

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Лозартан-АКОС, 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Лозартан-АКОС, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Лозартан-АКОС, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лозартан.

Лозартан-АКОС, 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 100,33 мг (см. раздел 4.3.).

Лозартан-АКОС, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 133,18 мг (см. раздел 4.3.).

Лозартан-АКОС, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 190,80 мг (см. раздел 4.3.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета (для дозировки 12,5 мг и 25 мг) и розового цвета (для дозировки 50 мг).

Допустима незначительная шероховатость поверхности. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого, или белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лекарственный препарат показан к применению у взрослых.

- 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 при непереносимости ингибиторов АПФ. Не рекомендуется переводить пациентов с хронической сердечной недостаточностью и стабильными показателями при приеме ингибиторов АПФ на терапию лозартаном.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

Стандартная начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг лозартана 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 лозартана 1 раз в сутки. У пациентов со сниженным ОЦК (например, при приеме больших доз диуретиков) начальную дозу лозартана следует снизить до 25 мг 1 раз в сутки (см. раздел 4.4.).

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 лозартана (см. раздел 4.4.).

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

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

Хроническая болезнь почек у пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей протеинурией $> 0,5$ г/сутки

Стандартная начальная доза лозартана составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем дозу лозартана можно увеличить до максимальной суточной дозы 100 мг 1 раз в сутки с учетом степени снижения АД. Лозартан 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 (ХСН)

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

Способ применения

Лозартан принимается внутрь вне зависимости от приема пищи.

Лозартан можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами.

4.3. Противопоказания

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

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 (отсутствует опыт применения); 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.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, глотки/гортани и/или языка) необходим контроль применения препарата (см. раздел 4.8.).

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. раздел 4.6.).

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. раздел 4.2.).

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 4.8.).

Одновременное применение других препаратов, которые способны увеличивать содержание калия в сыворотке крови, может привести к развитию гиперкалиемии (см. раздел 4.5.).

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

Аортальный или митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия
Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II должны назначаться с осторожностью пациентам с аортальным или митральным стенозом 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. разделы 5.2., 4.3., 4.2.).

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 первичной конечной точки у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка ($n = 9193$), показал, что способность лозартана по сравнению с ателололом снижать на 13,0 % 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 ателолол, имели меньший риск развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, инсульт и инфаркт миокарда) по сравнению с пациентами той же расы, принимавшими лозартан ($p = 0,03$).

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

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.

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 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, солями калия или другими препаратами, которые могут увеличить концентрацию калия в сыворотке крови (например, препараты, содержащие триметоприм), может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Как и при применении других лекарственных средств, влияющих на выведение лития, 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 умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.3.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Лекарственные средства, воздействующие непосредственно на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (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 триместрах беременности снижает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких плода и деформациями скелета. Возможные нежелательные явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход.

Указанные выше нежелательные исходы обычно обусловлены применением лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместрах 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.

Лактация

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось специальных клинических исследований по оценке влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с техникой. Следует иметь в

виду возможность появления сонливости и головокружения, поэтому необходимо соблюдать осторожность при выполнении работ, требующих повышенного внимания, особенно в начале лечения, при повышении дозы препарата и при управлении транспортными средствами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных явлений (НЯ), указанных ниже, определялась соответственно следующей градации (классификация Всемирной Организации Здравоохранения): очень частые (≥ 10 %); частые (≥ 1 %; < 10 %); нечастые ($\geq 0,1$ %; < 1 %); редкие ($\geq 0,01$ %; $< 0,1$ %); очень редкие ($< 0,01$ %); частота неизвестна (невозможно оценить частоту на основании доступных данных).

В целом лозартан хорошо переносится пациентами. 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.

Артериальная гипертензия:

Нарушения со стороны нервной системы: частые – головокружение; нечастые – сонливость, головная боль, нарушение 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 ОЦК, например, у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности или пациентов, получавших лечение высокими дозами диуретиков).

Нарушения со стороны пищеварительной системы: нечастые – боли 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 (обычно проходит после отмены лечения).

Пациенты с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка:

Нарушения со стороны нервной системы: частые – головокружение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: частые – 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 ателолола ($p < 0,001$). Поскольку в данном исследовании не было группы пациентов, принимавших плацебо, неизвестно, является ли это положительным эффектом лозартана или нежелательным эффектом ателолола.

Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа с протеинурией:

Нарушения со стороны нервной системы: частые – головокружение.

Нарушения со стороны сосудов: частые – (ортостатическая) гипотензия (включая опосредованные дозой ортостатические эффекты) (особенно у пациентов со сниженным ОЦК, например, у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности или пациентов, получавших лечение высокими дозами диуретиков).

Общие расстройства: нечастые – повышенная утомляемость, слабость.

Лабораторные и инструментальные данные: частые – гиперкалиемия (в клиническом исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нефропатией, гиперкалиемия ($> 5,5$ ммоль/л) наблюдалась у 9,9 % пациентов, принимавших лозартан, и у 3,4 % пациентов, принимавших плацебо), гипогликемия.

Хроническая сердечная недостаточность:

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 ОЦК, например, у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности или пациентов, получавших лечение высокими дозами диуретиков).

Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения: нечастые – одышка, кашель.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: 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 – нарушения функции почек, почечная недостаточность.

Общие расстройства: нечастые – повышенная утомляемость, слабость.

Лабораторные и инструментальные данные: частые – повышение концентрации мочевины, креатинина и калия в плазме крови; нечастые – гиперкалиемия (часто отмечается у пациентов, принимавших лозартан в дозе 150 мг в сутки вместо 50 мг в сутки).

Пострегистрационное наблюдение:

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, 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 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, грудной клетки и средостения: частота неизвестна – кашель.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: частота неизвестна – диарея.

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, 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: частота неизвестна – общее недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные: частота неизвестна – гипонатриемия.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, дом 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. 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.

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 решающим патофизиологическим звеном при развитии артериальной гипертензии (АГ).

Ангиотензин II 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. AT_2 -рецепторы – второй тип рецепторов, с которыми связывается ангиотензин II, но его роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы неизвестна.

Лозартан – селективный антагонист AT_1 -рецепторов ангиотензина II, высокоэффективный при приеме внутрь. Лозартан и его 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 AT_1 -рецепторами и не связывается, и не блокирует рецепторы других гормонов и ионных каналов, играющих важную роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лозартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ, кининаза II), отвечающий за разрушение брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой AT_1 -рецепторов, такие как усиление брадикинин-опосредованных эффектов или развитие отеков (лозартан 1,7 %, плацебо 1,9 %), не имеют отношения к действию лозартана.

Фармакодинамические эффекты

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

В период приема лозартана устранение отрицательной обратной связи, заключающейся в подавлении ангиотензином II секреции ренина, ведет к увеличению активности ренина плазмы крови (АРП). Увеличение АРП приводит к увеличению концентрации ангиотензина II в плазме крови. При длительном (6-недельном) лечении пациентов с АГ лозартаном в дозе 100 мг/сут наблюдалось 2–3-кратное увеличение концентрации ангиотензина II в плазме крови в момент достижения C_{max} лозартана. У некоторых пациентов наблюдалось еще большее увеличение концентрации ангиотензина II, особенно при небольшой длительности лечения (2 недели). Несмотря на это, в процессе лечения антигипертензивный эффект и снижение концентрации альдостерона в плазме крови проявлялись через 2 и 6 недель терапии, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. После отмены лозартана АРП и концентрация ангиотензина II снижались в течение 3 суток до

значений, наблюдавшихся до начала приема лозартана. Поскольку лозартан является специфическим антагонистом AT_1 -рецепторов ангиотензина II, он не ингибирует АПФ (кининазу II) – фермент, который инактивирует брадикинин. Исследование, в котором сравнивались эффекты лозартана в дозах 20 мг и 100 мг с эффектами ингибитора АПФ по влиянию на ангиотензин I, ангиотензин II и брадикинин, показало, что лозартан блокирует эффекты 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 антагонистами рецепторов ангиотензина II ($ARA II$), они оба вносят вклад в антигипертензивный эффект.

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

У пациентов с АГ, протеинурией (не менее 2 г/24 ч), без сахарного диабета и принимающих лозартан в течение 8 недель в дозе 50 мг с постепенным увеличением до 100 мг, наблюдалось достоверное снижение протеинурии (на 42 %), фракционной экскреции альбумина и иммуноглобулинов (IgG). У данных пациентов лозартан стабилизировал СКФ и уменьшал фильтрационную фракцию.

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

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

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

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

В клиническое исследование HEAAL (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) 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/сут и в дозе 150 мг/сут на снижение смертности от всех причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Данное исследование показало, что лозартан в дозе 150 мг/сут значительно снижал риск смертности от всех причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению с дозой 50 мг/сут (отношение рисков [ОР] 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/сут с плацебо. В дозах 25 и 50 мг/сут 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 $C_{\max}$ лозартана и его

активного метаболита достигаются через 1 ч и через 3-4 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, 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 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 приблизительно 2 и 6–9 ч соответственно. При режиме дозирования препарата 100 мг 1 раз в сутки не происходит значимого накопления в плазме крови ни лозартана, ни его активного метаболита.

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

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.

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.

Лица пожилого возраста

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

Пол

Значения концентрации лозартана в плазме крови у женщин с АГ в 2 раза превышали соответствующие значения у мужчин с АГ. Концентрации активного метаболита у мужчин и женщин не различались. Это явное фармакокинетическое различие, тем не менее, не имеет клинического значения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лозартан-АКОС, 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Магния стеарат

Оболочка

Готовая смесь для пленочной оболочки белая (гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), титана диоксид (E171), макрогол (полиэтиленгликоль))

Лозартан-АКОС, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Магния стеарат

Оболочка

Готовая смесь для пленочной оболочки белая (гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), титана диоксид (E171), макрогол (полиэтиленгликоль))

Лозартан-АКОС, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Магния стеарат

Оболочка

Готовая смесь для пленочной оболочки розовая (гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), титана диоксид (E171), макрогол (полиэтиленгликоль), краситель железа оксид красный)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 или 10 таблеток в блистер.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Биоком»

Адрес: Ставропольский край, г. Ставрополь, Чапаевский проезд, д. 54

Телефон: +7 (495) 646-28-68

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Биоком»

Адрес: Ставропольский край, г. Ставрополь, Чапаевский проезд, д. 54

Телефон: +7 (495) 646-28-68

Электронная почта: info@binnopharmgroup.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002300)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 04.05.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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