

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

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

Лозартан-АМ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лозартан калия.

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг лозартана калия.

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

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

Лозартан-АМ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг лозартана калия.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской для деления с одной стороны. Таблетку можно разделить на две равные дозы.

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

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

Лозартан-АМ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Лечение эссенциальной гипертензии у взрослых и у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет.
- Лечение заболеваний почек у взрослых пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей протеинурией $\geq 0,5$ г/сутки в качестве антигипертензивного средства в составе комплексной терапии (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).
- Лечение хронической сердечной недостаточности у взрослых пациентов, когда лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) невозможно вследствие их

непереносимости, особенно при возникновении кашля или при наличии противопоказаний. Если состояние пациента с сердечной недостаточностью стабилизировалось на фоне лечения ингибиторами АПФ, его не следует переводить на лечение лозартаном. У пациентов фракция выброса левого желудочка должна составлять $\leq 40\%$, их состояние должно быть клинически стабильным на фоне назначенной схемы лечения хронической сердечной недостаточности.

- Снижение риска развития инсульта у взрослых пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, подтвержденной данными электрокардиограммы (см. раздел 5.1 «Исследование LIFE», «Раса»).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

Стандартная начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг один раз в сутки. Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 3-6 недель после начала терапии. У некоторых пациентов для достижения лучшего эффекта доза может быть увеличена до 100 мг один раз в сутки (утром). Лозартан может применяться с другими антигипертензивными препаратами, особенно с диуретиками (например, гидрохлортиазидом) (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Артериальная гипертензия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей протеинурией $\geq 0,5$ г/сутки

Стандартная 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 терапии. Лозартан может применяться 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, производными сульфонилмочевины, глитазонами и ингибиторами глюкозидазы).

Сердечная недостаточность

Начальная доза лозартана для лечения пациентов с сердечной недостаточностью обычно составляет 12,5 мг один раз в сутки. Как правило, доза титруется с недельными интервалами (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 данными электрокардиограммы

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК)

Для пациентов со сниженным ОЦК (например, вследствие применения высоких доз диуретиков), следует рассмотреть возможность терапии с начальной дозы 25 мг один раз в сутки (см. раздел 4.4).

Пациенты с почечной недостаточностью и пациенты, находящиеся на гемодиализе

Для пациентов с нарушением функции почек и пациентов, находящихся на гемодиализе, коррекция начальной дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции печени в анамнезе следует назначать более низкие дозы препарата. Отсутствует опыт применения у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому лозартан противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. разделы 4.3 и 4.4).

Дети

От 6 месяцев до 6 лет

Безопасность и эффективность лозартана у детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет на данный момент не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделе 5.1 и 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

От 6 до 18 лет

Для пациентов, которые могут глотать таблетки, и чья масса тела составляет от 20 кг до 50 кг, рекомендуемая доза составляет 25 мг один раз в сутки. В исключительных случаях эта доза может быть максимально увеличена до 50 мг один раз в сутки. Дозу следует корректировать 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 максимально увеличена до 100 мг один раз в сутки. Применение доз, превышающих 1,4 мг/кг (или свыше 100 мг) в сутки, не изучалось у педиатрических пациентов.

Другие указания по применению у детей

Не рекомендуется применение лозартана у детей в возрасте до 6 лет, так как для этой возрастной группы пациентов имеются ограниченные данные.

Не рекомендуется применение лозартана у детей со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м², так как данные отсутствуют (см. раздел 4.4).

Не рекомендуется применение лозартана у детей с нарушением функции печени (см. раздел 4.4).

Способ применения

Для приема внутрь, независимо от приема пищи.

Таблетку дозировкой 25 мг с помощью риски можно разделить на две равные дозы.

Таблетку или половину таблетки (в случае деления таблетки дозировкой 25 мг) следует проглатывать, запивая стаканом воды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- 2-й и 3-й триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Период грудного вскармливания.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Одновременное применение с алискиреном или с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или с 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, горла и/или языка) должны находиться под тщательным наблюдением (см. раздел 4.8).

