

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лозартан-АКОС

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Лозартан-АКОС.

Международное непатентованное или группировочное наименование: лозартан.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Одна таблетка содержит:

действующее вещество: лозартан калия – 12,5 мг, 25 мг или 50 мг.

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный), целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия (примеллоза), кремния диоксид коллоидный (аэросил), магния стеарат.

состав оболочки: для дозировок 12,5 мг и 25 мг – Опадрай II белый (поливиниловый спирт (E1203), титана диоксид (E 171), макрогол (полиэтиленгликоль) (E1521), тальк (E553b)), эмульсия симетикона 30 % (вода, полидиметилсилоксан, полиэтиленгликоль сорбитан тристеарат, метилцеллюлоза, силикагель);

для дозировки 50 мг – Опадрай II розовый (поливиниловый спирт (E1203), титана диоксид (E 171), макрогол (полиэтиленгликоль) (E1521), тальк (E553b), краситель кармин красный (E120), лак алюминиевый на основе красителя солнечный закат желтый (E110), лак алюминиевый на основе красителя красного очаровательного (E129), лак алюминиевый на основе красителя хинолинового желтого (E104)), эмульсия симетикона 30 % (вода, полидиметилсилоксан, полиэтиленгликоль сорбитан тристеарат, метилцеллюлоза, силикагель).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или белого с сероватым оттенком цвета (для дозировки 12,5 мг и 25 мг) или розового цвета (для дозировки 50 мг), круглые, двояковыпуклые. Допустима незначительная шероховатость поверхности. Цвет таблеток на изломе – белый или белый с желтоватым оттенком.

Фармакотерапевтическая группа: антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II) (AT₁-подтип).

Код АТХ: C09CA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лозартан является специфическим АРА II (подтип АТ₁) для приема внутрь. Не подавляет кининазу II – фермент, который катализирует реакцию превращения ангиотензина I в ангиотензин II.

Ангиотензин II избирательно связывается с АТ₁-рецепторами, находящимися во многих тканях (в гладкомышечных тканях сосудов, надпочечниках, почках и сердце), и выполняет несколько важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует разрастание гладкомышечных клеток. Лозартан и его фармакологически активный метаболит (Е 3174) как *in vitro*, так и *in vivo* блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II, независимо от источника или пути синтеза. Лозартан избирательно связывается с АТ₁-рецепторами, 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) – кининазу II, и, соответственно, не препятствует разрушению брадикинина, поэтому побочные эффекты, опосредованно связанные с брадикинином (например, ангионевротический отек), возникают достаточно редко.

При применении лозартана отсутствие влияния отрицательной обратной связи на секрецию ренина приводит к повышению активности ренина плазмы крови. Повышение активности ренина приводит к повышению ангиотензина II в плазме крови. Однако антигипертензивная активность и снижение концентрации альдостерона плазмы крови сохраняются, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. Лозартан и его активный метаболит обладают большим сродством к рецепторам ангиотензина I, чем к рецепторам ангиотензина II. Активный метаболит в 10-40 раз активнее лозартана.

После однократного приема внутрь антигипертензивное действие (снижается систолическое и диастолическое артериальное давление (АД)) достигает максимума через 6 часов, затем в течение 24 часов постепенно снижается.

Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 3-6 недель после начала приема препарата.

У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) без сопутствующего сахарного диабета с протеинурией (более 2 г/сутки), применение препарата достоверно снижает протеинурию, экскрецию альбумина и иммуноглобулина G.

Стабилизирует концентрацию мочевины в плазме крови. Не влияет на вегетативные рефлексы и не оказывает длительного воздействия на концентрацию норадреналина в плазме крови.

Лозартан в дозе 150 мг в сутки не влияет на концентрацию триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови у пациентов с АГ. В этой же дозе лозартан не влияет на концентрацию глюкозы в крови натощак.

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается и подвергается метаболизму при «первичном прохождении» через печень с образованием активного карбоксилированного метаболита и неактивных метаболитов. Системная биодоступность лозартана в таблетированной форме составляет приблизительно 33 %. Средние максимальные 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) не менее чем на 99 %. Объем распределения лозартана составляет 34 л. Исследования на крысах показали, что лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Примерно 14 % дозы лозартана при внутривенном введении или при 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, участвующих в исследовании.

Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные метаболиты, в том числе два основных метаболита, образующихся в результате гидроксирования боковой бутиловой цепи, и один второстепенный – N-2-тетразол-глюкуронид.

Выведение

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 600 мл/мин и 50 мл/мин, соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет примерно 74 мл/мин и 26 мл/мин, соответственно. При приеме внутрь около 4 % дозы выводится почками в неизменном виде и около 6 % – в форме 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 ч 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.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

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.

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 раз выше, чем у молодых здоровых добровольцев мужского пола.

Пациенты с нарушением функции почек

Концентрации лозартана в плазме крови 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.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия.

- Снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, проявляющееся совокупным снижением частоты сердечно-сосудистой смертности, частоты инсульта и инфаркта миокарда.
- Хроническая болезнь почек у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей протеинурией $\geq 0,5$ г/сутки в качестве антигипертензивного средства в составе комплексной терапии.
- Хроническая сердечная недостаточность при неэффективности лечения ингибиторами АПФ или при непереносимости ингибиторов АПФ. Не рекомендуется переводить пациентов с хронической сердечной недостаточностью и стабильными показателями при приеме ингибиторов АПФ на терапию лозартаном.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.
- 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- 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).

