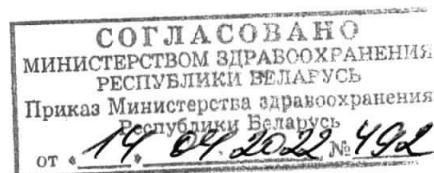


НД РБ  
23785-2021



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛОЗАРТАН, таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг или 100 мг

**Международное непатентованное наименование**

*Losartan*

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка содержит *действующее вещество*: лозартана калиевая соль – 50 мг или 100 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или белого с желтоватым оттенком цвета, круглые, двояковыпуклые. На поверхности таблеток допускается неровность пленочного покрытия.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1 Показания к применению

- Лечение первичной артериальной гипертензии у взрослых, а также у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет.
- Лечение заболеваний почек у взрослых пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа с протеинурией  $\geq 0,5$  г/сут – 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

##### 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/день*

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.

Отдельные группы пациентов

При назначении начальной дозы <50 мг, рекомендуемой коррекции доз нельзя достичь в соответствии с доступными формами дозирования. 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 препарата в более низкой дозе. Отсутствует опыт применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени. Соответственно, лозартан противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (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 день. В исключительных случаях доза может быть увеличена до 50 мг один раз в день. 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 (или свыше 100 мг) в 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 которых  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 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.

\*Доза 12,5 мг не может быть обеспечена данным препаратом.

\*\*Доза 25 мг не может быть обеспечена данным препаратом.

#### Способ применения

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

### **4.3 Противопоказания**

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ (см. раздел 6.1);
- тяжелая печеночная недостаточность;
- 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 м<sup>2</sup>) (см. разделы 4.5 и 5.1).

### **4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

#### *Гиперчувствительность*

*Ангioneвротический 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 объемом циркулирующей крови 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 препарата (см. раздел 4.2). Так же это 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 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 с нарушением функции печени в анамнезе следует назначать более низкие дозы препарата. Опыт применения препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствует. Соответственно, лозартан противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (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 скорость клубочковой фильтрации составляет  $<30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, 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 препарата 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 по применению 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 ангиотензина 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.

#### **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 побочной 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 антагонистов рецепторов ангиотензина II (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 антагонистов ангиотензина 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 в дальнейшем – периодически.

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (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 втором и третьем 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 неопровержимыми, однако незначительное повышение риска не может быть исключено. Поскольку контролируемые эпидемиологические исследования относительно риска применения антагонистов рецепторов ангиотензина II (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 антигипертензивное лечение, которое имеет установленный профиль безопасности по применению во время беременности.

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

Установлено, что применение АРА II во II и III триместрах беременности оказывает фетотоксический эффект (нарушение функции почек, олигогидрамнион, замедленное окостенение черепа) и неонатальный токсический эффект (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

В случае применения лозартана во втором 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).

#### *Грудное вскармливание*

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 о влиянии препарата на способность управления автомобилем и на работу с механизмами не проводились. Тем не менее, при управлении транспортным средством 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 >3 000 взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией;
- контролируемое клиническое исследование с участием 177 детей и подростков в возрасте от 6 до 16 лет, страдающих артериальной гипертензией;
- контролируемое клиническое исследование с участием >9 000 пациентов в возрасте от 55 до 80 лет, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с гипертрофией левого желудочка (исследование LIFE, см. раздел 5.1);
- контролируемое клиническое исследование с участием >7 700 взрослых пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (исследование ELITE I, исследование ELITE II и исследование NEAAL, см. раздел 5.1);
- контролируемое клиническое исследование с участием >1 500 пациентов в возрасте от 31 года и старше, страдающих 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.

Частота нежелательных эффектов классифицирована следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ); частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

2378Б-2021



Таблица 1. Частота нежелательных реакций, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях и в постмаркетинговый период

| Нежелательные реакции                                                                          | Частота нежелательных реакций        |                                                                      |                                                   |                                                                                              | Другое                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                                | Пациенты с артериальной гипертензией | Пациенты с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка | Пациенты с хронической сердечной недостаточностью | Пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа и почечной недостаточностью | Постмаркетинговые наблюдения |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы                                             |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              |
| анемия                                                                                         |                                      |                                                                      | часто                                             |                                                                                              | частота неизвестна           |
| тромбоцитопения                                                                                |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              | частота неизвестна           |
| Нарушения со стороны иммунной системы                                                          |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              |
| реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, ангионевротический отек* и васкулит** |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              | редко                        |
| Психические нарушения                                                                          |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              |
| депрессия                                                                                      |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              | частота неизвестна           |
| Нарушения со стороны нервной системы                                                           |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              |
| головокружение                                                                                 | часто                                | часто                                                                | часто                                             | часто                                                                                        |                              |
| сонливость                                                                                     | нечасто                              |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              |
| головная боль                                                                                  | нечасто                              |                                                                      | нечасто                                           |                                                                                              |                              |
| нарушение сна (бессонница)                                                                     | нечасто                              |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              |
| парестезия                                                                                     |                                      |                                                                      | редко                                             |                                                                                              |                              |
| мигрень                                                                                        |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              | частота неизвестна           |
| дисгевзия                                                                                      |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              | частота неизвестна           |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта                                                  |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              |
| вертиго                                                                                        | часто                                | часто                                                                |                                                   |                                                                                              |                              |
| звон в ушах                                                                                    |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              | частота неизвестна           |
| Нарушения со стороны сердца                                                                    |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              |
| ощущение сердцебиения                                                                          | нечасто                              |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              |
| стенокардия                                                                                    | нечасто                              |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              |
| обморок                                                                                        |                                      |                                                                      | редко                                             |                                                                                              |                              |
| фибрилляция предсердий                                                                         |                                      |                                                                      | редко                                             |                                                                                              |                              |
| инсульт                                                                                        |                                      |                                                                      | редко                                             |                                                                                              |                              |
| Нарушения со стороны сосудов                                                                   |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              |

23785-2021



| Нежелательные реакции                                                                               | Частота нежелательных реакций        |                                                                      |                                                   |                                                                                              |  | Другое<br>Постмаркетинговые наблюдения |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------|
|                                                                                                     | Пациенты с артериальной гипертензией | Пациенты с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка | Пациенты с хронической сердечной недостаточностью | Пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа и почечной недостаточностью |  |                                        |
| ортостатическая артериальная гипотензия (в т.ч. дозозависимый ортостатический эффект) <sup>  </sup> | нечасто                              |                                                                      | часто                                             | часто                                                                                        |  |                                        |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>               |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |  |                                        |
| диспноэ                                                                                             |                                      |                                                                      | нечасто                                           |                                                                                              |  |                                        |
| кашель                                                                                              |                                      |                                                                      | нечасто                                           |                                                                                              |  | частота неизвестна                     |
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i>                                                                 |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |  |                                        |
| боль в животе                                                                                       | нечасто                              |                                                                      |                                                   |                                                                                              |  |                                        |
| запор                                                                                               | нечасто                              |                                                                      |                                                   |                                                                                              |  |                                        |
| диарея                                                                                              |                                      |                                                                      | нечасто                                           |                                                                                              |  | частота неизвестна                     |
| тошнота                                                                                             |                                      |                                                                      | нечасто                                           |                                                                                              |  |                                        |
| рвота                                                                                               |                                      |                                                                      | нечасто                                           |                                                                                              |  |                                        |
| <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>                                           |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |  |                                        |
| панкреатит                                                                                          |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |  | частота неизвестна                     |
| гепатит                                                                                             |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |  | редко                                  |
| нарушения функции печени                                                                            |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |  | частота неизвестна                     |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани</i>                                                  |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |  |                                        |
| крапивница                                                                                          |                                      |                                                                      | нечасто                                           |                                                                                              |  | частота неизвестна                     |
| зуд                                                                                                 |                                      |                                                                      | нечасто                                           |                                                                                              |  | частота неизвестна                     |
| сыпь                                                                                                | нечасто                              |                                                                      | нечасто                                           |                                                                                              |  | частота неизвестна                     |
| светочувствительность                                                                               |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |  | частота неизвестна                     |
| <i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>                              |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |  |                                        |
| миалгия                                                                                             |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |  | частота неизвестна                     |
| артралгия                                                                                           |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |  | частота неизвестна                     |
| рабдомиолиз                                                                                         |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |  | частота неизвестна                     |
| <i>Нарушение со стороны почек и мочевыделительной системы</i>                                       |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |  |                                        |
| нарушение функции почек                                                                             |                                      |                                                                      | часто                                             |                                                                                              |  |                                        |

23785-2021

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

| Нежелательные реакции                                                   | Частота нежелательных реакций        |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              | Другое             |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------|
|                                                                         | Пациенты с артериальной гипертензией | Пациенты с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка | Пациенты с хронической сердечной недостаточностью | Пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа и почечной недостаточностью | Постмаркетинговые наблюдения |                    |
| почечная недостаточность                                                |                                      |                                                                      | часто                                             |                                                                                              |                              |                    |
| <i>Нарушение со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>     |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              |                    |
| эректильная дисфункция/импотенция                                       |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              | частота неизвестна |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>                       |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              |                    |
| астения                                                                 | нечасто                              | часто                                                                | нечасто                                           | часто                                                                                        |                              |                    |
| слабость                                                                | нечасто                              | часто                                                                | нечасто                                           | часто                                                                                        |                              |                    |
| отеки                                                                   | нечасто                              |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              |                    |
| недомогание                                                             |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              | частота неизвестна |
| <i>Лабораторные и инструментальные данные</i>                           |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              |                    |
| гиперкалиемия                                                           | часто                                |                                                                      | нечасто <sup>†</sup>                              | часто <sup>‡</sup>                                                                           |                              |                    |
| повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) <sup>§</sup>              | редко                                |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              |                    |
| повышение уровня мочевины в крови, креатинина и калия в сыворотке крови |                                      |                                                                      | часто                                             |                                                                                              |                              |                    |
| гипонатриемия                                                           |                                      |                                                                      |                                                   |                                                                                              |                              | частота неизвестна |
| гипогликемия                                                            |                                      |                                                                      |                                                   | часто                                                                                        |                              |                    |

\*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.

\*\*Включая пурпуру Шенлейна-Геноха.

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

†Часто наблюдается у пациентов, которые принимали 150 мг лозартана вместо 50 мг.

‡В клиническом исследовании, проведенном с пациентами с сахарным диабетом 2-го типа с нефропатией, получавшими лозартан, гиперкалиемия >5,5 ммоль/л наблюдалась у 9,9% пациентов и у 3,4% пациентов, получавших плацебо.

§Как правило, обратимы при прекращении терапии.

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

2378Б-2021



*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 сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ», <http://www.rceth.by>).

### **4.9 Передозировка**

#### *Симптомы интоксикации*

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 интоксикации*

При возникновении симптоматической артериальной гипотензии следует проводить поддерживающую терапию. Лечебные мероприятия зависят от времени, которое прошло с момента приема препарата, типа и тяжести симптомов. Первоочередной задачей является стабилизация работы сердечно-сосудистой системы. В случае передозировки при применении препарата внутрь рекомендуется принять достаточное количество активированного угля. После этого следует установить тщательное наблюдение за показателями жизненно важных функций. При необходимости следует провести коррекцию жизненно важных функций.

Ни лозартан, ни 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 рецепторы ангиотензина II.

**Код АТС:** C09CA01.

Лозартан – синтетический антагонист рецепторов ангиотензина II (тип AT<sub>1</sub>) 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 AT<sub>1</sub>, 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 AT<sub>1</sub>. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* лозартан и его фармакологически активный метаболит – карбоксильная кислота (E-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  $AT_1$ , чем к рецепторам  $AT_2$ . В пересчете на массу активный метаболит в 10-40 раз активнее лозартана.

#### *Исследования по артериальной гипертензии*

В ходе контролируемых клинических исследований с участием пациентов, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией от легкой до умеренной степени тяжести и получавших лозартан один раз в день, отмечалось статистически значимое снижение систолического и диастолического давления. Измерение артериального давления через 24 часа после приема препарата и через 5-6 часов после приема препарата показало снижение артериального давления в течение 24 часов; естественный суточный ритм был сохранен. Снижение артериального давления в конце интервала приема препарата составляло 70-80% от значений, наблюдавшихся через 5-6 часов после приема.

Прекращение лечения лозартаном не вызывало резкого повышения артериального давления у пациентов, страдающих артериальной гипертензией (рикошетной 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, страдающих 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 9 193 пациента в возрасте от 55 до 80 лет, страдающих артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, подтвержденной данными ЭКГ. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие один раз в день 50 мг лозартана, или один раз в день 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 день. Другие гипотензивные препараты, за исключением ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензина II или бета-адреноблокаторов, назначались, если требовалось достичь целевого артериального давления.

Средняя продолжительность последующего медицинского наблюдения составляла 4,8 лет.

Первичной конечной точкой являлась комбинированная точка числа летальных исходов от сердечно-сосудистых причин и снижение совокупной смертности от сердечно-сосудистых причин, инсультов и инфарктов миокарда. Артериальное давление было снижено в значительной степени до схожих показателей в обеих группах. Лечение лозартаном привело к снижению риска достижения конечной точки на 13,0% ( $p=0,021$ ; 95% доверительный интервал 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% доверительный интервал 0,63-0,89). Уровень смертности от инфаркта миокарда и сердечно-сосудистых причин значительно 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 или летального исхода от сердечно-сосудистых причин) и, в особенности, инсульта, чем пациенты негроидной расы, получавшие атенолол. Поэтому результаты, полученные в ходе исследования LIFE касательно лозартана по сравнению 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 (NIDDM – non insulin dependent diabetes mellitus) на фоне лечения лозартаном, антагонистом рецепторов ангиотензина II – являлось контролируемым клиническим исследованием, проводившимся во всем мире с участием 1 513 пациентов, страдающих 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 кроме 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 группа получала 50 мг лозартана один раз в день (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 день 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 удвоения 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 уровней смертности 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, сопоставим с процентом, зарегистрированным в группе, получавшей плацебо.

#### *Исследование HEAAL*

Исследование HEAAL – оценка риска конечной точки у пациентов с сердечной недостаточностью на фоне лечения лозартаном, антагонистом рецепторов ангиотензина II – являлось контролируемым клиническим исследованием, проводившимся во всем мире с участием 3 834 пациентов в возрасте от 18 до 98 лет, страдающих сердечной недостаточностью (класс II-IV по классификации NYHA) и непереносимостью ингибиторов АПФ. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие один раз в день 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 с использованием лозартана 150 мг (828 случаев) по сравнению с 50 мг (889 случаев) привело к 10,1% снижению риска ( $p=0,027$ , 95% доверительный интервал 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 150 мг снижало риск госпитализации в связи с сердечной недостаточностью на 13,5% по сравнению с лозартаном 50 мг ( $p=0,025$ , 95% доверительный интервал 0,76-0,98). Значимых различий по проценту смертности от любой причины между двумя группами не наблюдалось. Нарушение функции почек, артериальная гипотензия и гиперкалиемия чаще наблюдались в группе, получавшей лозартан 150 мг, однако эти побочные реакции не привели к значительно большему проценту пациентов, прервавших лечение в группе, получавшей 150 мг.

#### *Исследование 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 день (начальная доза составляла 12,5 мг один раз в день, 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 день (начальная доза составляла 12,5 мг три раза в день, затем доза была увеличена до 25 мг и впоследствии до 50 мг три раза в день). Первичной конечной точкой этого проспективного исследования являлась смертность от любой причины.

В ходе данного исследования медицинское наблюдение, длившееся почти два года (в среднем 1,5 года), было установлено за 3 125 пациентами, страдающими сердечной недостаточностью (класс II-IV по классификации NYHA), с целью установить, приводит ли применение лозартана к снижению смертности от любой причины, по сравнению с каптоприлом. Конечная точка не подтвердила наличия статистически значимых различий между препаратами лозартан и каптоприл в отношении снижения уровня смертности от любой причины.

В обоих клинических исследованиях, контролируемых препаратом сравнения (не плацебо-контролируемых) с участием пациентов с сердечной недостаточностью, лозартан переносился лучше, чем каптоприл, что подтверждалось значительно более

низким процентом пациентов, прервавших лечение по причине возникновения нежелательных реакций, и более низкой частотой возникновения кашля.

В ходе исследования ELITE II повышенный уровень смертности наблюдался в небольшой подгруппе пациентов (22% всех пациентов с сердечной недостаточностью), изначально получавших 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)) исследовалась комбинация ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II.

В исследованиях 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 изучались 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 выявляли 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. 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 того и другого. Исследование было рано прекращено в связи с повышенным риском нежелательных реакций. Сердечно-сосудистая смерть 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  $\geq 20$  кг и уровнем клубочковой фильтрации  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, было установление антигипертензивного действия лозартана у детей. Пациенты с массой тела от  $\geq 20$  кг до  $< 50$  кг получали 2,5, 25 или 50 мг лозартана в день, а пациенты с массой тела  $\geq 50$  кг получали 5, 50 или 100 мг лозартана в день. Через три недели было обнаружено, что однократное ежедневное применение лозартана вызывало дозозависимое снижение АД.

В целом, ответ на лечение носил дозозависимый характер. Зависимость ответа на лечение от дозы особенно очевидно при сравнении группы, получавшей самую низкую дозу, и группы, получавшей среднюю дозу (период I: -6,2 мм рт.ст. vs. -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. vs. -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 vs. 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, проводимого с целью снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Влияние лозартана на протеинурию оценивалось в ходе плацебо-контролируемого и активно (амлодипин) контролируемого клинического исследования, длившегося 12 недель и включавшего детей с артериальной гипертензией (N=60) и нормальным артериальным давлением (N=246) в сочетании с протеинурией. У всех пациентов имела протеинурия и скорость клубочковой фильтрации  $>30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Протеинурия определялась как состояние, при котором соотношение белок/креатинин составило 0,3. Пациенты с артериальной гипертензией (в возрасте от 6 до 18 лет) были 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 дозировке от 0,7 мг/кг до 1,4 мг/кг (до максимальной дозы 100 мг в день). Амлодипин применялся в дозировке 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 значительнее 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.

Результаты 12-недельного основного исследования подтвердились 3-хлетним периодом расширенного применения с участием 268 детей с протеинурией, повторно рандомизированных в группу лозартана (N=134 пациента) или группу эналаприла (N=134 пациента). В свою очередь 109 пациентов находились под наблюдением в течение 3-х лет (предварительно заданной конечной точкой являлось участие  $\geq 100$  пациентов с 3-хлетним периодом наблюдения). На усмотрение исследователей диапазоны доз лозартана и эналаприла находились в пределах 0,30-4,42 мг/кг/сутки и 0,02-1,13 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.

Согласно полученным результатам исследования лозартан хорошо переносился и приводил к стойкому снижению протеинурии без заметного изменения скорости клубочковой фильтрации (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 СКФ (9,4 (95% ДИ 0,4; 18,4) против -0,4 (95% ДИ -13,1; 5,0) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). 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 СКФ (18,9 (95% ДИ 5,2; 32,5) против -13,4 (95% ДИ -27,3; 0,6) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)).

В открытое рандомизированное исследование оценки безопасности и эффективности оптимальной дозы лозартана включен 101 пациент с артериальной гипертензией в возрасте от 6 месяцев до 6 лет. Пациенты были рандомизированы в три группы лечения лозартаном: низкой дозой 0,1 мг/кг/день (N=33), средней дозой 0,3 мг/кг/день (N=34) и высокой дозой 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 детьми с гипертензией в возрасте от 6 месяцев и до 6 лет. Общий профиль безопасности сопоставим между группами.

## 5.2 Фармакокинетические свойства

### *Всасывание*

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 связывание с белками плазмы крови*

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

### *Метаболизм*

Около 14% перорально или внутривенно введенной дозы лозартана преобразуется в активный метаболит. После перорального или внутривенного введения лозартана калия, меченного радиоактивным углеродом (<sup>14</sup>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.

### *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 приблизительно 74 мл/мин и 26 мл/мин соответственно. При приеме лозартана внутрь около 4% дозы выводится в неизмененном 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 препарата в дозе 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, меченого углеродом  $^{14}\text{C}$ , 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 женщин с артериальной гипертензией концентрации лозартана в плазме крови были в 2 раза выше, чем у мужчин 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 добровольцев мужского пола (см. разделы 4.2 и 4.4).

Концентрация 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, страдающих артериальной гипертензией, в возрасте от >1 месяца до <16 лет после применения препарата один раз в день 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 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 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

Крахмал прежелатинизированный, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, кальция стеарат (E572), целлюлоза микрокристаллическая (E460), опадрай II белый (85F).

*Покрывание пленочной оболочкой:* Опадрай II белый (85F).

*Состав Опадрай II белого (85F):* поливиниловый спирт, частично гидролизированный, макрогол/полиэтиленгликоль, тальк, титана диоксид.

### 6.2 Несовместимость

Не применимо.

### 6.3 Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

### 6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном и невидимом для детей месте.

### 6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Одну, две или три контурные упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

### 6.7 Условия отпуска

По рецепту.

## 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,  
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,  
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,  
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



## 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

## 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 08 ноября 2010 г.

## 10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА