сут на снижение

всех причин смерти 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 сравнению с дозой 50 мг/сут (отношение рисков (ОР) 0,899; $p=0,027$).

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и при этом подвергается метаболизму при «первичном прохождении» через печень путем карбоксилирования при участии изофермента CYP2C9 с образованием активного метаболита.

Системная биодоступность лозартана составляет приблизительно - 25-35%. Максимальная концентрация лозартана и его активного метаболита (C_{max}) достигаются в сыворотке крови приблизительно через 1 час и через 3-4 часа после приема внутрь, соответственно. Прием пищи не влияет на биодоступность лозартана.

Распределение

Лозартан и его активный метаболит связываются с белками плазмы крови (в основном с альбуминами) - 92% лозартан и 99% метаболит. Объем распределения лозартана составляет 34 л. Лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Лозартан и его активный метаболит демонстрируют линейную фармакокинетику при приеме внутрь в дозах до 200 мг.

Метаболизм

Имеет эффект «первичного прохождения» через печень, метаболизируется путем карбоксилирования при участии изофермента CYP2C9 цитохрома P450 с образованием активного (в 10-40 раз) метаболита. Примерно 14% дозы лозартана, введенного внутривенно или внутрь, превращается в его активный метаболит. Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные метаболиты, в том числе два основных, образующихся в

результате гидроксилирования 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 в неизмененном виде почками и около 6% дозы выводится почками в виде активного метаболита.

После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно 2 и 6-9 ч, соответственно. При режиме дозирования препарата по 100 мг один раз в сутки не происходит значимой кумуляции в плазме крови ни лозартана, ни его активного метаболита.

Выведение лозартана и его метаболитов происходит через кишечник с желчью и почками. После приема внутрь меченного радиоактивным углеродом ^{14}C лозартана около 35% радиоактивности обнаруживается в моче и 58% в кале. После внутривенного введения меченного радиоактивным углеродом ^{14}C лозартана примерно 43% радиоактивности выявляется в моче и 50% в кале.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у пожилых пациентов мужского пола с артериальной гипертензией не различаются существенно от значений этих параметров у пациентов мужского пола более молодого возраста с артериальной гипертензией.

Пол

Значения плазменных концентраций лозартана у женщин с артериальной гипертензией в 2 раза превышали соответствующие значения у мужчин с артериальной гипертензией. Концентрации активного метаболита у мужчин и

женщин не различались. Это явное фармакокинетическое различие, тем не менее, не имеет клинической значимости.

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 в 5 и 1,7 раза, соответственно, выше, чем у молодых здоровых добровольцев мужского пола.

Пациенты с нарушением функции почек

Плазменные концентрации лозартана у пациентов с клиренсом креатинина (КК) выше 10 мл/мин не отличались от таковых у лиц с неизменной функцией почек. При сравнении площади под кривой «концентрация-время» (AUC) у пациентов с нормальной почечной функцией, AUC лозартана у пациентов, находящихся на гемодиализе, оказалось примерно в 2 раза больше. Плазменные концентрации активного метаболита не изменялись у пациентов с нарушением функции почек или находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью 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 при приеме ингибиторов АПФ на терапию препаратом Лозартан Канон.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или к другим компонентам препарата.
- Тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью).
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1.73 м² площади поверхности тела).
- Беременность, период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

С осторожностью

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

Пациентам со сниженным объемом циркулирующей крови (например, получающим 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.

Терапию лозартаном противопоказано 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 при применении во время беременности. При установлении факта беременности лечение лозартаном должно быть немедленно прекращено и, если необходимо, назначена альтернативная гипотензивная терапия.

Хотя нет опыта применения лозартана 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 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 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, 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 лозартана, 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 принимали лозартан во время 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

Препарат Лозартан Канон принимается внутрь вне зависимости от приема пищи.

Препарат Лозартан Канон можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами.

Для обеспечения необходимого режима дозирования возможен прием препарата Лозартан Канон в дозе 50 мг.

Артериальная гипертензия

Стандартная начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг препарата Лозартан Канон 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 Канон 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 1 раз в сутки (*см. Особые указания*) (при назначении лозартана в низких дозировках необходимо учитывать, что препарат Лозартан Канон в дозировке 25 мг не доступен на российском рынке, используйте другие доступные на российском рынке препараты лозартана калия в дозировке 25 мг).

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

Пациентам с заболеванием печени в анамнезе рекомендуется назначать более низкие дозы препарата Лозартан Канон (*см. Особые указания*).

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

Стандартная начальная доза препарата Лозартан Канон составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем рекомендуется добавить гидрохлоротиазид в низких дозах или увеличить дозу препарата Лозартан Канон до максимальной суточной 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 Канон составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем дозу препарата Лозартан Канон можно увеличить до максимальной суточной дозы 100 мг 1 раз в сутки с учетом степени снижения АД. Препарат Лозартан Канон может быть назначен в комбинации с другими гипотензивными средствами (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).

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза лозартана калия для пациентов с ХСН составляет 12,5 мг 1 раз в сутки (при назначении лозартана в низких дозировках необходимо учитывать, что препарат Лозартан Канон в дозировке 12,5 мг не доступен на российском рынке, используйте другие доступные на российском рынке препараты лозартана калия в дозировке 12,5 мг). 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.

Побочное действие

Частота нежелательных явлений (НЯ), указанных ниже, приведена в соответствии со следующей классификацией: очень частые ($\geq 10\%$); частые ($\geq 1\%$ и $< 10\%$); нечастые ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$); редкие ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$); очень редкие ($< 0,01\%$); 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.

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

Нарушения со стороны нервной системы

Частые: головокружение.

Нечастые: сонливость, головная боль, нарушения сна.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Частые: системное головокружение (вертиго).

Нарушения со стороны сердца

Нечастые: ощущение сердцебиения, стенокардия.

Нарушения со стороны сосудов

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

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечастые: боль в области живота, запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечастые: кожная сыпь.

Общие расстройства

Нечастые: слабость, повышенная утомляемость, отеки.

Лабораторные и инструментальные данные

Частые: гиперкалиемия.

Редкие: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (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

Частые: головокружение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Частые: системное головокружение (вертиго).

Общие расстройства

Нечастые: слабость, повышенная утомляемость.

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

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

Частые: головокружение.

Нарушения со стороны сосудов

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

Общие расстройства

Нечастые: слабость, повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

Частые: 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

Частые: анемия.

Нарушения со стороны нервной системы

Частые: головокружение.

Нечастые: головная боль.

Редкие: парестезия.

Нарушения со стороны сердца

Редкие: обморок, фибрилляция предсердий, нарушение мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны сосудов

Частые: (ортостатическая) гипотензия (включая опосредованные дозой ортостатические эффекты) (особенно у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (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

Нечастые: одышка, кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечастые: диарея, тошнота, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечастые: крапивница, кожный зуд, кожная сыпь.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Частые: нарушение функции почек, почечная недостаточность.

Общие расстройства

Нечастые: слабость, повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

Частые: увеличение концентрации креатинина, мочевины и содержания калия в крови.

Нечастые: 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

Редкие: реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, ангионевротический отек (включая ангионевротический отек гортани, глотки, лица, губ, глотки и/или языка (вызывающие 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 пурпuru 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

Редкие: гепатит.

Частота неизвестна: нарушения функции печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: крапивница, кожный зуд, 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

Частота неизвестна: общее недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: гипонатриемия.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение артериального давления (АД), тахикардия. Брадикардия может возникнуть вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции.

Лечение: форсированный диурез, симптоматическая терапия. Гемодиализ не эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В клинических исследованиях по изучению фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств не было выявлено клинически значимых взаимодействий лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином и фенобарбиталом. Рифампицин, являясь индуктором метаболизма лекарственных средств, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в крови. В клинических исследованиях было изучено применение двух ингибиторов изофермента P450 3A4: 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 P450 2C9, снижает концентрацию активного метаболита лозартана, однако фармакодинамическая значимость одновременного применения лозартана и ингибиторов изофермента P450 2C9

не изучена. Показано, что у пациентов, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента P450 2C9. Эти данные дают возможность предполагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется изоферментом P450 2C9, а не изоферментом P450 3A4.

Одновременное применение лозартана, как и других лекарственных средств, блокирующих ангиотензин II или его эффекты, с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, эплереноном, триамтереном, амилоридом), калийсодержащими добавками или солями калия может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

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

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

У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2, одновременное применение АРА II или ингибиторов АПФ может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности. Данные эффекты обычно обратимы, поэтому одновременное применение данных лекарственных средств должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек. Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным

риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно лозартан и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, глотки/гортани и/или языка) необходим контроль применения препарата (см. *Побочное действие*).

Эмбриотоксичность

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

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса или снижение объема циркулирующей крови

У пациентов со сниженным ОЦК (например, получающих лечение большими дозами диуретиков) может возникать симптоматическая артериальная

гипотензия. Коррекцию таких состояний необходимо проводить до назначения лозартана или начинать лечение с более низкой дозы лозартана (см. *Способ применения и дозы*).

Нарушение водно-электролитного баланса является характерным для пациентов с нарушением функции почек с сахарным диабетом или без сахарного диабета, поэтому необходимо тщательное наблюдение за данными пациентами. В клинических исследованиях с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа с протеинурией количество случаев развития гиперкалиемии было больше в группе, принимавшей лозартан, чем в группе, принимавшей плацебо. Несколько пациентов прекратили терапию в связи с возникшей гиперкалиемией (см. *Побочное действие, Лабораторные показатели*).

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

Аортальный или митральный стенозы, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II должны назначаться с осторожностью пациентам с аортальным или митральным стенозами, или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II должны назначаться с осторожностью пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, поскольку чрезмерное снижение АД у данной группы пациентов может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Хроническая сердечная недостаточность

Как и при применении других лекарственных средств, оказывающих действие на РААС, у пациентов с ХСН и с или без нарушения функции почек

существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии или острого нарушения функции почек. Так как отсутствует достаточный опыт применения лозартана у пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующим тяжелым нарушением функции почек, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV функционального класса по классификации NYHA), а также у пациентов с сердечной недостаточностью и симптоматическими угрожающими жизни аритмиями, лозартан следует назначать с осторожностью пациентам данных групп.

Первичный гиперальдостеронизм

Так как у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не наблюдается положительный ответ на терапию гипотензивными средствами, которые действуют путем ингибирования РААС, применение лозартана 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 лозартан в более низкой дозе. Отсутствует опыт применения лозартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому препарат не должен применяться у данной группы пациентов (см. *Фармакологические свойства, Фармакокинетика; Противопоказания; Способ применения и дозы*).

Нарушение функции почек

Вследствие ингибирования РААС у некоторых предрасположенных пациентов наблюдались изменения функции почек, включая развитие почечной недостаточности. Данные изменения почечной функции могут возвращаться к норме после прекращения лечения. Некоторые лекарственные средства, оказывающие воздействие на РААС, могут увеличивать концентрацию мочевины в крови и сывороточного креатинина у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии

единственной почки. Сообщалось о возникновении подобных эффектов при приеме 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.

Особые группы пациентов

Раса

Анализ данных всей популяции пациентов, включенных в исследование LIFE по изучению влияния лозартана на снижение частоты развития основного составного критерия оценки исследования у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка ($n = 9193$), 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 уровень 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 ($n = 8660$, $p = 0,003$). 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, принимавшими лозартан ($p = 0,03$).

Дети и подростки

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

Если у новорожденных, чьи матери принимали лозартан во время беременности, наблюдается развитие олигурии или артериальной гипотензии, необходимо проведение симптоматической терапии, направленной на

поддержание АД и почечной перфузии. Может потребоваться переливание крови или проведение диализа для предотвращения развития артериальной гипотензии и/или поддержания функции почек.

Пациенты пожилого возраста

Клинические исследования не выявили каких-либо особенностей в отношении безопасности и эффективности лозартана у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

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 сонливости, особенно в начале терапии или при увеличении дозы.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг и 100 мг.

Дозировка 50 мг:

По 7, 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 4, 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или по 1, 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковки по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Дозировка 100 мг:

По 7, 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 4, 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или по 1, 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковки по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в упаковке производителя.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

Информация об организациях, в которые могут быть направлены претензии по качеству лекарственного препарата

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

www.canonpharma.ru

или

ЗАО «Радуга Продакшн», Россия.

г. Санкт-Петербург, ул. 3-я Конная Лахта, д. 48, корп. 7, лит. А.

Тел.: (812) 324-31-86, факс: (812) 324-31-87.

или

ООО «Завод имени академика В.П. Филатова», Россия.

188304, Ленинградская область, Гатчинский район, пос. Пригородный,
Вырицкое шоссе, д.18.

Тел.: (81371) 29381, факс: (81371) 29382.

Директор департамента по регуляторным вопросам,
клиническим исследованиям и разработкам новых ЛС
ЗАО «Канонфарма продакшн»



О.А. Лисакович