Ангионевротический отек кишечника

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

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы и при увеличении дозы, может возникать у пациентов со сниженным ОЦК и/или содержанием натрия вследствие интенсивной терапии диуретиками, диеты с ограничением потребления соли, диареи или рвоты. Данные состояния должны быть скорректированы до начала применения лозартана или должна быть снижена начальная доза препарата (см. раздел 4.2). Также это относится и к применению препарата у детей в возрасте от 6 до 18 лет.

Нарушения электролитного баланса

Следует учитывать, что нарушения электролитного баланса часто встречаются у пациентов с нарушением функции почек в сочетании с сахарным диабетом или без него. Согласно данным клинического исследования, в котором принимали участие пациенты с сахарным диабетом 2 типа и нефропатией, частота развития гиперкалиемии в группе, получавшей лозартан, была выше 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.

Не рекомендуется принимать лозартан одновременно с калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими добавками, калийсодержащими заменителями соли (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. Нет опыта применения лозартана у пациентов с тяжелым нарушением функции печени, поэтому лозартан противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. разделы 4.2, 4.3 и 5.2).

Не рекомендуется применение лозартана у детей с нарушением функции печени (см. раздел 4.2).

Нарушение функции почек

Вследствие ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при приеме лозартана были отмечены нарушения функции почек, включая почечную недостаточность (в частности, у пациентов, у которых функция почек зависит от активности РААС, например, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или пациентов с существующим нарушением функции почек). Как и при применении других лекарственных препаратов, оказывающих воздействие на РААС, сообщалось о повышении концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, данные изменения функции почек могут быть обратимыми после прекращения терапии. Лозартан следует применять с

осторожностью у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

Применение у пациентов детского возраста с нарушением функции почек

Не рекомендуется применение лозартана у детей со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м², так как данные об опыте применения в этой группе пациентов отсутствуют (см. раздел 4.2).

Во время лечения лозартаном следует регулярно контролировать функцию почек, так как возможно ее ухудшение. Особенно это относится к тем случаям, когда лозартан применяется на фоне других состояний (повышенная температура, обезвоживание), которые могут приводить к нарушению функции почек.

Было показано, что применение лозартана в сочетании с ингибиторами АПФ приводит к нарушению функции почек. Поэтому одновременное применение этих препаратов не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Трансплантация почки

Отсутствует опыт применения у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не отвечают на терапию антигипертензивными препаратами, которые действуют путем ингибирования РААС, поэтому применение лозартана не рекомендуется у данной группы пациентов.

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания

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

Сердечная недостаточность

Как и при применении других препаратов, которые влияют на ренин-ангиотензиновую систему, у пациентов с сердечной недостаточностью с нарушением функции почек или без него существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии и нарушения функции почек (часто острого).

Отсутствует достаточный терапевтический опыт применения лозартана у пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующим тяжелым нарушением функции почек, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (класс IV по классификации NYHA), а также у пациентов с сердечной недостаточностью и симптоматическими угрожающими жизни аритмиями сердца. Поэтому лозартан следует применять с осторожностью у указанных групп пациентов. Следует с осторожностью применять лозартан в комбинации с бета-адреноблокаторами (см. раздел 5.1).

Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

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

Беременность

Терапию лозартаном противопоказано начинать во время беременности. Если пациенткам, планирующим беременность, продолжение терапии лозартаном считается необходимым, следует заменить лозартан на альтернативные антигипертензивные препараты, для которых установлен благоприятный профиль безопасности при применении во время беременности. При подтверждении беременности лечение лозартаном следует немедленно прекратить и,

при необходимости, перейти на альтернативное лечение (см. разделы 4.3 и 4.6).

Другие предупреждения и меры предосторожности

Как и ингибиторы АПФ, лозартан и другие антагонисты ангиотензина менее эффективны в отношении снижения артериального давления у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас, возможно, это обусловлено тем, что среди пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией преобладают лица с пониженным содержанием ренина.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Имеются данные о том, что одновременное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск развития гипотензии, гиперкалиемии, нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС посредством одновременного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если двойная блокада РААС считается абсолютно необходимой, такая терапия должна проводиться только под наблюдением специалиста и с обязательным частым тщательным мониторингом функции почек, уровней электролитов и артериального давления.

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

Вспомогательные вещества

Лозартан-АМ содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Лозартан метаболизируется преимущественно при участии системы цитохрома P450 (CYP) 2C9 до активного метаболита карбоновой кислоты. В клиническом исследовании было установлено, что флуконазол (ингибитор CYP2C9) снижает концентрацию 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 различий в экспозиции при одновременном применении лозартана и флувастатина (слабый ингибитор CYP2C9).

Как и в случае применения других лекарственных препаратов, блокирующих ангиотензин II или его эффекты, сопутствующее применение препаратов, способных задерживать калий в организме (например, калийсберегающие диуретики: амилорид, триамтерен, спиронолактон), или препаратов, которые могут увеличить концентрацию калия в сыворотке крови (например, гепарин, препараты, содержащие триметоприм), а также калийсодержащих добавок или калийсодержащих заменителей соли, может привести к увеличению содержания калия в сыворотке крови. Одновременное применение таких препаратов и лозартана не рекомендуется.

Об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови, а также о его

токсичности, сообщалось при одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ. Также имеются очень редкие сообщения об аналогичных случаях при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II. Лозартан следует с осторожностью применять в сочетании с препаратами лития. Если применение такой комбинации является необходимым, рекомендовано контролировать концентрацию лития в сыворотке крови на протяжении всего периода лечения этими препаратами.

При совместном применении антагонистов ангиотензина II и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (например, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах и неселективные НПВП) может наблюдаться ослабление антигипертензивного действия. 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. Такая комбинация препаратов должна назначаться с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. Пациентам следует проводить соответствующую гидратацию, а также следует учесть необходимость контроля функции почек после начала сопутствующей терапии и периодически при последующем лечении.

Двойная блокада РААС вследствие одновременного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена ассоциируется с повышенной частотой возникновения гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) (см. раздел 4.3).

Грейпфрутовый сок содержит компоненты, которые ингибируют ферменты CYP450 и могут снижать концентрацию активного метаболита лозартана, что может снизить терапевтический эффект. Во время приема препарата Лозартан-АМ следует избегать употребления грейпфрутового сока.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

При назначении лекарственного препарата Лозартан-АМ пациенткам с сохраненным детородным потенциалом, пациенток необходимо в обязательном порядке уведомлять о вероятности развития токсических эффектов в отношении плода и о необходимости незамедлительного обращения к врачу, если беременность наступила в период применения препарата.

Не рекомендуется применять лозартан в течение 1-го триместра беременности (см. раздел 4.4).

В течение 2-го и 3-го триместра беременности применение лозартана противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные относительно тератогенного риска вследствие применения ингибиторов АПФ в течение 1-го триместра беременности не являются окончательными, однако незначительное повышение риска негативного влияния на плод нельзя исключить. Поскольку контролируемые эпидемиологические исследования относительно риска применения антагонистов рецепторов ангиотензина II отсутствуют, подобные риски могут

существовать и для этого класса препаратов. В тех случаях, когда лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II не является необходимым, пациенты, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативное антигипертензивное лечение препаратами с установленным благоприятным профилем безопасности для применения во время беременности. При подтверждении беременности лечение лозартаном следует немедленно прекратить и, при необходимости, перейти на альтернативное лечение.

Известно, что терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II в течение 2-го и 3-го триместров беременности оказывает фетотоксический эффект (нарушение функции почек, олигогидрамнион, задержка оссификации костей черепа) и неонатальный токсический эффект (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3). Если терапия лозартаном проводилась со 2-го триместра беременности, рекомендовано ультразвуковое исследование функции почек и костей черепа новорожденного.