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; гиперкалиемия; состояния после трансплантации почки (отсутствует опыт применения); аортальный или митральный стенозы; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сопутствующим нарушением функции почек; тяжелая ХСН (IV функционального класса по классификации NYHA); ХСН 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 (ОЦК) (например, получающим лечение большими дозами диуретиков) – может возникать симптоматическая артериальная гипотензия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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 па-

циентку о возможном риске терапии для плода. Необходимо проведение периодических ультразвуковых исследований с целью оценки интраамниотического пространства. При выявлении олигогидрамниона необходимо прекратить прием лозартана, если только он не является жизненно необходимым для матери. В зависимости от недели беременности необходимо проведение соответствующих тестов плода. Пациентки и врачи должны знать, что олигогидрамнион может не выявляться до появления необратимых повреждений плода. Необходимо тщательное наблюдение за новорожденными, чьи матери принимали лозартан во время беременности с целью контроля артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Неизвестно, выделяется ли лозартан с грудным молоком. Так как многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком, и существует риск развития возможных неблагоприятных эффектов у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата с учетом необходимости его приема для матери.

Способ применения и дозы

Лозартан принимается внутрь вне зависимости от приема пищи.

Лозартан можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами.

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. «Особые указания»).

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. «Особые указания»).

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.

Побочное действие

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 атенолола ($p < 0,001$). Поскольку в данном исследовании не было группы пациентов, принимавших плацебо, неизвестно, является ли это положительным эффектом лозартана или нежелательным эффектом атенолола.

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.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД и тахикардия; брадикардия может возникнуть вследствие парасимпатической стимуляции.

Лечение: форсированный диурез, симптоматическая терапия; лозартан и его активный метаболит не удаляются из кровотока с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В клинических исследованиях по изучению фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств не было выявлено клинически значимых взаимодействий лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином и 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 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 пре-

паратов лития и АРА II необходимо тщательно мониторировать концентрацию лития в сыворотке крови.

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

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

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

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

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

Эмбриотоксичность

Применение лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности снижает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких плода и деформациями скелета. Возможные НЯ у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почеч-

ную недостаточность и летальный исход. При установлении факта беременности лозартан должен быть сразу отменен (см. «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса или снижение объема ОЦК

У пациентов со сниженным ОЦК (например, получающих лечение большими дозами диуретиков) может возникать симптоматическая артериальная гипотензия. Коррекцию таких состояний необходимо проводить до назначения лозартана или начинать лечение с более низкой дозы лозартана (см. «Способ применения и дозы»).

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

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

Аортальный или митральный стенозы, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II должны назначаться с осторожностью пациентам с аортальным или митральным 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 лозартана у пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующим тяжелым нарушением функции почек, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (IV функционального класса по классификации

НУНА), 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 положительного ответа на терапию гипотензивными средствами, которые действуют путем ингибирования РААС, применение лозартана не рекомендуется у данной группы пациентов.

Нарушение функции печени

Данные фармакокинетических исследований указывают на то, что концентрация лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени значительно увеличивается, поэтому пациентам с нарушением функции печени в анамнезе следует назначать лозартан в более низкой дозе. Отсутствует опыт применения лозартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому препарат не должен применяться у данной группы пациентов (см. «Фармакологические свойства, Фармакокинетика», «Противопоказания», «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции почек

Вследствие ингибирования РААС у некоторых предрасположенных пациентов наблюдались изменения функции почек, включая развитие почечной недостаточности. Данные изменения почечной функции могут возвращаться к норме после прекращения лечения.

Некоторые лекарственные средства, оказывающие воздействие на РААС, могут увеличивать концентрацию мочевины в крови и сывороточного креатинина у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки. Сообщалось о возникновении подобных эффектов при приеме лозартана. Подобные нарушения функции почек могут быть обратимы после отмены терапии. Лозартан должен применяться с осторожностью у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки.

Особые группы пациентов

Раса

Анализ всей популяции пациентов, включенных в исследование LIFE по изучению влияния лозартана на снижение частоты развития основного составного критерия оценки исследования у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка ($n = 9193$), показал, что способность лозартана по сравнению с атенололом снижать риск развития инсульта и инфаркта миокарда, а также уменьшать показатель сердечно-сосудистой смертности у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (на 13,0 %, $p = 0,021$) не распространя-

ется на пациентов негроидной расы, хотя оба режима терапии эффективно снижали уровень АД у данных пациентов. В данном исследовании лозартан по сравнению с ателололом уменьшал показатель сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка всех рас, кроме негроидной ($n = 8660$, $p = 0,003$). Однако в данном исследовании пациенты негроидной расы, получавшие ателолол, имели меньший риск развития основного составного критерия оценки исследования (то есть меньшую комбинированную частоту развития сердечно-сосудистой смертности, инсульта и инфаркта миокарда) по сравнению с пациентами той же расы, принимавшими лозартан ($p = 0,03$).

Дети и подростки

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

Если у новорожденных, чьи матери принимали лозартан во время беременности, наблюдается развитие олигурии или артериальной гипотензии, необходимо проведение симптоматической терапии, направленной на поддержание АД и почечной перфузии. Может потребоваться переливание крови или проведение диализа для предотвращения развития артериальной гипотензии и/или поддержания функции почек.

Пациенты пожилого возраста

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не проводилось 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.

Форма выпуска

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

По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку.

По 1, 2, 3 или 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/Организация, принимающая претензии потребителей

ЗАО «Биоком», Россия,

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

Тел. (8652) 36-53-56, 36-53-54, факс (8652) 36-53-55.

**Директор по клиническим исследованиям
и регистрации**

Г.У. Сетдекова