

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лозартан, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лозартан калия.

Каждая таблетка содержит 50 мг лозартана калия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза моногидрат — 25 мг, апельсиновый желтый лак Е 110.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки от светло-желтого до желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Лечение первичной артериальной гипертензии у взрослых, детей и подростков в возрасте 6-18 лет.
- Лечение заболеваний почек у взрослых пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа с протеинурией $>0,5$ г/сутки как часть антигипертензивной терапии (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).
- Лечение хронической сердечной недостаточности у взрослых пациентов в случаях, когда лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) невозможно в силу непереносимости препаратов, особенно при возникновении кашля или при наличии противопоказаний к ним. Пациентов с сердечной недостаточностью, стабилизированных ингибиторами АПФ, не следует переводить на лозартан. Пациенты должны иметь фракцию выброса левого желудочка $\leq 40\%$, быть клинически стабильны на фоне назначенной схемы лечения хронической сердечной недостаточности.
- Снижение риска развития инсульта у взрослых пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, подтвержденной ЭКГ (см. раздел 5.1, исследование LIFE, Race).

4.2. Режим дозирования и способ применения

При необходимости назначения лозартана в дозе 12,5 мг или 25 мг следует использовать другой лекарственный препарат лозартана калия, который обеспечивает возможность приема необходимой разовой дозы.

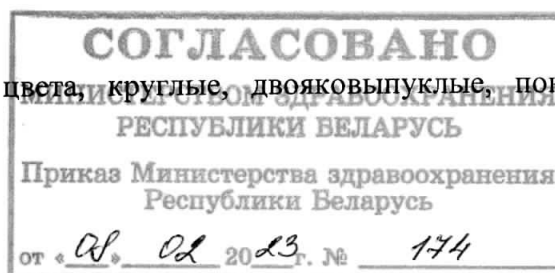
Режим дозирования

Артериальная гипертензия

Обычная начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг один раз в сутки. Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 3-6 недель после начала лечения. У некоторых пациентов повышение дозы препарата до 100 мг в сутки (утром) может быть более эффективным.

Лозартан можно принимать в сочетании с другими антигипертензивными препаратами, особенно с диуретиками (например, гидрохлоротиазидом) (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с протеинурией $\geq 0,5$ г/сутки



Обычная начальная доза составляет 50 мг один раз в сутки. Доза может быть увеличена до 100 мг один раз в сутки в зависимости от показателей артериального давления через один месяц после начала лечения. Лозартан можно применять с другими антигипертензивными препаратами (например, диуретиками, блокаторами кальциевых каналов, альфа- или бета-адреноблокаторами и препаратами центрального действия) (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1), а также с инсулином и другими широко используемыми гипогликемическими препаратами (например, сульфонилмочевина, глитазоны и ингибиторы глюкозидазы).

Сердечная недостаточность

Обычно начальная доза лозартана у пациентов с сердечной недостаточностью составляет 12,5 мг один раз в сутки. Как правило, дозу повышают с недельным интервалом (например, 12,5 мг в сутки, 25 мг в сутки, 50 мг в сутки, 100 мг в сутки и до максимальной дозы 150 мг один раз в сутки), с учетом индивидуальной переносимости препарата.

Снижение риска развития инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, подтвержденной ЭКГ

Обычная начальная доза составляет 50 мг лозартана один раз в сутки. В зависимости от показателей артериального давления к лечению следует добавить гидрохлортиазид в низкой дозе и/или увеличить дозу лозартана до 100 мг один раз в сутки.

Особые группы пациентов

При назначении начальной дозы <50 мг, рекомендуемой коррекции доз нельзя достичь в соответствии с доступными формами дозировки. Поэтому не рекомендуется назначение препарата пациентам, которым необходимы более низкие начальные дозы.

Применение у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК)

Для лечения пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (например, в результате лечения высокими дозами диуретиков) следует рассмотреть вопрос о применении препарата в начальной дозе 25 мг один раз в сутки (см. раздел 4.4).

Применение у пациентов с нарушениями функции почек и у пациентов на гемодиализе

Нет необходимости в коррекции начальной дозы у пациентов с нарушениями функции почек, а также у пациентов на гемодиализе.

Применение у пациентов с нарушениями функции печени

Для пациентов с нарушением функции печени в анамнезе следует рассмотреть вопрос о назначении более низкой дозы. Отсутствует опыт применения у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени. Соответственно, Лозартан противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел 4.3 и 4.4).

Применение у детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет

Безопасность и эффективность лозартана у данной возрастной группы не установлены. Доступные в настоящее время фармакокинетические данные описаны в разделах 5.1 и 5.2, но рекомендации по применению отсутствуют.

Применение у детей в возрасте 6-18 лет

Имеются ограниченные данные относительно эффективности и безопасности применения лозартана для лечения артериальной гипертензии у детей и подростков в возрасте 6-18 лет. Для пациентов с массой тела от >20 до <50 кг, которые способны глотать таблетки, рекомендуемая доза составляет 25 мг один раз в сутки. В исключительных случаях доза может быть увеличена до 50 мг один раз в сутки. Доза должна быть скорректирована в зависимости от показателей артериального давления.

Для пациентов с массой тела более 50 кг обычная доза составляет 50 мг один раз в сутки. В исключительных случаях эта доза может быть увеличена до 100 мг один раз в сутки.

Применение доз, превышающих 1,4 мг/кг/сутки (или свыше 100 мг/сутки) у детей не изучалось.

Не рекомендуется применять лозартан для лечения детей в возрасте до 6 лет, так как данные об опыте применения в этой возрастной группе ограничены. Лозартан не рекомендуется применять у детей, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у которых <30 мл/мин/1,73 м², так как данные об опыте применения в этой группе пациентов отсутствуют (см. раздел 4.4).

Лозартан не рекомендуется применять у детей с нарушениями функции печени (см. раздел 4.4).

Применение у пациентов пожилого возраста

Как правило, нет необходимости в коррекции начальной дозы для пациентов пожилого возраста, однако следует учитывать возможность назначения препарата в начальной дозе 25 мг для пациентов старше 75 лет.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к лозартану калия или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелые нарушения функции печени;
- второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6);
- одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность

Ангионевротический отек. Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, гортани и/или языка) должны находиться под тщательным наблюдением (см. раздел 4.8).

Артериальная гипотензия и водно-электролитный дисбаланс

Симптоматическая гипотензия, особенно после приема первой дозы и увеличения дозы, может возникать у пациентов со сниженным ОЦК и/или натрия вследствие интенсивной терапии диуретиками, диеты с ограничением потребления соли, диареи или рвоты. Данные состояния следует скорректировать до начала лечения лозартаном или использовать более низкую начальную дозу (см. раздел 4.2). Это также относится и к детям в возрасте от 6 до 18 лет.

Нарушения электролитного баланса

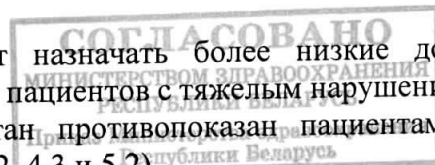
Следует учитывать, что нарушения электролитного баланса часто встречаются у пациентов с нарушением функции почек, с сахарным диабетом или без него. Согласно данным клинического исследования, в котором принимали участие пациенты, страдающие сахарным диабетом 2-го типа и нефропатией, частота развития гиперкалиемии была выше в группе, получавшей лозартан, по сравнению с группой, получавшей плацебо (см. раздел 4.8). Поэтому следует тщательно контролировать содержание калия в плазме крови и клиренс креатинина, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью и клиренсом креатинина 30-50 мл/мин.

Сопутствующее применение лозартана с калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими добавками, заменителями соли с калием или другими лекарственными препаратами, которые могут повышать уровень калия в сыворотке (например, содержащими триметоприм), не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Нарушение функции печени

Согласно фармакокинетическим данным, у пациентов с циррозом печени выявлено значительное повышение концентрации лозартана в плазме крови, следовательно, пациентам

22515-2020



с нарушением функции печени в анамнезе следует назначать более низкие дозы лекарственного препарата. Опыт применения лозартана у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствует. Соответственно, лозартан противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. разделы 4.2, 4.3 и 5.2).

Лозартан не рекомендуется применять у детей с нарушениями функции печени (см. раздел 4.2).

Нарушение функции почек

Вследствие ингибирования ренин-ангиотензиновой системы отмечались изменения функции почек, включая почечную недостаточность (в частности, у пациентов, у которых функция почек зависит от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, например, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или имеющимся нарушением функции почек). Как и при применении других лекарственных препаратов, действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, отмечалось увеличение уровня мочевины в крови и креатинина сыворотки у пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки; эти изменения функции почек могут быть обратимы после отмены терапии. Лозартан следует с осторожностью применять у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

Применение у детей с нарушениями функции почек

Препарат не рекомендуется применять у детей, у которых СКФ составляет <30 мл/мин/1,73 м², поскольку данные относительно безопасности применения отсутствуют (см. раздел 4.2).

На протяжении лечения лозартаном следует регулярно проверять функцию почек, поскольку возможно ее ухудшение. Особенно это касается ситуаций, когда лозартан применяют при наличии других патологических состояний (лихорадка, дегидратация), которые могут ухудшать функцию почек.

Сопутствующее применение лозартана и ингибиторов АПФ ухудшает функцию почек. Соответственно, одновременное применение этих препаратов не рекомендовано (см. раздел 4.5).

Трансплантация почки

Опыт применения лозартана у пациентов, которым недавно была проведена трансплантация почки, отсутствует.

Первичный гиперальдостеронизм

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, неэффективны антигипертензивные препараты, действующие путем ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Соответственно, применение лозартана не рекомендовано.

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания

Как и при применении других гипотензивных препаратов, чрезмерное снижение артериального давления у пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями может приводить к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью, с почечной недостаточностью или без нее, как и при применении других лекарственных препаратов, действующих на ренин-ангиотензиновую систему, существует риск тяжелой артериальной гипотензии и (часто острой) почечной недостаточности.

Отсутствует достаточный терапевтический опыт применения лозартана у пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (класс IV по NYHA), а также у пациентов

с сердечной недостаточностью и симптоматическими угрожающими жизни аритмиями сердца. Соответственно, таким пациентам лозартан следует использовать с осторожностью. Следует с осторожностью применять лозартан в сочетании с бета-блокаторами (см. раздел 5.1).

Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и при применении других вазодилататоров следует соблюдать особую осторожность при лечении пациентов со стенозом аортального и митрального клапанов или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Беременность

Лечение лозартаном не следует назначать во время беременности. За исключением тех случаев, когда лечение лозартаном является необходимым, пациенты, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативные гипотензивные препараты, имеющие установленный профиль безопасности применения во время беременности. При наступлении беременности лечение лозартаном следует немедленно прекратить и при необходимости перейти на альтернативное лечение (см. разделы 4.3 и 4.6).

Другие предостережения и предупреждения

Как и ингибиторы АПФ, лозартан и другие антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) менее эффективны в отношении снижения артериального давления у пациентов негроидной расы, чем у пациентов, принадлежащих к другим расам, возможно вследствие большей распространенности низкорениновых состояний в популяции пациентов негроидной расы с гипертензией.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные о том, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии, нарушения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Назначение терапии двойной блокады РААС вследствие ее абсолютной необходимости должно происходить только под наблюдением специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, электролитов и артериального давления.

Не рекомендуется одновременное назначение ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией.

Вспомогательные вещества

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

Данный лекарственный препарат содержит краситель апельсиновый желтый (желтый закат, Е 110), который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Другие гипотензивные препараты могут усиливать гипотензивный эффект лозартана. Одновременное применение с другими препаратами, которые могут индуцировать возникновение артериальной гипотензии как нежелательной реакции (такими как трициклические антидепрессанты, антипсихотропные средства, баклофен и амифостин), может повышать риск возникновения гипотензии.

Лозартан метаболизируется преимущественно при участии системы цитохрома P450 (CYP)2C9 до активного карбоксикислого метаболита. В клиническом исследовании было установлено, что флуконазол (ингибитор CYP2C9) снижает экспозицию активного метаболита приблизительно на 50%. Установлено, что одновременное лечение лозартаном и рифампицином (индуктор ферментов метаболизма) приводит к снижению на 40% концентрации активного метаболита в плазме крови. Клиническое значение данного эффекта неизвестно. Нет отличий в экспозиции при одновременном применении лозартана и флувастатина (слабого ингибитора CYP2C9).

Как и при применении других препаратов, которые блокируют ангиотензин II или его эффекты, сопутствующее применение препаратов, которые задерживают калий в организме (например, калийсберегающие диуретики: амилорид, триамтерен, спиронолактон) или могут повышать уровень калия (например, гепарин, препараты, содержащие триметоприм), а также калийсодержащих добавок или заменителей соли с калием, может привести к повышению содержания калия в сыворотке крови. Одновременное применение таких средств не рекомендовано.

Об обратимом повышении концентраций лития в сыворотке крови, а также о его токсичности сообщалось при одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ. Также были очень редкие сообщения об аналогичных случаях при применении АРА II. Одновременное лечение препаратами лития и лозартаном следует проводить с осторожностью. Если применение такой комбинации является необходимым, рекомендовано контролировать концентрацию лития в сыворотке крови на протяжении всего периода лечения этими препаратами.

При совместном применении АРА II и нестероидных противовоспалительных препаратов (например, селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловой кислоты в противовоспалительных дозах и неселективных НПВП) может наблюдаться ослабление антигипертензивного эффекта. Совместное применение АРА II или диуретиков и НПВП может повышать риск развития нарушения функции почек, в том числе риск развития острой почечной недостаточности, а также приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с существующими нарушениями функции почек. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. Пациентам следует проводить соответствующую гидратацию, а также следует рассмотреть мониторинг функции почек после начала сопутствующей терапии, и периодически в дальнейшем.

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада РААС вследствие одновременного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена ассоциирована с повышенной частотой возникновения гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с монотерапией препаратом, действующим на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Не рекомендуется применять лозартан в течение 1-го триместра беременности (см. раздел 4.4). Применение лозартана во 2-м и 3-м триместрах беременности противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные относительно тератогенного риска вследствие приема ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не являются убедительными, однако незначительное повышение риска не может быть исключено. Поскольку контролируемые эпидемиологические исследования относительно риска применения АРА II отсутствуют, подобные риски могут существовать и для этого класса препаратов. За исключением тех случаев, когда продолжение терапии АРА II является необходимым, пациенты, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативное

22515-2020



антигипертензивное лечение, которое имеет установленный профиль безопасности применения во время беременности.

При наступлении беременности прием лозартана должен быть прекращен незамедлительно и при необходимости назначена иная терапия.

Установлено, что применение АРА II во 2-м и 3-м триместрах беременности оказывает фетотоксический эффект (нарушение функции почек, олигогидрамнион, замедленное окостенение черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

В случае применения лозартана во 2-м триместре беременности следует проводить ультразвуковое исследование для оценки функции почек и костей черепа.

У новорожденных, чьи матери принимали лозартан, необходимо тщательно контролировать артериальное давление для предотвращения возможного развития артериальной гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Кормление грудью

Поскольку нет информации относительно применения лозартана в период кормления грудью, применять данный лекарственный препарат в период лактации не рекомендовано. Предпочтительно альтернативное лечение препаратами с более изученным профилем безопасности применения в период кормления грудью, особенно новорожденных и недоношенных детей.

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

Исследования влияния на способность управления автомобилем и на работу с механизмами не проводились. Тем не менее, при управлении транспортными средствами или работе с механизмами необходимо принимать во внимание, что при приеме гипотензивных препаратов возможно внезапное возникновение головокружения или сонливости, особенно в начале лечения или при повышении дозы.

4.8. Нежелательные реакции

Лозартан изучался в рамках следующих клинических исследований:

- контролируемое клиническое исследование с участием >3000 взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше с эссенциальной артериальной гипертензией;
- контролируемое клиническое исследование с участием 177 детей и подростков в возрасте от 6 до 16 лет с артериальной гипертензией;
- контролируемое клиническое исследование с участием >9000 пациентов в возрасте от 55 до 80 лет с артериальной гипертензией в сочетании с гипертрофией левого желудочка (исследование LIFE, см. раздел 5.1);
- контролируемое клиническое исследование с участием >7700 взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (исследование ELITE I, исследование ELITE II и исследование NEAAL, см. раздел 5.1);
- контролируемое клиническое исследование с участием >1500 пациентов в возрасте от 31 года и старше с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с протеинурией (исследование RENAAL, см. раздел 5.1).

Наиболее часто наблюдаемой в рамках этих исследований нежелательной реакцией являлось головокружение.

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с системно-органными классами и частотой встречаемости. Частота встречаемости нежелательных реакций классифицирована следующим образом: 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 (не может быть оценена по доступным данным).

Нежелательные реакции, выявленные в плацебо-контролируемых клинических

22515-2020

исследованияхПациенты с артериальной гипертензиейНарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение.

Нечасто: сонливость, головная боль, нарушение сна (бессонница).

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Часто: вертиго.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: ощущение сердцебиения, стенокардия.

Нарушения со стороны сосудовНечасто: (ортостатическая) артериальная гипотензия (в т.ч. дозозависимый ортостатический эффект)¹.Желудочно-кишечные нарушения

Нечасто: боль в животе, запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто: астения, слабость, отеки.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: гиперкалиемия.

Редко: повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ)².Пациенты с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочкаНарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Часто: вертиго.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: астения, слабость.

Пациенты с хронической сердечной недостаточностьюНарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение.

Нечасто: головная боль.

Редко: парестезия.

Нарушения со стороны сердца

Редко: обморок, фибрилляция предсердий, инсульт.

Нарушения со стороны сосудовЧасто: (ортостатическая) артериальная гипотензия (в т.ч. дозозависимый ортостатический эффект)¹.Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: диспноэ, кашель.

Желудочно-кишечные нарушения

Нечасто: диарея, тошнота, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: крапивница, зуд, сыпь.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: нарушение функции почек, почечная недостаточность.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто: астения, слабость.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: повышение уровня мочевины в крови, креатинина и калия в сыворотке крови.

Нечасто³: гиперкалиемия.

Пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа с почечной недостаточностью

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: (ортостатическая) артериальная гипотензия (в т.ч. дозозависимый ортостатический эффект)¹.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: астения, слабость.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто⁴: гиперкалиемия.

Часто: гипогликемия.

Нежелательные реакции, выявленные в рамках постмаркетинговых наблюдений

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: анемия, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, ангионевротический отек⁵ и васкулит⁶.

Психические нарушения

Частота неизвестна: депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна: мигрень, дисгевзия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Частота неизвестна: звон в ушах.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна: кашель.

Желудочно-кишечные нарушения

Частота неизвестна: диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: гепатит.

Частота неизвестна: панкреатит, нарушения функции печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: крапивница, зуд, сыпь, светочувствительность.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Частота неизвестна: миалгия, артралгия, рабдомиолиз.

22515-2020



Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Частота неизвестна: эректильная дисфункция/ импотенция.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Частота неизвестна: недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: гипонатриемия.

¹ особенно у пациентов с внутрисосудистой дегидратацией, например, пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или при лечении диуретиками в высоких дозах.

² как правило, обратимы при прекращении терапии

³ часто наблюдается у пациентов, которые принимали 150 мг лозартана вместо 50 мг.

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

⁵ в том числе отек гортани, глотки, лица, губ, голосовой щели и/или языка (что приводит к обструкции дыхательных путей); у некоторых пациентов в анамнезе был ангионевротический отек (отек Квинке), связанный с применением других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ

⁶ включая пурпуру Шенлейна-Геноха

Следующие дополнительные нежелательные реакции возникали чаще у пациентов, получавших лозартан, чем плацебо (частота неизвестна): боль в спине, инфекции мочевыводящих путей, и гриппоподобные симптомы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Как следствие ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы сообщалась об изменениях функции почек, включая почечную недостаточность у пациентов группы риска; такие изменения почек могут быть обратимыми при прекращении терапии (см. раздел 4.4).

Дети

Профиль нежелательных реакций у детей подобен профилю у взрослых пациентов. Данные о нежелательных реакциях у детей ограничены.

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 направлять информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Республика Беларусь 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

Имеются ограниченные данные относительно передозировки лозартана у человека. Наиболее вероятными симптомами передозировки следует считать артериальную гипотензию и тахикардию. В результате парасимпатической (вагусной) стимуляции может возникнуть брадикардия.

Лечение

При возникновении симптоматической артериальной гипотензии следует проводить поддерживающую терапию. Лечебные мероприятия зависят от времени, которое прошло с момента приема лекарственного препарата, типа и тяжести симптомов. Первоочередной

задачей является стабилизация работы сердечно-сосудистой системы. В случае передозировки при применении лекарственного препарата внутрь рекомендуется применение активированного угля в соответствующей дозе. После этого следует установить тщательное наблюдение за показателями жизненно важных функций. При необходимости следует провести коррекцию жизненно важных функций.

Лозартан и его активный метаболит не удаляются из организма при помощи гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, воздействующие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Код АТХ: C09CA01.

Фармакодинамические эффекты

Лозартан — синтетический антагонист рецепторов ангиотензина II (тип AT₁) для перорального применения. Ангиотензин II — мощный вазоконстриктор — является основным активным гормоном ренин-ангиотензиновой системы и важнейшим фактором патофизиологии артериальной гипертензии. Ангиотензин II связывается с рецепторами AT₁, которые находятся во многих тканях (например, в гладких мышцах сосудов, надпочечниках, почках и сердце) и определяют ряд важных биологических эффектов, в том числе вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию клеток гладкой мускулатуры.

Лозартан селективно блокирует рецепторы AT₁. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* лозартан и его фармакологически активный метаболит — карбоксиливая кислота (Е-3174) — блокируют все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, независимо от источника или пути синтеза.

Лозартан не оказывает агонистического действия и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, играющие важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лозартан не подавляет АПФ (киназу II), фермент, расщепляющий брадикинин. Следовательно, не происходит усиления нежелательных эффектов, опосредствованных брадикинином.

При применении лозартана наблюдается подавление отрицательной обратной связи на секрецию ренина, что приводит к повышению активности ренина в плазме крови (АРП). Повышение АРП приводит к повышению концентрации ангиотензина II в плазме крови. Несмотря на это повышение, антигипертензивная активность и снижение концентрации альдостерона в плазме крови сохраняются, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. В течение 3 дней после прекращения лечения лозартаном показатели АРП и ангиотензина II снижаются до начальных уровней.

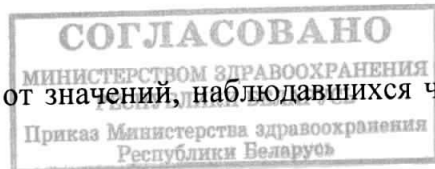
И лозартан, и его основной активный метаболит обладают большим сродством к рецепторам AT₁, чем к рецепторам AT₂. В пересчете на массу активный метаболит в 10-40 раз активнее лозартана.

Клиническая эффективность и безопасность

Клинические исследования артериальной гипертензии

В ходе контролируемых клинических исследований с участием пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией от легкой до умеренной степени тяжести, получавших лозартан один раз в сутки, отмечалось статистически значимое снижение систолического и диастолического давления. Измерение артериального давления через 24 часа и через 5-6 часов после приема лозартана показало снижение артериального давления в течение 24 часов; естественный суточный ритм был сохранен. Снижение артериального давления в

22515-2020



конце интервала приема лозартана составляло 70-80% от значений, наблюдавшихся через 5-6 часов после приема.

Прекращение лечения лозартаном не вызывало резкого повышения артериального давления (рикошетной гипертензии) у пациентов с артериальной гипертензией. Несмотря на выраженное снижение артериального давления применение лозартана не оказывает клинически значимого влияния на частоту сердечных сокращений.

Лозартан в равной степени эффективен для лечения мужчин и женщин, молодых (моложе 65 лет) и пожилых пациентов с артериальной гипертензией.

Исследование LIFE

Исследование влияния лозартана на снижение риска конечной точки при артериальной гипертензии (losartan intervention for reduction in hypertension, LIFE) являлось рандомизированным тройным слепым активно-контролируемым исследованием, в которое были включены 9193 пациента в возрасте от 55 до 80 лет с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, подтвержденной данными ЭКГ. Пациенты были рандомизированы в группы и получали один раз в сутки 50 мг лозартана или 50 мг атенолола. Если не удавалось достигнуть целевого артериального давления (<140/90 мм рт.ст.) сначала схему лечения дополняли приемом гидрохлоротиазида (12,5 мг), и, при необходимости, увеличивали дозу лозартана или атенолола до 100 мг один раз в сутки. Другие гипотензивные препараты, за исключением ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензина II или бета-адреноблокаторов, назначали, если требовалось достичь целевого артериального давления.

Средняя продолжительность последующего медицинского наблюдения составляла 4,8 лет.

Первичной конечной точкой являлась комбинированная точка числа сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов, измеряемая снижением совокупной частоты смерти от сердечно-сосудистых причин, инсульта и инфаркта миокарда. Артериальное давление было значительно снижено до схожих показателей в обеих группах. Лечение лозартаном привело к снижению риска достижения конечной точки на 13,0% ($p=0,021$; 95% ДИ 0,77-0,98) по сравнению с пациентами, получавшими атенолол. Главным образом этот результат был достигнут за счет снижения количества инсультов. Лечение лозартаном снижало риск инсульта на 25% по сравнению с атенололом ($p=0,001$, 95% ДИ 0,63-0,89). Частота смерти от инфаркта миокарда и сердечно-сосудистых причин значимо не различался в обеих группах.

Раса

По результатам исследования LIFE пациенты негроидной расы, получавшие лозартан, имели более высокий риск достижения первичной комбинированной конечной точки, т.е. осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (например, инфаркта миокарда или летального исхода от сердечно-сосудистых причин) и, в особенности, инсульта, чем пациенты негроидной расы, получавшие атенолол. Поэтому результаты, полученные в ходе исследования LIFE для лозартана в сравнении с атенололом в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости/смертности, неприменимы к пациентам негроидной расы с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка.

Исследование RENAAL

Исследование RENAAL — снижение риска конечной точки у пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом (non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM) на фоне лечения лозартаном, антагонистом рецепторов ангиотензина II — было международным контролируемым клиническим исследованием с участием 1513 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с протеинурией в сочетании с артериальной гипертензией или без нее. 751 пациент получал лечение лозартаном. Целью исследования было продемонстрировать, что помимо снижения артериального давления лозартан калия

оказывает защитное действие на почки (нефропротективное действие).

Пациенты с протеинурией и концентрацией креатинина в сыворотке в диапазоне 1,3-3,0 мг/дл были рандомизированы в группы, одна из которых получала 50 мг лозартана один раз в сутки (при необходимости проводилось титрование дозы), а другая — плацебо. Лечение проводилось на фоне обычной гипотензивной терапии, за исключением применения ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Исследователям были даны инструкции при необходимости увеличить дозу препарата до 100 мг; 72% пациентов принимали 100 мг один раз в сутки большую часть времени. Другие гипотензивные препараты (диуретики, блокаторы кальциевых каналов, альфа- и бета-адреноблокаторы, а также гипотензивные средства центрального действия разрешалось применять в качестве дополнительной терапии по требованию в обеих группах. Последующее медицинское наблюдение за пациентами длилось до 4,6 лет (в среднем 3,4 года). Первичной конечной точкой являлась комбинированная точка: удвоение концентрации креатинина в сыворотке и терминальная стадия почечной недостаточности (необходимость диализа или трансплантации почки) или смерть.

Результаты показали, что лечение лозартаном (327 случаев) по сравнению с плацебо (359 случаев) привело к снижению на 16,1% ($p=0,022$) количества пациентов, достигших первичной конечной точки. Полученные результаты также продемонстрировали значительное снижение риска в отношении следующих компонентов первичной комбинированной конечной точки: снижение риска удвоения концентрации креатинина в сыворотке ($p=0,006$) на 25,3%; снижение риска развития терминальной стадии почечной недостаточности ($p=0,002$) на 28,6%; снижение риска развития терминальной стадии почечной недостаточности или смерти ($p=0,009$) на 19,9%; снижение риска удвоения концентрации креатинина в сыворотке или развития терминальной стадии почечной недостаточности ($p=0,01$) на 21,0%.

Статистически значимых различий в частоте смерти от любой причины между двумя группами не наблюдалось. В ходе данного исследования лозартан, как правило, переносился хорошо, процент пациентов, прервавших терапию по причине нежелательных реакций, был сопоставим с процентом, зарегистрированным в группе плацебо.

Исследование HEAAL

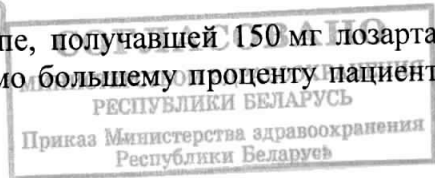
Исследование HEAAL — оценка риска конечной точки у пациентов с сердечной недостаточностью на фоне лечения лозартаном, антагонистом рецепторов ангиотензина II — было международным контролируемым клиническим исследованием с участием 3834 пациентов в возрасте от 18 до 98 лет с сердечной недостаточностью (класс II-IV по классификации NYHA) и непереносимостью ингибиторов АПФ. Пациенты были рандомизированы в группы, которые получали один раз в сутки 50 мг или 150 мг лозартана на фоне проведения обычной гипотензивной терапии, за исключением применения ингибиторов АПФ.

Медицинское наблюдение за пациентами длилось свыше 4 лет (в среднем 4,7 года). Первичной конечной точкой являлась комбинированная точка летальных исходов от любой причины или госпитализация в связи с сердечной недостаточностью.

Результаты показали, что лечение лозартаном в дозе 150 мг (828 случаев) по сравнению с 50 мг (889 случаев) привело к 10,1% снижению риска ($p=0,027$, 95% ДИ 0,82-0,99) в отношении количества пациентов, достигших первичной комбинированной конечной точки. Главным образом этот результат был достигнут за счет снижения количества госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью. Лечение лозартаном в дозе 150 мг снижало риск госпитализации в связи с сердечной недостаточностью на 13,5% по сравнению с лозартаном 50 мг ($p=0,025$, 95% ДИ 0,76-0,98). Значимых различий в частоте смерти от любой причины между двумя группами не наблюдалось. Нарушение функции почек, артериальная

22515-2020

гипотензия и гиперкалиемия чаще наблюдались в группе, получавшей 150 мг лозартана, однако эти нежелательные реакции не привели к значимо большему проценту пациентов, прервавших лечение, в данной группе.



Исследования ELITE I и ELITE II

В ходе исследования ELITE I, длившегося свыше 48 недель и включавшего 722 пациента с сердечной недостаточностью (класс II-IV по классификации NYHA), никаких различий между пациентами, получавшими лечение лозартаном, и теми, кто получал лечение каптоприлом, в отношении первичной конечной точки, т.е. изменений функции почек при длительном применении, не наблюдалось. В ходе исследования было обнаружено, что при лечении лозартаном, по сравнению с лечением каптоприлом, отмечалось неожиданное снижение смертности, однако исследование ELITE II, описанное ниже, не подтвердило этого различия.

В рамках исследования ELITE II лозартан в дозе 50 мг один раз в сутки (начальная доза составляла 12,5 мг один раз в сутки, затем доза была увеличена до 25 мг и впоследствии до 50 мг один раз в день), сравнивался с каптоприлом в дозе 50 мг, принимаемым три раза в сутки (начальная доза составляла 12,5 мг три раза в сутки, затем доза была увеличена до 25 мг и впоследствии до 50 мг три раза в сутки). Первичной конечной точкой этого проспективного исследования являлась смерть от любой причины.

В ходе данного исследования медицинское наблюдение, длившееся почти 2 года (в среднем 1,5 года), было установлено за 3125 пациентами с сердечной недостаточностью (класс II-IV по классификации NYHA) для установления, приводит ли применение лозартана к снижению смертности от любой причины по сравнению с каптоприлом. Конечная точка не подтвердила наличия статистически значимых различий между лозартаном и каптоприлом в отношении снижения уровня смертности от любой причины.

В обоих клинических исследованиях с контролем по препарату сравнения (не плацебо-контролируемых) с участием пациентов с сердечной недостаточностью лозартан переносился лучше, чем каптоприл, что подтверждалось значимо более низкой частотой прекращения терапии из-за нежелательных реакций и более низкой частотой возникновения кашля.

В ходе исследования ELITE II повышенная частота смертельных исходов наблюдалась в небольшой подгруппе пациентов (22% всех пациентов с сердечной недостаточностью), которые изначально получали бета-адреноблокаторы.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

В двух крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) изучалась комбинация ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II.

В исследование ONTARGET были включены пациенты с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями, или сахарным диабетом 2-го типа, сопровождающимся признаками поражения органов-мишеней. В исследовании VA NEPHRON-D были включены пациенты с сахарным диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не показали существенного положительного эффекта в отношении почечных и/или сердечно-сосудистых исходов и смертности, и в то же время выявили повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией указанными препаратами. Учитывая их аналогичные фармакодинамические свойства, эти результаты также актуальны в отношении других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

2251Б-2020

Таким образом, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II не должны совместно применяться у пациентов с диабетической нефропатией.

В исследовании ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) изучалось преимущество добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или антагонистом рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с хроническими заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием обоих факторов. Исследование было прекращено досрочно в связи с повышенным риском нежелательных реакций. Смерть от сердечно-сосудистых причин и инсульт встречались чаще в группе, получавшей алискирен, чем в группе плацебо. Серьезные нежелательные реакции, такие как гиперкалиемия, артериальная гипотензия и почечная недостаточность, также чаще встречались в группе, получающей алискирен, чем в группе плацебо.

Пациенты детского возраста

Артериальная гипертензия у детей

Целью клинического исследования, в которое было включено 177 детей в возрасте от 6 до 16 лет, с массой тела >20 кг и СКФ >30 мл/мин/1,73 м², было установление антигипертензивного действия лозартана у детей. Пациенты с массой тела от >20 кг до <50 кг получали 2,5, 25 или 50 мг лозартана в сутки, а пациенты с массой тела >50 кг получали 5, 50 или 100 мг лозартана в сутки. Через три недели было обнаружено, что однократное ежедневное применение лозартана вызывало дозозависимое снижение артериального давления.

В целом, ответ на лечение носил дозозависимый характер. Зависимость ответа на лечение от дозы особенно очевидна при сравнении группы, получавшей самую низкую дозу, и группы, получавшей среднюю дозу (период I: -6,2 мм рт.ст. против -11,65 мм рт.ст.), зависимость ослабевает при сравнении группы, получавшей среднюю дозу, и группы, получавшей самую высокую дозу (период I: -11,65 мм рт.ст. против -12,21 мм рт.ст.). Наименьшие из исследуемых доз, 2,5 и 5 мг, соответствующие средней ежедневной дозе 0,07 мг/кг, не оказывали устойчивого антигипертензивного действия.

Эти результаты подтвердились во II периоде исследования, когда после трех недель лечения пациенты были рандомизированы в группы, получавшие лозартан или плацебо. Различия в показателях повышения артериального давления увеличивались по сравнению с группой, получавшей плацебо, и были наибольшими в группе, получавшей среднюю дозу (6,70 мм рт.ст. для средней дозы против 5,38 мм рт.ст. для наибольшей дозы). Минимальное повышение диастолического давления у пациентов, получавших плацебо, и пациентов, получавших лозартан в самой низкой дозе, было одинаковым, что вновь подтвердило предположение, что самая низкая доза лозартана не оказывает значимого антигипертензивного действия.

Воздействие длительного применения лозартана на рост, половое созревание и общее развитие не изучалось. Также не была установлена эффективность длительного лечения пациентов детского возраста лозартаном с целью снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Влияние лозартана на протеинурию оценивалось в ходе плацебо-контролируемого и активно-контролируемого (амлодипин) клинического исследования продолжительностью 12 недель, в которое были включены дети с артериальной гипертензией (N=60) и нормальным артериальным давлением (N=246) в сочетании с протеинурией. У всех пациентов имела протеинурия и СКФ >30 мл/мин/1,73 м².

Протеинурия определялась как состояние, при котором соотношение белок/креатинин составило 0,3. Пациенты с артериальной гипертензией (в возрасте от 6 до 18 лет) были

22515-2020

рандомизированы в группы, получавшие либо лозартан (N=30), либо амлодипин (N=30). Пациенты с нормальным артериальным давлением (в возрасте от 1 года до 18 лет) были рандомизированы в группы, получавшие либо лозартан (N=122), либо плацебо (N=124). Лозартан применялся в дозах от 0,7 мг/кг до 1,4 мг/кг (до максимальной дозы 100 мг в день). Амлодипин применялся в дозах от 0,05 мг/кг до 0,2 мг/кг (до максимальной дозы 5 мг в день).

В целом, после 12 недель лечения у пациентов, получавших лозартан, по сравнению с исходным уровнем наблюдалось статистически значимое снижение протеинурии на 36% против 1% повышения в группах, получавших плацебо/амлодипин ($p=0,001$). У пациентов с артериальной гипертензией, получавших лозартан, снижение протеинурии по сравнению с исходным уровнем составило -41,5% (95% ДИ -29,9; -51,1) против +2,4% (95% ДИ -22,2; 14,1) в группе, получавшей амлодипин. Снижение диастолического и систолического давления было более значимо в группе, получавшей лозартан (-5,5/-3,8 мм рт.ст.), чем в группе, получавшей амлодипин (-0,1/+0,8 мм рт.ст.). У детей с нормальным артериальным давлением также наблюдалось небольшое снижение давления при приеме лозартана (-3,7/-3,4 мм рт.ст.) по сравнению с группой, получавшей плацебо. Значимой корреляции между снижением протеинурии и артериального давления отмечено не было, однако возможно, что снижение протеинурии в группе, получавшей лозартан, было частично обусловлено снижением артериального давления. Долгосрочный эффект снижения протеинурии у детей не изучался.

Долгосрочные эффекты лозартана у детей с протеинурией изучались в течение 3 лет в дополнительном открытом этапе изучения безопасности в рамках того же исследования, в котором принимали участие все пациенты, завершившие 12-недельное базовое исследование. В общей сложности 268 пациентов были включены в открытый дополнительный этап и были повторно рандомизированы в группу лозартана (N=134) или группу эналаприла (N=134). В свою очередь 109 пациентов находились под наблюдением в течение 3-х лет (предварительно заданной конечной точкой являлось участие ≥ 100 пациентов в трехлетнем периоде наблюдения). Диапазоны доз лозартана и эналаприла, назначаемых по усмотрению исследователя, составляли от 0,30 до 4,42 мг/кг/сутки и от 0,02 до 1,13 мг/кг/сутки, соответственно. Максимальная суточная доза для большинства пациентов с массой тела < 50 кг не превышала 50 мг, в то время как для пациентов с массой тела > 50 кг доза не превышала 100 мг.

В общем, согласно полученным результатам дополнительного этапа изучения безопасности исследования лозартан хорошо переносился и приводил к стойкому снижению протеинурии без заметного изменения СКФ в течение 3 лет. У пациентов с нормальным артериальным давлением (N=205) эналаприл оказывал больший эффект по сравнению с лозартаном в отношении протеинурии (-33,0% (95% ДИ -47,2; -15,0) против -16,6% (95% ДИ -34,9; 6,8)) и изменения СКФ (9,4 (95% ДИ 0,4; 18,4) против -0,4 (95% ДИ -13,1; 5,0) мл/мин/1,73 м²). У пациентов с артериальной гипертензией (N=49) лозартан оказывал больший эффект в отношении протеинурии (-44,58% (95% ДИ -64,8; -12,4) против -39,5% (95% ДИ -62,5; -2,2)) и изменения СКФ (18,9 (95% ДИ 5,2; 32,5) против -13,4 (95% ДИ -27,3; 0,6) мл/мин/1,73 м²).

В открытое рандомизированное исследование оценки безопасности и эффективности оптимальной дозы лозартана был включен 101 пациент с артериальной гипертензией в возрасте от 6 месяцев до 6 лет. Пациенты были рандомизированы в три группы для получения разной начальной дозы лозартана в открытом режиме: низкой 0,1 мг/кг/день (N=33), средней 0,3 мг/кг/день (N=34) и высокой 0,7 мг/кг/день (N=34). 27 пациентов были в возрасте от 6 до 23 месяцев. Лозартан титровали до следующего уровня дозы на 3-й, 6-й и 9-ой неделях исследования у пациентов, которые не достигли целевого артериального давления или максимальной дозы (1,4 мг/кг/день, доза составляла не более 100 мг/день).

Из 99 пациентов, которые получали лозартан, 90 пациентов (90,9%) продолжили участие в исследовании с расширенным применением с последующими визитами каждые 3 месяца.

Средняя продолжительность терапии составила 264 дня.

Среднее снижение артериального давления по сравнению с исходным уровнем было одинаковым во всех группах пациентов (изменение САД по сравнению с исходным уровнем составило -7,3, -7,6 и -6,7 мм рт.ст. для групп, принимавших низкую, среднюю и высокую дозы, соответственно; снижение ДАД по сравнению с исходным уровнем составило -8,3, -5,1 и -6,7 мм рт.ст. для групп, принимавших низкую, среднюю и высокую дозы, соответственно). Статистически значимого дозозависимого эффекта для САД и ДАД выявлено не было.

Согласно полученным результатам, после 12-ти недель лечения лозартан хорошо переносился в дозах до 1,4 мг/кг пациентами с гипертензией в возрасте от 6 месяцев и до 6 лет. Общий профиль безопасности сопоставим между группами.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь лозартан хорошо всасывается и подвергается первичному метаболизму в печени (эффект «первого прохождения»), при котором образуется активный метаболит карбоновой кислоты и другие неактивные метаболиты. Системная биодоступность лозартана составляет приблизительно 33%. Средние максимальные концентрации лозартана и его активного метаболита достигается через 1 час и через 3-4 часа после приема соответственно.

Распределение

И лозартан, и его активный метаболит более чем на 99% связываются с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином. Объем распределения лозартана составляет 34 литра.

Биотрансформация

Около 14% перорально или внутривенно введенной дозы лозартана преобразуется в активный метаболит. После перорального или внутривенного введения лозартана калия, меченного радиоактивным углеродом (^{14}C), радиоактивность циркулирующей плазмы крови обусловлена в основном лозартаном и его активным метаболитом. Лозартан в минимальной степени преобразуется в активный метаболит приблизительно у 1% обследованных лиц.

Кроме активного метаболита образуются и неактивные метаболиты.

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 приблизительно 74 мл/мин. При приеме лозартана внутрь около 4% дозы выводится в неизменном виде с мочой и около 6% от дозы выводится с мочой в виде активного метаболита. Фармакокинетика лозартана и его активного метаболита линейная при пероральном применении лозартана калия в дозах до 200 мг.

После приема внутрь концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения приблизительно 2 часа и 6-9 часов, соответственно. При приеме дозы 100 мг 1 раз в сутки не наблюдается значимой кумуляции в плазме крови ни лозартана, ни его активного метаболита.

Лозартан и его метаболиты выводятся с желчью и мочой. После перорального и внутривенного введения лозартана, меченного углеродом ^{14}C , приблизительно 35% и 43% радиоактивной метки выводится с мочой, а 58% и 50% — с калом соответственно.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией существенно не отличаются от концентраций у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией.

У пациентов женского пола с артериальной гипертензией концентрации лозартана в плазме крови были в 2 раза выше, чем у пациентов мужского пола с артериальной гипертензией, в

то время как концентрации активного метаболита в плазме крови у мужчин и женщин не отличались.

У пациентов с алкогольным циррозом печени легкой и умеренной степени тяжести концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови были соответственно в 5 и 1,7 раза выше по сравнению с показателями у молодых субъектов мужского пола (см. разделы 4.2 и 4.4).

Концентрации лозартана в плазме крови не изменялись у пациентов с клиренсом креатинина выше 10 мл/мин. По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, у пациентов, находящихся на гемодиализе, AUC лозартана примерно в 2 раза выше. Концентрации активного метаболита в плазме не изменялись у пациентов с нарушением функции почек, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Ни лозартан, ни его активный метаболит не выводятся из организма при проведении гемодиализа.

Фармакокинетика у пациентов детского возраста

Фармакокинетику лозартана исследовали с участием 50 пациентов детского возраста с артериальной гипертензией в возрасте от >1 месяца до <16 лет после однократного перорального приема в дозе приблизительно от 0,54 до 0,77 мг/кг (средние дозы).

Полученные результаты показали, что образование активного метаболита лозартана происходит во всех возрастных группах. Согласно полученным результатам, фармакокинетические параметры лозартана после приема внутрь приблизительно одинаковы у младенцев, детей в возрасте до 3 лет, детей дошкольного, школьного возраста и подростков. Фармакокинетические параметры метаболита по возрастным группам отличались в большей степени. При сравнении детей дошкольного возраста и подростков это различие становилось статистически значимым. Концентрация в плазме у младенцев/детей до 3 лет была сравнительно высокой.

5.3. Данные доклинической безопасности

Согласно данным доклинических исследований безопасности, полученным в ходе стандартных исследований общей фармакологии, генотоксичности и канцерогенного потенциала, лозартан не представляет особой опасности для человека. В ходе исследований токсичности многократных доз применение лозартана вызывало снижение параметров красных кровяных клеток (эритроцитов, гемоглобина, гематокрита), повышение концентрации мочевины-N в плазме крови, эпизодическое повышение креатинина в сыворотке, снижение массы сердца (не коррелирующее с гистологией) и изменения в желудочно-кишечном тракте (поражения слизистой оболочки, язвы, эрозии, геморрагии). Как и другие вещества, оказывающие прямое воздействие на ренин-ангиотензиновую систему, лозартан оказывает негативное воздействие на развитие плода, что может приводить к его гибели или патологиям развития.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кукурузный крахмал, повидон К-30, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, тальк очищенный, кроскармеллоза натрия.

Оболочка: гидроксипропилметилцеллюлоза, коповидон, полидекстроза, полиэтиленгликоль, титана диоксид, среднецепочечные триглицериды, хинолиновый желтый (Е 104) алюминиевый лак, апельсиновый желтый (Е 110) лак.

6.2. Несовместимость



Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой и пленки поливинилхлоридной. 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем во вторичной упаковке из картона коробочного.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Порядок отпуска: по рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Белорусско-голландское совместное предприятие общество с ограниченной ответственностью «ФАРМЛЭНД» (СП ООО «ФАРМЛЭНД»)

Республика Беларусь, 222603, Минская область, г. Несвиж, ул. Ленинская, 124, к. 3

Тел./факс: +375 (17) 373-31-90, тел.: +375 (1770) 5-93-59

Адрес электронной почты: mail@pharmland.by.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

21/06/2553

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ)

Дата подтверждения регистрации: 23.12.2020

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА