МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лозартан-Рихтер
(Losartan-Richter)
наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛСР-007394/09

Торговое наименование: Лозартан-Рихтер

Международное непатентованное наименование: лозартан (losartan)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: лозартан калия 50 мг или 100 мг.

Вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, кроскармеллоза натрия, крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая.

Пленочная оболочка: Опадрай II 33G28523 (триацетин, макрогол, лактозы моногидрат, титана диоксид E171, C.I.77891, гипромеллоза).

Описание

Дозировка 50 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, на одной стороне – риска, на другой – гравировка «50».

Дозировка 100 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, на одной стороне – гравировка «100», другая сторона – гладкая.

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист.

Код АТХ: C09CA01

Фармакологические свойства

Механизм действия

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также решающим патофизиологическим звеном при развитии артериальной гипертензии (АГ). Ангиотензин II связывается с AT_1-рецепторами, находящимися во многих тканях (в гладкомышечных тканях сосудов, в надпочечниках, почках и сердце), и выполняет несколько важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Кроме этого, ангиотензин II стимулирует разрастание гладкомышечных клеток. AT_2-рецепторы – второй тип рецепторов, с которыми связывается ангиотензин II, но его роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы неизвестна.

Лозартан – селективный антагонист AT_1-рецепторов ангиотензина II, высокоэффективный при приеме внутрь. Лозартан и его фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е-3174) как *in vitro,* так и *in vivo* блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II независимо от его источника или пути синтеза. В отличие от некоторых пептидных антагонистов ангиотензина II лозартан не обладает свойствами агониста.

Лозартан избирательно связывается с AT_1-рецепторами и не связывается и не блокирует рецепторы других гормонов и ионных каналов, играющих важную роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лозартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ, кининаза II), отвечающий за разрушение брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой AT_1-рецепторов, такие как усиление брадикинин-опосредованных эффектов или развитие отеков (лозартан 1,7%, плацебо 1,9%), не имеют отношения к действию лозартана.

Фармакодинамика

Лозартан подавляет повышение систолического и диастолического артериального давления (АД) при инфузии ангиотензина II. В момент достижения максимальной концентрации лозартана в плазме крови (C_{max}) после приема лозартана в дозе 100 мг вышеуказанный эффект ангиотензина II подавляется приблизительно на 85%, а через 24 ч после однократного или многократного приемов – на 26–39%.

В период приема лозартана устранение отрицательной обратной связи, заключающейся в подавлении ангиотензином II секреции ренина, ведет к увеличению активности ренина плазмы крови (АРП). Увеличение АРП приводит к увеличению концентрации ангиотензина II в плазме

крови. При длительном (6-недельном) лечении пациентов с АГ лозартаном в дозе 100 мг/сут наблюдалось 2–3-кратное увеличение концентрации ангиотензина II в плазме крови в момент достижения C_{max} лозартана. У некоторых пациентов наблюдалось еще большее увеличение концентрации ангиотензина II, особенно при небольшой длительности лечения (2 недели). Несмотря на это, в процессе лечения антигипертензивный эффект и снижение концентрации альдостерона в плазме крови проявлялись через 2 и 6 недель терапии, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. После отмены лозартана АРП и концентрация ангиотензина II снижались в течение 3 суток до значений, наблюдавшихся до начала приема лозартана. Поскольку лозартан является специфическим антагонистом AT_1-рецепторов ангиотензина II, он не ингибирует АПФ (кининазу II) – фермент, который инактивирует брадикинин.

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови, а также антигипертензивный эффект лозартана возрастают с увеличением дозы препарата. Так как лозартан и его активный метаболит являются антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II), они оба вносят вклад в антигипертензивный эффект.

Прием препарата внутрь в условиях высоко- и малосолевой диеты не влиял на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), эффективный почечный плазмоток и фильтрационную фракцию. Лозартан обладал натрийуретическим эффектом, который был более выражен при малосолевой диете и, по-видимому, не был связан с подавлением ранней реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах. Лозартан также вызывал преходящее увеличение выделения мочевой кислоты почками.

У пациентов с АГ, протеинурией (не менее 2 г/24 ч), без сахарного диабета и принимающих лозартан в течение 8 недель в дозе 50 мг с постепенным увеличением до 100 мг, наблюдалось достоверное снижение протеинурии (на 42%), фракционной экскреции альбумина и иммуноглобулинов (IgG). У данных пациентов лозартан стабилизировал СКФ и уменьшал фильтрационную фракцию.

У женщин в постменопаузальном периоде с АГ, принимавших лозартан в дозе 50 мг в течение 4 недель, не было выявлено влияния терапии на почечный и системный уровень простагландинов.

Лозартан не влияет на вегетативные рефлексы и не обладает длительным эффектом в отношении концентрации норадреналина в плазме крови.

У пациентов с АГ лозартан в дозах до 150 мг/сут не вызывал клинически значимых изменений

концентрации триглицеридов натощак, общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности. В тех же дозах лозартан не оказывал влияния на концентрацию глюкозы в крови натощак.

В целом лозартан вызывал снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (как правило, менее 0,4 мг/дл), сохранявшееся при длительном лечении.

Лозартан в дозе 150 мг/сут значительно снижал риск смертности от всех причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности по сравнению с дозой 50 мг/сут (отношение рисков [ОР] 0,899, p = 0,027).

Лозартан увеличивал сердечный индекс и снижал давление заклинивания в легочных капиллярах, а также снижал общее периферическое сосудистое сопротивление, среднее системное АД и частоту сердечных сокращений. Частота возникновения артериальной гипотензии имела дозозависимый характер.

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается и подвергается метаболизму при «первичном прохождении» через печень с образованием активного карбоксилированного метаболита и неактивных метаболитов. Системная биодоступность лозартана в таблетированной форме составляет приблизительно 33%. Средние значения C_{max} лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 ч и через 3–4 ч соответственно. При приеме лозартана с пищей клинически значимого влияния на профиль концентрации лозартана в плазме крови выявлено не было.

Распределение

Лозартан и его активный метаболит связываются с белками плазмы крови (в основном с альбумином) не менее чем на 99%. Объем распределения лозартана составляет 34 л. Доклинические исследования показали, что лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Примерно 14% дозы лозартана при внутривенном введении или приеме внутрь превращается в его активный метаболит. После приема внутрь или внутривенного введения меченного радиоактивным углеродом лозартана (^{14}C лозартана) радиоактивность циркулирующей плазмы крови прежде всего обусловлена наличием в ней лозартана и его активного метаболита. Низкая эффективность превращения лозартана в его активный метаболит наблюдалась примерно у 1% пациентов. Помимо активного метаболита образуются биологически

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

Выведение

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 600 мл/мин и 50 мл/мин соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет примерно 74 мл/мин и 26 мл/мин соответственно. При приеме лозартана внутрь около 4% дозы выводится почками в неизмененном виде и около 6% дозы выводится почками в виде активного метаболита. Лозартан и его активный метаболит имеют линейную фармакокинетику при приеме внутрь лозартана в дозах до 200 мг. После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения приблизительно 2 и 6–9 ч соответственно. При режиме дозирования препарата 100 мг 1 раз в сутки не происходит значимого накопления лозартана и его активного метаболита в плазме крови. Выведение лозартана и его метаболитов осуществляется почками и через кишечник с желчью. После приема внутрь ^{14}C лозартана у мужчин около 35% радиоактивности обнаруживается в моче и 58% в кале. После внутривенного введения ^{14}C лозартана у мужчин примерно 43% радиоактивности обнаруживается в моче и 50% в кале.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

Пол

Значения концентрации лозартана в плазме крови у женщин с АГ в 2 раза превышали соответствующие значения у мужчин с АГ. Концентрации активного метаболита у мужчин и женщин не различались. Это явное фармакокинетическое различие, тем не менее, не имеет клинического значения.

Пациенты с печеночной недостаточностью

При приеме лозартана внутрь пациентами с легким и умеренным алкогольным циррозом печени концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови оказались соответственно в 5 и 1,7 раза выше, чем у молодых здоровых добровольцев мужского пола.

Пациенты с почечной недостаточностью

Концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с клиренсом креатинина (КК) выше 10 мл/мин не отличались от таковых у пациентов с неизмененной функцией почек. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) лозартана у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно в 2 раза больше по сравнению с AUC лозартана у пациентов с нормальной функцией почек. Концентрации активного метаболита в плазме крови не изменялись у пациентов с нарушением функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью процедуры гемодиализа.

Показания к применению

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов препарата.
- Тяжелые нарушения функции печени (отсутствует опыт применения).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).
- Одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями

функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; гиперкалиемия; состояния после трансплантации почки (отсутствует опыт применения); аортальный или митральный стенозы; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность с сопутствующим тяжелым нарушением функции почек; тяжелая хроническая сердечная недостаточность (IV функционального класса по классификации NYHA); хроническая сердечная недостаточность с угрожающими жизни аритмиями; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; первичный гиперальдостеронизм; ангионевротический отек в анамнезе; артериальная гипотензия; нарушение водно-электролитного баланса; нарушения функции печени; нарушения функции почек.

Пациентам со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК) (например, получающим лечение большими дозами диуретиков) – может возникать симптоматическая артериальная гипотензия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Лекарственные средства, воздействующие непосредственно на РААС, могут стать причиной серьезных повреждений и гибели развивающегося плода, поэтому при диагностировании беременности препарат Лозартан-Рихтер должен быть сразу отменен и, если необходимо, назначена альтернативная гипотензивная терапия.

Терапию препаратом Лозартан-Рихтер нельзя начинать во время беременности. Если пациенткам, планирующим беременность, продолжение терапии лозартаном считается необходимым, следует заменить лозартан на альтернативные гипотензивные средства,

которые имеют установленный профиль безопасности при применении во время беременности.

Хотя нет опыта применения препарата Лозартан-Рихтер у беременных, доклинические исследования показали, что прием лозартана приводит к развитию серьезных эмбриональных и неонатальных повреждений и гибели плода или потомства. Считается, что механизм данных явлений обусловлен воздействием на РААС.

Почечная перфузия у плода, зависящая от развития РААС, появляется во втором триместре, поэтому риск для плода возрастает, если препарат Лозартан-Рихтер применяется во втором или третьем триместре беременности.

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

Указанные выше нежелательные исходы обычно обусловлены применением лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности. Большинство эпидемиологических исследований по изучению развития аномалий плода после применения гипотензивных лекарственных средств в первом триместре беременности не выявили различий между лекарственными средствами, воздействующими на РААС, и другими гипотензивными средствами. При назначении гипотензивной терапии беременным важно оптимизировать возможные исходы для матери и плода. В случае если невозможно подобрать альтернативную терапию взамен терапии лекарственными средствами, воздействующими на РААС, необходимо проинформировать пациентку о возможном риске терапии для плода. Необходимо проведение периодических ультразвуковых исследований с целью оценки интраамниотического пространства. При выявлении олигогидрамниона необходимо прекратить прием препарата Лозартан-Рихтер, если только он не является жизненно необходимым для матери. В зависимости от недели беременности необходимо проведение соответствующих тестов плода. Пациентки и врачи должны знать, что олигогидрамнион может не выявляться до появления необратимых повреждений плода. Необходимо тщательное наблюдение за новорожденными, чьи матери принимали препарат Лозартан-Рихтер во время беременности, с целью контроля артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Период грудного вскармливания

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

Способ применения и дозы

Препарат Лозартан-Рихтер принимают внутрь вне зависимости от приема пищи.

Лозартан-Рихтер можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами.

Артериальная гипертензия

Стандартная начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг препарата Лозартан-Рихтер 1 раз в сутки. Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 3–6 недель от начала терапии. У некоторых пациентов для достижения большего эффекта доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы 100 мг препарата Лозартан-Рихтер 1 раз в сутки.

У пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (например, при приеме больших доз диуретиков) начальную дозу лозартана следует снизить до 25 мг (половина таблетки 50 мг) 1 раз в сутки (см. раздел «Особые указания»).

Нет необходимости в подборе начальной дозы для пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции почек (включая пациентов, находящихся на диализе).

Пациентам с заболеванием печени в анамнезе рекомендуется назначать более низкие дозы препарата Лозартан-Рихтер (см. раздел «Особые указания»).

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

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

Хроническая болезнь почек у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей протеинурией

Стандартная начальная доза препарата Лозартан-Рихтер составляет 50 мг 1 раз в сутки. В

дальнейшем дозу препарата Лозартан-Рихтер можно увеличить до максимальной суточной дозы 100 мг 1 раз в сутки с учетом степени снижения АД.

Препарат Лозартан-Рихтер может быть назначен в комбинации с другими гипотензивными средствами (например, диуретиками, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, альфа- и бета-адреноблокаторами, гипотензивными средствами центрального действия), инсулином и другими гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины, глитазонами и ингибиторами глюкозидазы).

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза лозартана для пациентов с ХСН составляет 12,5 мг 1 раз в сутки (при назначении лозартана в низких дозировках необходимо учитывать, что препарат Лозартан-Рихтер в дозировке 12,5 мг не доступен на российском рынке, используйте другие доступные на российском рынке препараты лозартана калия в дозировке 12,5 мг). Как правило, доза титруется с недельным интервалом (т.е. 12,5 мг/сут, 25 мг/сут, 50 мг/сут, 100 мг/сут, до максимальной (только для данного показания) дозы 150 мг 1 раз в сутки) в зависимости от индивидуальной переносимости.

Побочное действие

Нежелательные явления (НЯ), указанные ниже, наблюдались в ходе клинических исследований. Частота НЯ приведена в соответствии со следующей классификацией:

Очень часто – 1/10 назначений (≥10%)

Часто – 1/100 назначений (≥1%, но <10%)

Нечасто – 1/1000 назначений (≥0,1%, но <1%)

Редко – 1/10000 назначений (≥0,01%, но <0,1%)

Очень редко – менее 1/10000 назначений (<0,01%)

Частота неизвестна – недостаточно данных для оценки частоты развития.

В пределах каждой группы побочные реакции распределены в порядке уменьшения их значимости.

Пациенты с артериальной гипертензией

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение;

Нечасто: сонливость, головная боль, нарушения сна.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Часто: системное головокружение (вертиго).

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: ощущение сердцебиения, стенокардия.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: (ортостатическая) гипотензия (включая опосредованные дозой ортостатические эффекты, особенно у пациентов со сниженным ОЦК, например, у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности или пациентов, получающих лечение высокими дозами диуретиков).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: боль в животе, запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожная сыпь.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечасто: слабость, повышенная утомляемость, отеки.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: гиперкалиемия;

Редко: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (обычно возвращалась к норме после отмены терапии).

Пациенты с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Часто: системное головокружение (вертиго).

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечасто: слабость, повышенная утомляемость.

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа и протеинурией

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: гипотензия (ортостатическая, включая опосредованные дозой ортостатические эффекты, особенно у пациентов со сниженным ОЦК, например, у пациентов с тяжелой

степенью сердечной недостаточности или пациентов, получающих лечение высокими дозами диуретиков).

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечасто: слабость, повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: гиперкалиемия, гипогликемия.

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головокружение;

Нечасто: головная боль;

Редко: парестезия.

Нарушения со стороны сердца

Редко: обморок, фибрилляция предсердий, нарушение мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: гипотензия (ортостатическая, включая опосредованные дозой ортостатические эффекты, особенно у пациентов со сниженным ОЦК, например, у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности или пациентов, получающих лечение высокими дозами диуретиков).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: одышка, кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: диарея, тошнота, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: крапивница, кожный зуд, кожная сыпь.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: нарушение функции почек, почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечасто: слабость, повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: увеличение концентрации креатинина, мочевины и концентрации калия в крови;

Нечасто: гиперкалиемия (чаще у пациентов, принимавших лозартан в дозе 150 мг в сутки, чем у пациентов, принимавших лозартан в дозе 50 мг в сутки).

Следующие НЯ наблюдались в клинической практике в пострегистрационном периоде

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: анемия, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, ангионевротический отек, включая ангионевротический отек гортани, глотки, лица, губ, глотки и/или языка, вызывающие обструкцию дыхательных путей; у некоторых из этих пациентов в анамнезе были указания на перенесенный ангионевротический отек при приеме других лекарственных средств (включая ингибиторы АПФ), васкулит (включая пурпуру Шенлейн-Геноха).

Нарушения психики

Частота неизвестна: депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

Частота неизвестна: мигрень, дисгевзия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Частота неизвестна: шум в ушах.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Частота неизвестна: кашель.

Нарушения со стороны пищеварительной системы

Частота неизвестна: диарея, панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: гепатит;

Частота неизвестна: нарушения функции печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: крапивница, кожный зуд, сыпь, фотосенсибилизация.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Частота неизвестна: миалгия, артралгия, рабдомиолиз.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Частота неизвестна: эректильная дисфункция/импотенция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Частота неизвестна: общее недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: гипонатриемия.

Передозировка

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

Лечение: в случае развития артериальной гипотензии показана симптоматическая терапия. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамические взаимодействия

Двойная блокада РААС

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциируется с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно лозартан и другие лекарственные средства, влияющие на РААС.

Одновременное применение лозартана с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение лозартана с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Другие гипотензивные лекарственные средства

Гипотензивные средства могут увеличивать антигипертензивное действие лозартана. Усиление антигипертензивного действия лозартана и увеличение риска развития артериальной гипотензии также возможно при одновременном применении других препаратов, которые снижают АД в качестве основного или побочного действия (таких, как трициклические антидепрессанты, нейролептики, баклофен, амифостин).

Препараты, увеличивающие содержание калия в крови

Одновременное применение лозартана (как и других лекарственных средств, блокирующих ангиотензин II или его эффекты) с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, эплереноном, триамтереном, амилоридом), препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли и другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая гепарин), может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и ацетилсалициловая кислота в высоких дозах (≥3 г в сутки), могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств. Вследствие этого антигипертензивный эффект АРА II или ингибиторов АПФ может быть ослаблен при одновременном применении с НПВП, в том числе с селективными ингибиторами ЦОГ-2.

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

Одновременное применение АРА II и НПВП должно проводиться с осторожностью (особенно у пожилых пациентов и у пациентов с нарушенной функцией почек). Пациенты должны получать адекватное количество жидкости. Рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

Препараты лития

Как ингибиторы АПФ и другие лекарственные средства, влияющие на выведение натрия, лозартан может снижать выведение лития почками и приводить к усилению его токсического действия. Поэтому при одновременном применении препаратов лития и АРА II необходимо тщательно мониторировать концентрацию лития в сыворотке крови.

Фармакокинетические взаимодействия

В клинических исследованиях по изучению фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств не были выявлены клинически значимые взаимодействия лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином и фенобарбиталом.

Рифампицин

Рифампицин, являющийся индуктором метаболизма лекарственных средств, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в крови на 40%.

Ингибиторы CYP3A4

В клинических исследованиях было изучено применение двух ингибиторов изофермента CYP3A4: кетоконазола и эритромицина. Кетоконазол не влиял на метаболизм лозартана до активного метаболита после внутривенного введения лозартана. Эритромицин не оказывал клинически значимого эффекта при приеме лозартана внутрь.

Ингибиторы CYP2C9

Показано, что у пациентов, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента CYP2C9. Эти данные дают возможность предполагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется преимущественно изоферментом CYP2C9.

Флуконазол, ингибитор изофермента CYP2C9, примерно на 50% снижает концентрацию активного метаболита лозартана. Не было выявлено изменений экспозиции лозартана при его одновременном приеме с флувастатином (слабый ингибитор изофермента CYP2C9). Клиническая значимость изменений фармакокинетики лозартана при его одновременном применении с ингибиторами изофермента CYP2C9 неизвестна.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

При применении препарата у пациентов с ангионевротическим отеком (отек лица, губ, глотки/гортани и/или языка) в анамнезе необходимо тщательное наблюдение.

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

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

Нарушение водно-электролитного баланса является характерным для пациентов с нарушением функции почек с сахарным диабетом или без сахарного диабета, поэтому необходимо тщательное наблюдение за данными пациентами. В клинических исследованиях с участием

пациентов с сахарным диабетом 2 типа с протеинурией количество случаев развития гиперкалиемии было больше в группе, принимавшей лозартан, чем в группе, принимавшей плацебо. Несколько пациентов прекратили терапию в связи с возникшей гиперкалиемией.

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

Аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II следует с особой осторожностью применять у пациентов с митральным стенозом, аортальным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II должны назначаться с осторожностью пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, поскольку чрезмерное снижение АД у данной группы пациентов может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Хроническая сердечная недостаточность

Как и при применении других лекарственных средств, оказывающих действие на РААС, у пациентов с ХСН и с нарушением функции почек или без него, существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии или острого нарушения функции почек. Так как отсутствует достаточный опыт применения лозартана у пациентов с ХСН и сопутствующим тяжелым нарушением функции почек, у пациентов с тяжелой ХСН (IV функционального класса по классификации NYHA), а также у пациентов с ХСН и симптоматическими угрожающими жизни аритмиями, у данных групп пациентов лозартан следует применять с осторожностью.

Нарушение функции печени

Данные фармакокинетических исследований указывают на то, что концентрация лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени значительно увеличивается, поэтому пациентам с нарушением функции печени в анамнезе следует назначать лозартан в более низкой дозе. Отсутствует опыт применения лозартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому препарат не должен применяться у данной группы пациентов.

Нарушение функции почек

Вследствие ингибирования РААС у некоторых предрасположенных пациентов наблюдались изменения функции почек, включая развитие почечной недостаточности. Данные изменения

почечной функции могут возвращаться к норме после прекращения лечения.

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

Трансплантация почки

Данные о применении препаратов лозартана у пациентов, недавно перенесших пересадку почки, отсутствуют.

Первичный гиперальдостеронизм

Так как у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не наблюдается положительный ответ на терапию гипотензивными средствами, которые действуют путем ингибирования РААС, применение лозартана не рекомендуется у данной группы пациентов.

Особые группы пациентов

Этнические различия

Как и ингибиторы АПФ, лозартан и другие АРА II оказывают менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас, что может объясняться более высокой распространенностью состояний с низкой активностью ренина плазмы крови у пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией. Анализ данных всей популяции пациентов, включенных в исследование LIFE по изучению влияния лозартана на снижение частоты развития основного составного критерия оценки исследования у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (n=9193), показал, что способность лозартана по сравнению с атенололом снижать риск развития инсульта и инфаркта миокарда, а также уменьшать показатель сердечно-сосудистой смертности у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (на 13,0%, p=0,021) не распространяется на пациентов негроидной расы, хотя оба режима терапии эффективно снижали уровень АД у данных пациентов. В данном исследовании лозартан по сравнению с атенололом уменьшал показатель сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка всех рас кроме негроидной (n=8660, p=0,003). Однако в данном исследовании пациенты негроидной расы, получавшие атенолол, имели меньший риск

развития основного составного критерия оценки исследования (то есть меньшую комбинированную частоту развития сердечно-сосудистой смертности, инсульта и инфаркта миокарда) по сравнению с пациентами той же расы, принимавшими лозартан (p=0,03).

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

Дети и подростки до 18 лет

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

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

Эмбриотоксичность

Применение лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместрах беременности снижает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких плода и деформациями скелета. Возможные нежелательные явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход. При выявлении беременности лозартан должен быть немедленно отменен.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Сообщалось о развитии артериальной гипотензии, обморока, инсульта, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) у восприимчивых пациентов, особенно если применяется комбинированная терапия лекарственными средствами, влияющими на РААС.

Одновременное применение АРА II (в т.ч. лозартана) с алискиреном и лекарственными средствами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение АРА II (в т.ч. лозартана) с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с

диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

В тех случаях, когда одновременное назначение двух лекарственных средств, воздействующих на РААС, является абсолютно необходимым, их применение должно проводиться под контролем врача с особой осторожностью и с регулярным мониторингом функции почек, показателей АД и содержания электролитов в плазме крови.

Лактоза

При непереносимости лактозы следует учесть, что таблетка препарата Лозартан-Рихтер 50 мг содержит 1,05 мг лактозы моногидрата, таблетка 100 мг – 2,10 мг лактозы моногидрата. В связи с этим пациентам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не рекомендуется принимать данный препарат.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Не проводилось исследований для оценки влияния на способность к управлению транспортными средствами и работу с механизмами, однако необходимо соблюдать осторожность при применении гипотензивной терапии и управлении транспортными средствами или работе с механизмами, поскольку возможно развитие головокружения и сонливости, особенно в начале терапии или при увеличении дозы.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг и 100 мг.

10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ – алюминиевой фольги. По 1 или 3 блистера в картонной пачке с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Производитель

1. ООО «Гедеон Рихтер Польша»

05-825, г. Гродзиск Мазовецкий, ул. кн. Ю. Понятовского, 5, Польша

Если выпускающий контроль качества осуществляет ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия, дополнительно указывают:

Выпускающий контроль качества

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

2. АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40

Претензии потребителей направлять по адресу:

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru

Телефон: (495) 363–39–50

Заместитель Директора Представительства

ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва Волович Н.В.