

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛОЗАРТАН, 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ЛОЗАРТАН, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ЛОЗАРТАН, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ЛОЗАРТАН, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лозартан.

ЛОЗАРТАН, 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 12,5 мг лозартана (в виде лозартана калия).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 70,97 мг (см. разделы 4.3, 4.4).

ЛОЗАРТАН, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 25 мг лозартана (в виде лозартана калия).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 64,72 мг (см. разделы 4.3, 4.4).

ЛОЗАРТАН, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг лозартана (в виде лозартана калия).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 129,4 мг (см. разделы 4.3, 4.4).

ЛОЗАРТАН, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг лозартана (в виде лозартана калия).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 106,2 мг (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ЛОЗАРТАН, 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе таблетка белого или почти белого цвета.

ЛОЗАРТАН, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской. На поперечном разрезе таблетка белого или почти белого цвета.

ЛОЗАРТАН, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской. На поперечном разрезе таблетка белого или почти белого цвета.

ЛОЗАРТАН, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской. На поперечном разрезе видны два слоя, внутренний слой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

ЛОЗАРТАН показан к применению у взрослых (старше 18 лет) для:

- лечения артериальной гипертензии (АГ);
- снижения 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;

- лечения хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей протеинурией $> 0,5$ г/сутки в качестве антигипертензивного средства в составе комплексной терапии;
- лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) при неэффективности лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или непереносимости ингибиторов АПФ. Не рекомендуется переводить пациентов с хронической сердечной недостаточностью и стабильными показателями при приеме ингибиторов АПФ на терапию препаратом ЛОЗАРТАН.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат ЛОЗАРТАН можно принимать в комбинации с другими гипотензивными препаратами, особенно с диуретиками (например, гидрохлоротиазидом).

Артериальная гипертензия

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

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза для пациентов с хронической сердечной недостаточностью составляет 12,5 мг 1 раз в сутки. Как правило, доза титруется с недельным интервалом (т.е. 12,5 мг в сутки, 25 мг в сутки, 50 мг в сутки). Исключительно по данному показанию возможно увеличение максимальной суточной дозы до 150 мг 1 раз в сутки при хорошей переносимости пациентом.

Снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и

смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка

Стандартная начальная доза составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем рекомендуется дополнительно назначить гидрохлоротиазид в низких дозах и/или увеличить дозу до максимальной суточной дозы 100 мг 1 раз в сутки с учетом степени снижения артериального давления (АД).

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

Стандартная начальная доза препарата ЛОЗАРТАН составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы 100 мг 1 раз в сутки в зависимости от степени снижения АД. Препарат ЛОЗАРТАН может быть назначен в комбинации с другими гипотензивными средствами (диуретиками, блокаторами «медленных» кальциевых каналов и α - и β -адреноблокаторами, гипотензивными средствами центрального действия), инсулином и другими гипогликемическими средствами (производными сульфонилмочевины, глитазонами и ингибиторами альфа-глюкозидазы).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 75 лет)

Лечение препаратом ЛОЗАРТАН рекомендуется начинать с дозы 25 мг в сутки, однако обычно коррекция дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью, включая пациентов, находящихся на диализе

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушениями функции печени в анамнезе

Рекомендуется принимать более низкие дозы препарата. Применение препарата у пациентов с нарушениями печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) противопоказано.

Пациенты со сниженным ОЦК

У пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (например, при приеме больших доз диуретиков) рекомендованная начальная доза препарата ЛОЗАРТАН составляет 25 мг 1 раз в сутки.

Детский возраст до 18 лет

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

Способ применения

Внутрь, запивая стаканом воды, не зависимо от приема пищи.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами 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) (см. раздел 4.5).
- Тяжелые нарушения функции печени (опыт применения отсутствует).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, гиперкалиемия, состояния после трансплантации почки (опыт применения отсутствует), аортальный или митральный стеноз, 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.

Реакции гиперчувствительности

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

Эмбриотоксичность

Применение лекарственных средств, воздействующих на ренин-ангиотензин-альдостеронную систему РААС, во втором и третьем триместрах беременности снижает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких плода и деформациями скелета. Возможные нежелательные явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход. При диагностировании беременности препарат ЛОЗАРТАН должен быть сразу отменен.

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

У пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК) (например, получающих лечение большими дозами диуретиков) может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. Коррекцию таких

состояний необходимо проводить до назначения препарата ЛОЗАРТАН или начинать лечение с более низкой дозы препарата ЛОЗАРТАН.

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 препарат ЛОЗАРТАН, чем в группе, принимавшей плацебо. Несколько пациентов прекратили терапию в связи с возникшей гиперкалиемией.

Во время лечения препаратом ЛОЗАРТАН 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, антагонисты рецепторов ангиотензина II (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 препарата ЛОЗАРТАН 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, препарат 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 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 назначать препарат 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.

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

двустороннем стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки. Сообщалось о возникновении побочных эффектов при приеме лозартана. Побочные 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

Расса

Анализ данных всей популяции пациентов, включенных в исследование LIFE по изучению влияния лозартана на снижение частоты развития первичной конечной точки у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка ($n=9193$), показал, что способность лозартана по сравнению с атенололом снижать на 13 % риск развития сердечно-сосудистых осложнений ($p=0,021$) не распространяется на пациентов негроидной расы, хотя оба режима терапии эффективно снижали уровень АД у данных пациентов. Однако в данном исследовании пациенты негроидной расы, получавшие атенолол, имели меньший риск развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, инсульт и инфаркт миокарда) по сравнению с пациентами той же расы, принимавшими лозартан ($p=0,03$).

Дети и подростки

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

Если у новорожденных, чьи матери принимали препарат 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, 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).

Содержание лактозы

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 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 вызывать 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 препарат и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).

Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Лекарственные средства, воздействующие непосредственно на РААС, могут стать причиной серьезных повреждений и гибели развивающегося плода. Терапию препаратом 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 препарата у беременных, доклинические исследования на животных показали, что прием препарата приводит к развитию серьезных эмбриональных и неонатальных повреждений и гибели плода или потомства.

Считается, что механизм данных явлений обусловлен воздействием на РААС.

Почечная перфузия у плода, зависящая от развития РААС, появляется во втором триместре, поэтому риск для плода возрастает, если препарат применяется во втором или третьем триместрах беременности.

Применение лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместрах беременности снижает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких плода и деформациями костей 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 (ЛС), воздействующих на РААС, во втором и третьем триместрах беременности. Большинство эпидемиологических исследований по изучению развития аномалий плода после применения гипотензивных средств в первом триместре беременности не выявили различий между ЛС, воздействующими на РААС, и другими гипотензивными средствами. При назначении гипотензивной терапии беременным важно оптимизировать возможные исходы для матери и плода.

В случае если возможно выбрать альтернативную терапию взамен терапии ЛС, воздействующими на РААС, необходимо проинформировать пациентку о возможном риске терапии для плода. Необходимо проведение периодических ультразвуковых исследований с целью оценки состояния интраамниотического пространства. При выявлении олигогидрамниона необходимо прекратить прием препарата, 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 препарат во время беременности, с целью контроля артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли лозартан с грудным молоком. Так как многие лекарственные средства выделяют 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 приема для матери.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмом

Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами или работать с техникой не изучалось.

Однако необходимо учитывать, что на фоне применения гипотензивных препаратов при вождении или работе с механизмами может возникать головокружение или сонливость, особенно в начале терапии или при увеличении дозы.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных явлений (НЯ) определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

В целом лозартан хорошо переносится пациентами с АГ. НЯ носят легкий и переходящий характер и не требует 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.

Контролируемые клинические исследования показали, что лозартан в основном хорошо переносится пациентами с АГ и гипертрофией левого желудочка.

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 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 препарат в основном хорошо переносится пациентами с сахарным диабетом 2 типа и протеинурией. Контролируемые клинические исследования показали, что препарат в основном хорошо переносится пациентами с хронической сердечной недостаточностью. НЯ, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, были характерными для данной группы пациентов.

Таблица 1. Частота нежелательных реакций, выявленных в плацебо-контролируемых исследованиях и при пострегистрационном наблюдении

Нежелательная реакция	Частота нежелательных реакций в зависимости от показания к применению				Другие
	Артериальная гипертензия	Пациенты с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка	Хроническая сердечная недостаточность	Пациенты с сахарным диабетом 2 типа и протеинурией	Пострегистрационное применение
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы					

анемия			часто		частота неизвестна
тромбоцитопения					частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы					
аллергические реакции, анафилактические реакции, ангионевротический отек ¹ и васкулит ²					редко
Психические нарушения					
депрессия					частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы					
головокружение	часто	часто	часто	часто	
сонливость	нечасто				
головная боль	нечасто		нечасто		
нарушение сна	нечасто				
парестезия			редко		
мигрень					частота неизвестна
дисгевзия					частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта					

системное головокружение (вертиго)	часто	часто			
шум в ушах					частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца					
ощущение сердцебиения	нечасто				
стенокардия	нечасто				
обморок			редко		
фибрилляция предсердий			редко		
нарушение мозгового кровообращения			редко		
Нарушения со стороны сосудов					
(ортостатическая) гипотензия (включая опосредованные дозой ортостатические эффекты) ³	нечасто		часто	часто	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					
одышка			нечасто		
кашель			нечасто		частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения					

боль в области живота	нечасто				
запор	нечасто				
диарея			нечасто		частота неизвестна
тошнота			нечасто		
рвота			нечасто		
панкреатит					частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей					
гепатит					редко
нарушения функции печени					частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					
крапивница			нечасто		частота неизвестна
кожный зуд			нечасто		частота неизвестна
кожная сыпь	нечасто		нечасто		частота неизвестна
Фотосенсибилизация					частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани					
миалгия					частота неизвестна
артралгия					частота неизвестна

рабдомиолиз					частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					
нарушение функции почек			часто		
почечная недостаточ- ность			часто		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез					
эректильная дисфункция/ импотенция					частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения					
слабость	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто	
повышенная утомляемость	нечасто	нечасто	нечасто	нечасто	
отеки	нечасто				
общее недомогание					частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные					
гиперкалиемия	часто		нечасто ⁴	нечасто ⁵	
повышение активности аланинамино- трансферазы (АЛТ) ⁶	редко				
увеличение концентрации креатинина,			часто		

мочевины и содержания калия в крови					
гипонатриемия					частота неизвестна
гипогликемия				часто	

¹Включая 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.

²Включая пурпуру Шенлейн-Гоха.

³Особенно у пациентов со сниженным ОЦК, например, у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности или пациентов, получающих лечение высокими дозами диуретиков.

⁴Часто у пациентов, принимавших лозартан в дозе 150 мг в сутки, чем у пациентов, принимавших лозартан в дозе 50 мг в сутки.

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

⁶Обычно возвращалась к норме после отмены терапии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения

о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109074, г. Москва, Славянская площадь, дом 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9 Передозировка

Симптомы

Нет достаточных данных о передозировке лозартана. Анализ фармакологических свойств препарата позволяет предполагать, что основными проявлениями передозировки может быть головокружение, тахикардия (может развиваться брадикардия вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции) и клинически выраженное снижение АД, что может привести к потере сознания и коллапсу.

Лечение

При развитии клинически выраженной артериальной гипотензии необходимо проводить симптоматическое лечение и контролировать состояние пациента. Уложить пациента на спину, придать телу положение с низким изголовьем и возвышенным положением ног. При необходимости следует увеличить объем циркулирующей крови, например, путем внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида. При необходимости могут быть назначены симпатомиметические препараты. Лозартан и его метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II.

КОД АТХ: C09CA01

Механизм действия

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также основным патофизиологическим звеном при развитии АГ. Ангиотензин II избирательно связывается с АТ₁-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. АТ₁-рецепторы – второй тип рецепторов, с которыми связывается ангиотензин II, но его 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) 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, киназа 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.

Фармакодинамические эффекты

Лозартан подавляет повышение систолического и диастолического артериального давления (АД) при инфузии ангиотензина II. В момент достижения максимальной концентрации ($C_{\max}$) лозартана в плазме крови после приема лозартана в дозе 100 мг вышеуказанный эффект ангиотензина II подавляется приблизительно на 85 %, а через 24 часа после однократного и многократного приемов – на 26 – 39 %.

В период приема лозартана устранение отрицательной обратной связи, заключающейся в подавлении ангиотензином II секреции ренина, ведет к увеличению активности ренина плазмы крови (АРП). Увеличение АРП приводит к увеличению концентрации ангиотензина II в плазме крови. При длительном (6-недельном) лечении пациентов с АГ лозартаном в дозе 100 мг/сутки наблюдалось 2-3 – кратное увеличение концентрации ангиотензина II в плазме крови в момент достижения $C_{\max}$ лозартана. У некоторых пациентов наблюдалось еще большее увеличение концентрации ангиотензина II, особенно при небольшой длительности лечения (2 недели). Несмотря на это, в процессе лечения антигипертензивный эффект и снижение концентрации альдостерона в плазме крови появлялись через 2 и 6 недель терапии, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. После отмены лозартана АРП и концентрация ангиотензина II снижались в течение 3 суток до значений, наблюдавшихся до начала приема лозартана. Поскольку лозартан является специфическим антагонистом AT_1 -рецепторов ангиотензина II, он не ингибирует АПФ (кининазу II) – фермент, который инактивирует брадикинин. Исследование, в котором сравнивались эффекты лозартана в дозах 20 мг и 100 мг с эффектами ингибитора АПФ по влиянию на ангиотензин I, ангиотензин II и брадикинин, показало, что лозартан блокирует эффекты 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 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.

Концентрация 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 с однократным приемом лозартана в дозе 100 мг, в которое включались здоровые добровольцы (мужчины), прием препарата внутрь в условиях высоко- и малосолевой диеты не влиял на СКФ, эффективный почечный плазмоток и фильтрационную фракцию. Лозартан обладал натрийуретическим эффектом, который был более выражен при малосолевой диете и, по-видимому, не был связан с подавлением ранней реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах. Лозартан также вызывал переходящее увеличение выделения мочевой кислоты почками.

У пациентов с АГ, протеинурией (не менее 2 г/24 часа), без сахарного диабета и 100 мг, наблюдалось достоверное снижение протеинурии (на 42 %), фракционной экскреции альбумина и иммуноглобулинов (IgG). У пациентов лозартан стабилизировал СКФ и уменьшал фильтрационную фракцию.

У женщин в постменопаузальном периоде с АГ, принимавших лозартан в дозе 50 мг в течение 4 недель, не было выявлено влияния терапии на почечный и системный уровень простагландинов.

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

У пациентов с АГ лозартан в дозах до 150 мг/сутки не вызывал клинически значимых изменений концентрации триглицеридов натощак, общего

холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности. В тех же дозах лозартан не оказывал влияния на концентрацию глюкозы в крови натощак.

В клиническое исследование HEAL по оценке влияния высокой и низкой дозы АРА II (лозартана) на результат лечения пациентов с ХСН были включены пациенты (n=3834) с ХСН (II – IV функционального класса по классификации NYHA) и непереносимостью ингибиторов АПФ. Пациенты наблюдались более 4 лет (медиана длительности наблюдения составила 4,7 лет) с целью сравнить эффекты лозартана в дозе 50 мг/сутки и в дозе 150 мг/сутки значительно снижал риск смертности от всех причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению с дозой 50 мг/сутки (отношение рисков [OR] 0,899, p=0,027).

В целом лозартан вызывал снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (как правило, менее 0,4 мг/дл), сохранявшееся при длительном лечении. В контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с АГ случаев отмены препарата в связи с увеличением концентрации креатинина или содержания калия в сыворотке крови не зарегистрировано.

В 12-недельном параллельном исследовании, в которое включали пациентов с левожелудочковой недостаточностью (II – IV функционального класса по классификации NYHA), большинство из которых принимали диуретики и/или сердечные гликозиды, сравнивались эффекты лозартана в дозах 2,5, 10, 25 и 50 мг/сутки и плацебо. В дозах 25 и 50 мг/сутки препарат проявлял положительные гемодинамические и нейрогормональные эффекты, которые сохранялись на протяжении всего исследования. Гемодинамические эффекты включали увеличение сердечного индекса и снижение давления заклинивания в легочных капиллярах, а также снижение общего периферического сосудистого сопротивления, среднего системного АД и частоты сердечных сокращений. Частота возникновения артериальной гипотензии у данных

пациентов зависела от дозы препарата. Нейрогормональные эффекты включали снижение концентрации альдостерона и норадреналина в крови.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается и подвергается метаболизму при «первичном прохождении» через печень с образованием активного карбоксилированного метаболита и неактивных метаболитов. Системная биодоступность лозартана в таблетированной форме составляет приблизительно 33 %. Средние максимальные концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 ч и через 2-4 ч 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 л.

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

Биотрансформация

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 образуются, в том числе два основных метаболита, образующихся

в результате гидроксилирования боковой бутиловой цепи, и один второстепенный – N-2-тетразол-глюкуронид.

Элиминация

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 600 мл/мин и 50 мл/мин соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет примерно 74 мл/мин и 26 мл/мин соответственно. При приеме лозартана внутрь около 4 % дозы выводится почками в неизменном виде и около 6 % дозы выводится почками в виде активного метаболита. Лозартан и его активный метаболит имеют линейную фармакокинетику при приеме внутрь лозартана в дозах до 200 мг. После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения приблизительно 2 и 6 – 9 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.

Введение лозартана и его метаболитов осуществляется почками и через кишечник с желчью. После приема внутрь ^{14}C лозартана у мужчин около 35 % радиоактивности обнаруживается в моче и 58 % в кале. После внутривенного введения ^{14}C лозартана у мужчин примерно 43 % радиоактивности обнаруживается в моче и 50 % в кале.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у пожилых пациентов мужского пола с артериальной гипертензией не отличаются от данных показателей у молодых пациентов мужского пола с артериальной гипертензией.

Пол

Значения концентрации лозартана в плазме крови 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 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. Площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) лозартана у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно в 2 раза больше по сравнению с 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

ЛОЗАРТАН, 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Крахмал кукурузный

Магния стеарат

Кальция карбонат

Натрия крахмал гликолят (тип А)

Макрогол 400

Титана диоксид

Диметикон 100

Гипромеллоза

ЛОЗАРТАН, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Крахмал кукурузный

Магния стеарат

Кальция карбонат

Натрия крахмал гликолят (тип А)

Макрогол 400

Титана диоксид

Диметикон 100

Гипромеллоза

ЛОЗАРТАН, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Крахмал кукурузный

Магния стеарат

Кальция карбонат

Натрия крахмал гликолят (тип А)

Макрогол 400

Титана диоксид

Диметикон 100

Гипромеллоза

ЛОЗАРТАН, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Крахмал кукурузный

Магния стеарат

Кальция карбонат

Натрия крахмал гликолят (тип А)

Макрогол 400

Титана диоксид

Диметикон 100

Гипромеллоза

Краситель железа оксид желтый.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и алюминиевой фольги.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация,

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «ПРАНАФАРМ»
(ООО «ПРАНАФАРМ»)

443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, дом 106, корпус 81

тел. (846) 334-52-32, 207-12-61

факс (846) 335-15-61, 207-41-62

e-mail: info@pranapharm.ru

www.pranapharm.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направляют по адресу:

Российская Федерация,

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «ПРАНАФАРМ»

(ООО «ПРАНАФАРМ»)

443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, дом 106, корпус 81

тел. (846) 334-52-32, 207-12-61

факс (846) 335-15-61, 207-41-62

e-mail: info@pranapharm.ru

www.pranapharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ЛОЗАРТАН доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>