За новорожденными, чьи матери принимали лозартан во время беременности, следует установить тщательное медицинское наблюдение с целью своевременного выявления артериальной гипотензии (также см. разделы 4.3 и 4.4).

Лактация

Неизвестно, выделяется ли лозартан с грудным молоком у человека. Однако лозартан выделяется с молоком лактирующих крыс. Из-за потенциального неблагоприятного воздействия на грудного ребенка лозартан противопоказан во время кормления грудью. Пациентку следует перевести на альтернативные препараты, имеющие подтвержденные данные о безопасности применения в период грудного вскармливания, особенно при грудном вскармливании новорожденного или недоношенного ребенка.

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

Не проводилось исследований для оценки влияния лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, при управлении транспортным средством или работе с механизмами необходимо принимать во внимание, что при приеме антигипертензивных препаратов возможно внезапное возникновение головокружения или сонливости, особенно в начале лечения и при увеличении дозы.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность применения лозартана изучалась в рамках следующих клинических исследований:

- контролируемое клиническое исследование с участием более 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 более 9000 пациентов в возрасте от 55 до 80 лет с артериальной гипертензией в сочетании с гипертрофией левого желудочка (см. раздел 5.1 «Исследование LIFE»);
- контролируемое клиническое исследование с участием более 7700 взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (см. раздел 5.1 «Исследование ELITE I», «Исследование ELITE II», «Исследование HEAAL»);
- контролируемое клиническое исследование с участием более 1500 пациентов в возрасте от 31 года и старше с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с протеинурией (см. раздел

5.1 «Исследование RENAAL»).

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

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 1 представлены нежелательные реакции в соответствии с системно-органной классификацией, частота встречаемости нежелательных реакций приведена в следующей градации: часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Частота встречаемости нежелательных реакций, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях и при пострегистрационном применении

Нежелательные реакции	Частота нежелательных реакций в зависимости от показания к применению				Другое
	Артериальная гипертензия	Артериальная гипертензия с гипертрофией левого желудочка	Хроническая сердечная недостаточность	Артериальная гипертензия с сахарным диабетом 2 типа и почечной недостаточностью	Пострегистрационное применение
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы					
Анемия			Часто		Частота неизвестна
Тромбоцитопения					Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы					
Реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, ангионевротический отек ¹ и васкулит ²					Редко
Психические нарушения					
Депрессия					Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы					
Головокружение	Часто	Часто	Часто	Часто	
Сонливость	Нечасто				
Головная боль	Нечасто		Нечасто		
Нарушения сна	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					
Ортостатическая гипотензия (в т.ч. дозозависимые ортостатические эффекты) ³	Нечасто		Часто	Часто	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					
Диспноэ			Нечасто		
Кашель			Нечасто		Частота неизвестна
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта					
Абдоминальная боль	Нечасто				
Запор	Нечасто				
Диарея			Нечасто		Частота неизвестна
Тошнота			Нечасто		
Рвота			Нечасто		
Ангионевротический отек кишечника					Редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей					
Панкреатит					Частота неизвестна
Гепатит					Редко
Нарушения функции печени					Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					
Крапивница			Нечасто		Частота неизвестна
Зуд			Нечасто		Частота неизвестна
Сыпь	Нечасто		Нечасто		Частота

Фоточувствительность					Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани					
Миалгия					Частота неизвестна
Артралгия					Частота неизвестна
Рабдомиолиз					Частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					
Нарушения функции почек			Часто		
Почечная недостаточность			Часто		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез					
Эректильная дисфункция / импотенция					Частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения					
Астения	Нечасто	Часто	Нечасто	Часто	
Утомляемость	Нечасто	Часто	Нечасто	Часто	
Отеки	Нечасто				
Недомогание					Частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные					
Гиперкалиемия	Часто		Нечасто ⁴	Часто ⁵	
Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) ⁶	Редко				
Повышение уровня мочевины в крови, креатинина и калия в сыворотке крови			Часто		
Гипонатриемия					Частота неизвестна
Гипокликемия				Часто	

¹ 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.

² Включая пурпuru Шенлейна-Геноха.

³ Особенно у пациентов с внутрисосудистой дегидратацией, например, пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью или при лечении диуретиками в высоких дозах.

⁴ Часто наблюдается у пациентов, которые принимали 150 мг лозартана вместо 50 мг.

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

⁶ Как правило, обратимы при прекращении терапии.

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: сообщалось об изменениях функции почек, включая почечную недостаточность, развившихся как следствие ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, у пациентов из группы риска; такие изменения функции почек могут быть обратимыми при прекращении терапии лозартаном (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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Тел./факс: +375 17 242 00 29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Сайт: 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 препарата, типа и тяжести симптомов. Первоочередной задачей является стабилизация работы сердечно-сосудистой системы. В случае передозировки при приеме 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 выводятся из организма при помощи гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Код АТХ: C09CA01

Механизм действия

Лозартан является синтетическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (тип AT₁), предназначенным для приема внутрь. Ангиотензин II – мощный вазоконстриктор – является основным активным гормоном ренин-ангиотензиновой системы и важнейшим фактором, определяющим патофизиологию артериальной гипертензии. Ангиотензин II связывается с рецепторами AT₁, находящимися во многих тканях (например, в гладких мышцах сосудов, надпочечниках, почках и сердце), и выполняет ряд важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию клеток гладкой мускулатуры.

Лозартан избирательно блокирует рецепторы AT₁. Лозартан и его фармакологически активный метаболит карбоновой кислоты (Е-3174) в условиях *in vitro* и *in vivo* блокируют все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, независимо от источника или пути его синтеза.

Лозартан не оказывает агонистического действия и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, играющие важную роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лозартан не ингибирует АПФ (киназазу II), фермент, разрушающий 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 более высоким сродством к рецепторам AT₁, чем к рецепторам AT₂. Активный метаболит в 10-40 раз активнее лозартана (в пересчете на массу).

Исследования артериальной гипертензии

В ходе контролируемых клинических исследований с участием пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией от легкой до умеренной степени тяжести и получавших лозартан один раз в сутки, отмечалось статистически значимое снижение систолического и диастолического артериального давления. Измерение артериального давления через 24 часа после приема лозартана и через 5-6 часов после приема 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 приема лозартана не вызывало резкого повышения артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией (рикошетной гипертензии). Несмотря на выраженное снижение артериального давления, лозартан не оказывал 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 Endpoint 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, получавшие один раз в сутки 50 мг лозартана или один раз в сутки 50 мг атенолола. Если не удавалось достигнуть целевого артериального давления (<140/90 мм рт. ст.), сначала схему лечения дополняли приемом гидрохлортиазида (12,5 мг), и, при необходимости, увеличивали дозу лозартана или атенолола до 100 мг один раз в сутки. Другие антигипертензивные препараты, за исключением ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензина II или бета-адреноблокаторов, назначались, если требовалось достичь целевого артериального давления.

Средняя продолжительность последующего медицинского наблюдения составила 4,8 года.

Первичная конечная точка была комбинированной и включала сердечно-сосудистые заболевания и смертность по причине сердечно-сосудистых заболеваний, которые оценивались как снижение частоты 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 % ($p=0,021$, 95 % доверительный интервал (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). Уровень смертности 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. сердечно-сосудистого события (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 (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) – снижение риска конечной точки у пациентов с инсулин-независимым 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 1513 пациентов с сахарным диабетом 2 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 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 лозартана до 100 мг; 72 % пациентов принимали 100 мг один раз в сутки большую часть времени. Другие антигипертензивные препараты (диуретики, блокаторы кальциевых каналов, альфа- и бета-адреноблокаторы, а также антигипертензивные препараты 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 риска на 16,1 % ($p=0,022$) в отношении количества пациентов, достигших первичной комбинированной конечной точки. Полученные результаты также продемонстрировали значительное снижение риска в отношении следующих отдельных и комбинированных компонентов первичной конечной точки: снижение риска удвоения концентрации креатинина в сыворотке на 25,3 % ($p=0,006$); снижение риска развития терминальной стадии почечной недостаточности на 28,6 % ($p=0,002$); снижение риска развития терминальной стадии почечной недостаточности или смерти на 19,9 % ($p=0,009$); снижение риска удвоения концентрации креатинина в сыворотке или развития терминальной стадии почечной недостаточности на 21,0 % ($p=0,01$).

Статистически значимых различий в уровне смертности от любой причины между двумя группами не наблюдалось. В ходе данного исследования лозартан, как правило, переносился хорошо, о чем свидетельствует аналогичная частота случаев прекращения терапии по причине нежелательных реакций по сравнению с группой, принимавшей плацебо.

Исследование HEAAL

Исследование HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) – 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 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, получавшие лозартан в дозе 50 мг или 150 мг один раз в сутки, 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 снижению риска на 10,1 % ($p=0,027$, 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 в дозе 50 мг ($p=0,025$, 95 % ДИ 0,76-0,98). Значимых различий по частоте смертности от любой причины между двумя группами не наблюдалось. Нарушение функции почек, артериальная гипотензия и гиперкалиемия чаще наблюдались в группе, получавшей 150 мг, чем в группе 50 мг, однако эти нежелательные реакции не привели к значительно большему числу 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 792 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. изменения функции почек при длительном применении, не наблюдалось. В ходе исследования было обнаружено, что при лечении лозартаном, по сравнению с лечением каптоприлом, отмечалось снижение смертности, однако исследование ELITE II, описанное ниже, не подтвердило этого различия.

В рамках исследования ELITE II лозартан в дозировке 50 мг, принимаемый 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 сутки), сравнивался с каптоприлом 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 смертность от любой причины.

В ходе данного исследования медицинское наблюдение, длившееся почти два года (медиана: 1,5 года), было установлено за 3152 пациентами с сердечной недостаточностью (класс II-IV по классификации NYHA) с целью определения обладает ли лозартан превосходством над каптоприлом в отношении снижения смертности от любой причины. Первичная конечная точка не подтвердила наличия статистически значимых различий между лозартаном и каптоприлом 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 низкой частотой отмены терапии 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

В двух крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – продолжающееся до получения окончательного результата исследование терапии только телмисартаном и телмисартаном совместно с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes – нефропатия при диабете)) исследовалась комбинация ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II.

В исследование ONTARGET были включены пациенты с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями, или сахарным диабетом 2 типа, сопровождающимся признаками поражения органов-мишеней. В исследовании VA NEPHRON-D были включены пациенты с сахарным диабетом 2 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. На основании подобия фармакодинамики эти результаты также применимы в отношении других ингибиторов АПФ и антагонистов 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 – исследование алискирена при диабете 2 типа с сердечно-сосудистых и заболеваний почек) изучалось преимущественно добавление алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или антагонистом рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с хроническими заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием того и другого. Исследование было прекращено досрочно в связи с повышенным риском нежелательных исходов. Инсульт и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний встречались чаще в группе пациентов, получавших алискирен, чем в группе плацебо. Серьезные нежелательные реакции, такие как гиперкалиемия, артериальная гипотензия и почечная недостаточность, также чаще встречались в группе, получавшей алискирен, в сравнении с группой плацебо.

Дети

Артериальная гипертензия у детей

В клиническом исследовании, в котором участвовали 177 детей с артериальной гипертензией в возрасте от 6 до 16 лет, с массой тела >20 кг и скоростью клубочковой фильтрации >30 мл/мин/1,73 м², было установлено антигипертензивное действие лозартана. Пациенты с массой тела от 20 кг до 50 кг получали 2,5 мг, 25 мг или 50 мг лозартана в сутки, пациенты с массой тела более 50 кг получали 5 мг, 50 мг 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 мг и 5 мг, соответствующие средней суточной дозе 0,07 мг/кг, по-видимому, 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. Разница в повышении артериального давления по сравнению с плацебо была наибольшей 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, 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. Протеинурия определялась как состояние, при котором соотношение белка/креатинина составляло $\geq 0,3$. 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 дозе от 0,7 мг/кг до 1,4 мг/кг (до максимальной дозы 100 мг в сутки). Амлодипин применялся в дозе от 0,05 мг/кг до 0,2 мг/кг

(до максимальной дозы 5 мг в сутки).

В целом, после 12 недель лечения у пациентов, получавших лозартан, наблюдалось статистически значимое снижение протеинурии по сравнению с исходным уровнем на 36 % против 1 % повышения в группах, получавших плацебо/амлодипин ($p \leq 0,001$). 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 систолического и диастолического артериального давления было выше 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.

Долгосрочные эффекты лозартана у детей с протеинурией изучались в течение 3 лет в фазе безопасного дополнительного лечения без контроля плацебо в том же исследовании, в котором участвовали все пациенты, заканчивающие 12-недельное базовое исследование.

В общей сложности 268 пациентов вошли в фазу дополнительного лечения и были повторно рандомизированы в группу лозартана ($n=134$) или группу эналаприла ($n=134$), а 109 пациентов находились под наблюдением ≥ 3 лет (предварительно заданной конечной точкой являлось участие ≥ 100 пациентов с 3-летним периодом наблюдения). Диапазоны доз лозартана и эналаприла, по усмотрению исследователя, составляли от 0,30 до 4,42 мг/кг/сутки и от 0,02 до 1,13 мг/кг/сутки соответственно. Максимальные суточные дозы 50 мг для массы тела < 50 кг и 100 мг > 50 кг не были превышены для большинства пациентов во время фазы дополнительного лечения в исследовании.

Таким образом, результаты безопасности дополнительного лечения показали, что лозартан хорошо переносился и приводил к устойчивому снижению протеинурии без заметного изменения скорости клубочковой фильтрации в течение 3 лет. У нормотензивных пациентов ($n=205$) эналаприл оказывал численно большее влияние на протеинурию по сравнению с лозартаном (-33,0 % (95 % ДИ -47,2; -15,0) против -16,6 % (95 % ДИ -34,9; 6,8)) и на СКФ (9,4 (95 % ДИ 0,4; 18,4) против -4,0 (95 % ДИ -13,1; 5,0) мл/мин/1,73 м²). У пациентов с артериальной гипертензией ($n=49$) лозартан оказывал численно большее влияние на протеинурию (-44,5 % (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 м²)).

Для изучения безопасности и эффективности лозартана у детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет с артериальной гипертензией было проведено открытое клиническое исследование с диапазоном доз. В общей сложности 101 пациент был рандомизирован в группы приема одной из трех разных начальных доз лозартана: низкая доза 0,1 мг/кг/сутки ($n=33$), средняя доза 0,3 мг/кг/сутки ($n=34$) или высокая доза 0,7 мг/кг/сутки ($n=34$). 27 пациентов были в возрасте от 6 месяцев до 23 месяцев. Лозартан титровали до следующего уровня дозы через 3, 6 и 9 недель исследования у пациентов, которые не достигли целевого значения артериального давления и еще не принимали максимальную дозу (1,4 мг/кг/сутки, не превышающую 100 мг/сутки).

Из 99 пациентов, которые получали лозартан, 90 пациентов (90,9 %) продолжили дополнительное исследование 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 лечения (изменение САД от исходного уровня до 3-й недели

составило -7,3, -7,6 и -6,7 мм рт.ст. для групп с низкой, средней и высокой дозой соответственно, снижение ДАД от исходного уровня до 3-й недели составило -8,0, -8,2 и -6,7 мм рт.ст. для групп с низкой, средней и высокой дозой). Статистически значимого дозозависимого эффекта для САД и ДАД выявлено не было.

