

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

Лозап, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лозартан.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг лозартана калия.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Белые или почти белые продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской с обеих сторон.

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

Препарат Лозап показан к применению у взрослых старше 18 лет.

- Артериальная гипертензия.
- 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 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.
- 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.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*Артериальная гипертензия (АГ)*

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

У пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (например, при приеме больших доз

диуретиков) начальную дозу препарата следует снизить до 25 мг (половина таблетки по 50 мг) 1 раз в сутки.

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

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

Препарат Лозап 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 препарата Лозап 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/сутки, 25 мг/сутки, 50 мг/сутки, 100 мг/сутки, до максимальной (только для данного показания) дозы 150 мг 1 раз в сутки) в зависимости от индивидуальной переносимости.

Учитывая, что препарат Лозап, 50 мг, не предназначен для деления на 4 части, при назначении врачом дозировки 12,5 мг в сутки необходимо рассмотреть применение препаратов лозартана в дозе 12,5 мг.

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

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Несмотря на то, что в начале терапии для пациентов старше 75 лет следует рассмотреть возможность применения препарата в дозе 25 мг, коррекция дозы для пациентов пожилого возраста обычно не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с заболеваниями печени в анамнезе рекомендуется назначать более низкие дозы препарата Лозап.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Лозап у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

Препарат Лозап можно применять совместно с другими антигипертензивными препаратами, особенно с диуретиками (например, гидрохлоротиазидом).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к лозартану калия или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с 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. разделы 4.4. и 4.5.).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией (см. разделы 4.4. и 4.5.).
- Тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (опыт применения отсутствует).
- Беременность и период лактации.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Лозап следует назначать с осторожностью в следующих случаях:

- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- гиперкалиемия;
- состояние после трансплантации почки;
- аортальный и митральный стеноз;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- хроническая сердечная недостаточность с сопутствующими тяжелыми нарушениями 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;
- снижение объема циркулирующей крови (например, при лечении 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.

Ангионевротический отек кишечника

Были получены сообщения о развитии ангионевротического отека кишечника у пациентов, принимающих антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), включая лозартан (см. раздел 4.8.). У этих пациентов наблюдались боль в животе, тошнота, рвота и диарея. Симптомы разрешались после отмены АРА II. Если диагностирован ангионевротический отек кишечника, следует прекратить прием лозартана и проводить соответствующее наблюдение до полного исчезновения симптомов.

Эмбриотоксичность

Применение лекарственных средств, воздействующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую 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 установлении беременности препарат должен быть сразу отменен (см. раздел 4.6.).

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

У пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (например, получающих лечение большими дозами диуретиков) может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. Коррекцию таких состояний необходимо проводить до назначения препарата или начинать лечение с более низкой дозы препарата.

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

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

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 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 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 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 в более низкой дозе. Отсутствует опыт применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому препарат не должен применяться у данной группы пациентов (см. разделы 5.1., 5.2., 4.2., 4.3.).

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 препарата. 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.

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

Если у новорожденных, чьи матери принимали препарат 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 фенобарбиталом.

Рифампицин, являясь индуктором метаболизма лекарственных средств, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в крови.

В клинических исследованиях было изучено применение двух ингибиторов изофермента Р450 3А4: *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 Р450 2С9, снижает концентрацию активного метаболита лозартана, однако фармакодинамическая значимость одновременного применения лозартана и ингибиторов изофермента Р450 2С9 не изучена. Показано, что у пациентов, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента Р450 2С9. Эти данные дают возможность предполагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется изоферментом Р450 2С9, а не изоферментом Р450 3А4.

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 увеличивать концентрацию калия в сыворотке крови (например, препараты, содержащие триметоприм), может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Сообщалось о повышении концентрации лития в сыворотке крови и токсичности при одновременном применении лития с АРА II. Лозартан может снижать выведение лития, поэтому при одновременном применении препаратов лития и АРА II необходимо тщательно контролировать концентрацию лития в плазме 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 препарат 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 АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией.

Грейпфрутовый сок

Грейпфрутовый сок содержит вещества, которые ингибируют изоферменты СYP450 и могут снижать концентрацию активного метаболита лозартана, что может снизить терапевтический эффект. Во время приема препарата Лозап следует избегать употребления грейпфрутового сока.

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 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 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 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

Влияние препарата Лозап 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 повышении дозы препарата.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, связанные с применением лозартана, обычно преходящие и не требуют отмены препарата.

При применении лозартана для лечения эссенциальной гипертензии в контролируемых исследованиях среди всех нежелательных реакций только частота развития головокружения отличалась от плацебо более чем на 1 % (4,1 % против 2,4 %).

Дозозависимое ортостатическое действие, характерное для гипотензивных средств, при применении лозартана отмечалось менее чем у 1 % пациентов.

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Табличное резюме нежелательных реакций

Таблица 1. Распространенность нежелательных реакций по результатам плацебо-контролируемых клинических исследований и пострегистрационного наблюдения

Нежелательная реакция	Распространенность нежелательных реакций по показаниям к применению				Другое
	АГ	Пациенты с АГ и гипертрофией левого желудочка	Хроническая сердечная недостаточность	АГ и сахарный диабет 2 типа с нарушением функции почек	Пострегистрационное наблюдение
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы					
анемия			часто		частота неизвестна
тромбоцитопения					частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы					
реакции гиперчувствительности, 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
нарушение вкуса					частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта					
вертиго	часто	часто			
шум в ушах					частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца					
ощущение сердцебиения	нечасто				
стенокардия	нечасто				
обмороки			редко		
фибрилляция предсердий			редко		
острое нарушение мозгового кровообращения			редко		
Нарушения со стороны сосудов					
(ортостатическая) гипотензия (включая дозозависимые ортостатические эффекты) ³	нечасто		часто	часто	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					
одышка			нечасто		
кашель			нечасто		частота неизвестна
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта					
боль в животе	нечасто				
кишечная непроходимость	нечасто				
диарея			нечасто		частота неизвестна
тошнота			нечасто		
рвота			нечасто		
ангионевротический отек кишечника					редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей					
панкреатит					частота неизвестна
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
реакции фоточувствительнос ти					частота неизвестна

псориаз и обострение псориаза					частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани					
миалгия					частота неизвестна
артралгия					частота неизвестна
рабдомиолиз					частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					
нарушение функции почек			часто		
почечная недостаточность			часто		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез					
эректильная дисфункция/импотенция					частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения					
астения	нечасто	часто	нечасто	часто	
усталость	нечасто	часто	нечасто	часто	
отеки	нечасто				
недомогание					частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные					
гиперкалиемия	часто		нечасто ⁴	часто ⁵	
повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) ⁶	редко				
повышение концентраций мочевины, креатинина и калия в плазме крови			часто		
гипонатриемия					частота неизвестна
гипогликемия				часто	

¹ Включая отек гортани, голосовых складок, лица, губ, глотки и/или языка (что приводит к нарушению проходимости дыхательных путей); у некоторых пациентов ангионевротический отек отмечался ранее в связи с назначением других препаратов, включая ингибиторы АПФ.

² Включая болезнь Шенлейна-Геноха.

³ Особенно у пациентов с гиповолемией, например, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или пациентов, получающих диуретики в высоких дозах.

⁴ Часто отмечается у пациентов, получавших лозартан в дозе 150 мг вместо 50 мг.

⁵ В клиническом исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нефропатией гиперкалиемия >5,5 ммоль/л наблюдалась у 9,9 % пациентов, получавших лозартан в таблетках, и у 3,4 % пациентов, получавших плацебо.

⁶ Обычно возвращалась к норме после отмены лечения.

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
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13
Телефон: +7 (7172) 235 135
Электронная почта: farm@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Сведения о передозировке ограничены. Наиболее вероятное проявление передозировки – выраженное снижение АД и тахикардия; брадикардия может развиваться вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции.

Лечение

Проводят симптоматическую терапию. При развитии клинически выраженной артериальной гипотензии показана поддерживающая 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 и фармакодинамические эффекты

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном РААС, а также основным патофизиологическим звеном развития 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. Также ангиотензин II стимулирует разрастание гладкомышечных клеток. Лозартан – высокоэффективный антагонист рецепторов ангиотензина II (тип АТ₁). Лозартан и его фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е-3174) как *in vitro*, так и *in vivo* блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II независимо от источника или пути синтеза. Лозартан избирательно блокирует АТ₁-рецепторы, но не связывается с рецепторами других гормонов и ионных каналов, играющих важную роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы, и не блокирует их. Кроме того, лозартан не ингибирует АПФ (киназаза II), который способствует

деградации брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой АТ₁-рецепторов, в частности, усиление эффектов, связанных с воздействием брадикинина, или развитие отеков, не имеют отношения к действию лозартана.

Лозартан подавляет повышение систолического и диастолического АД, наблюдающееся при введении ангиотензина II. В момент максимальной концентрации лозартана в плазме крови после приема лозартана в дозе 100 мг вышеуказанный эффект 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 сопровождается увеличением 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 максимальной концентрации лозартана у некоторых пациентов наблюдалось еще большее увеличение концентрации, особенно при небольшой длительности лечения (2 недели). Однако антигипертензивная активность и снижение концентрации альдостерона плазмы 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 до исходных значений, наблюдавшихся до начала приема препарата, через 3 суток. Поскольку лозартан является специфическим антагонистом АТ₁-рецепторов ангиотензина II, он не ингибирует АПФ (кининаза II) – фермент, который инактивирует брадикинин. Исследование, в котором сравнивались эффекты 20 мг и 100 мг лозартана с эффектами ингибитора АПФ в отношении реакции на ангиотензин I, ангиотензин II и брадикинин, показало, что лозартан блокирует эффекты ангиотензина I и ангиотензина II, не оказывая влияния на эффекты брадикинина, что обусловлено специфичным механизмом действия лозартана. Напротив, ингибитор АПФ блокировал ответную реакцию на ангиотензин I и повышал выраженность ответа на брадикинин, 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 АРА II, они оба вносят вклад в антигипертензивный эффект.

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 значения максимальной концентрации (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) более 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 и внутривенного введения лозартана, меченного ¹⁴C, радиоактивность циркулирующей плазмы крови прежде всего связана с наличием в ней

лозартана и его активного метаболита. Низкая эффективность превращения лозартана в его активный метаболит наблюдалась примерно у 1 % пациентов, участвующих в исследовании. Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные метаболиты, в том числе два основных метаболита, образующиеся в результате гидроксилирования бутиловой боковой 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 в дозах до 200 мг. После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно 2 ч и 6–9 ч соответственно. При однократном приеме препарата в дозе 100 мг ни лозартан, ни его активный метаболит существенно не накапливаются в организме.

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пол

Концентрации лозартана в плазме крови были в 2 раза выше у женщин с АГ по сравнению с мужчинами с АГ. Концентрации активного метаболита у мужчин и женщин не различались. Это явное фармакокинетическое различие не имеет клинического значения.

Печеночная недостаточность

При приеме лозартана внутрь у пациентов 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.

Почечная недостаточность

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. При сравнении площади под кривой «концентрация-время» (AUC) лозартана у пациентов с нормальной почечной функцией и пациентов, находящихся на гемодиализе, значение AUC лозартана было примерно в 2 раза больше у пациентов, находящихся на гемодиализе. Плазменные концентрации активного метаболита не изменяются у пациентов с нарушением функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая
Маннитол
Кросповидон
Кремния диоксид коллоидный безводный
Тальк
Магния стеарат
Пленочная оболочка
Сепифилм 752 (белый) (гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, макрогола 2000
стеарат, титана диоксид)
Макрогол 6000

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 или 15 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/Ал.

По 2, 4 или 6 блистеров (15 таблеток) или по 3, 6 или 9 блистеров (10 таблеток) вместе с инструкцией по применению (листом-вкладышем) помещены в картонную пачку.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия
АО «Санофи Россия»
Адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22
Телефон: +7 (495) 721-14-00

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»
Адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22
Телефон: +7 (495) 721-14-00
Электронная почта: Sanofi.Russia@sanofi.com

Республика Казахстан

ТОО «Swixx Biopharma (Свикс Биофарма)»
Адрес: 050012, г. Алматы, ул. Жамбыла, д. 100
Телефон: +7 (727) 355 85 05
Электронная почта: kazakhstan.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000168)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Лозап доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <https://eec.eaeunion.org/>.