Лозартан в дозах до 1,4 мг/кг обычно хорошо переносился у детей с артериальной гипертензией в возрасте от 6 месяцев до 6 лет после 12 недель лечения. Общий профиль безопасности оказался сопоставим между группами лечения.

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 в форме таблеток составляет приблизительно 33 %. Средние максимальные концентрации лозартана и его активного метаболита достигаются 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 и внутривенного введения меченого радиоактивным углеродом (^{14}C) лозартана калия радиоактивность циркулирующей плазмы крови обусловлена в основном лозартаном и его активным метаболитом. Лозартан в минимальной степени преобразуется в активный метаболит приблизительно у 1 % исследованных 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 и 26 мл/мин соответственно. При приеме лозартана внутрь около 4 % дозы выводится почками в неизменном виде с мочой и около 6 % дозы выводится с мочой в виде активного метаболита. Лозартан и его активный метаболит имеют линейную фармакокинетику при приеме лозартана внутрь в дозах до 200 мг.

После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения приблизительно 2 часа и 6-9 часов соответственно. При режиме дозирования лозартана 100 мг один раз в сутки не происходит значимого накопления в плазме крови ни лозартана, ни его активного метаболита.

Выведение лозартана и его метаболитов происходит с желчью и мочой. После перорального/внутривенного введения ^{14}C лозартана около 35 %/43 % радиоактивной метки обнаруживается в моче и 58 %/50 % – в каловых массах.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Значимых различий в концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у молодых и пожилых пациентов с артериальной гипертензией, не наблюдается.

Почечная недостаточность

Концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с клиренсом креатинина выше 10 мл/минуту не отличались от таковых у пациентов с неизменной функцией почек. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) лозартана у пациентов, находящихся на гемодиализе была примерно в 2 раза больше по сравнению с AUC лозартана у пациентов с нормальной функцией почек. Концентрации активного метаболита в плазме крови не изменялись у пациентов с нарушением функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе.

Ни лозартан, ни его активный метаболит не выводятся из организма с помощью гемодиализа.

Печеночная недостаточность

После приема лозартана внутрь у пациентов с циррозом печени алкогольного генеза легкой и средней степени тяжести концентрация лозартана в плазме крови была в 5 раз выше, а концентрация активного метаболита – в 1,7 раза выше по сравнению с показателями молодых добровольцев мужского пола (см. разделы 4.2 и 4.4).

Пол

У женщин с артериальной гипертензией плазменные концентрации лозартана были почти в два раза выше, чем у мужчин с артериальной гипертензией, в то время как плазменные концентрации активного метаболита у мужчин и женщин существенно не отличались.

Дети

Фармакокинетику лозартана исследовали с участием 50 пациентов детского возраста с артериальной гипертензией в возрасте от 1 месяца до 16 лет после применения лозартана один раз в сутки 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 активного 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 N-мочевина в сыворотке, 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 препараты, 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

Целлюлоза микрокристаллическая,
лактозы моногидрат,
крахмал кукурузный прежелатинизированный,
магния стеарат;
оболочка пленочная: гипромеллоза, титана диоксид (E171), полидекстроза, тальк, макрогол 3350.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Дозировка 25 мг. По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По три контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

Дозировки 50 мг и 100 мг. По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По три или шесть контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь
ООО «АмантисМед»
223141, Минская обл., Логойский р-н, г. Логойск, ул. Минская, д. 2И
Тел./факс: +375 1774 25 286
Адрес электронной почты: office@amantismed.by

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:
Республика Беларусь
ООО «АмантисМед»
223141, Минская обл., Логойский р-н, г. Логойск, ул. Минская, д. 2И
Тел./факс: +375 1774 25 286
Адрес электронной почты: office@amantismed.by

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Лозартан-АМ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза.