

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**ЛОЗАП®**

**Регистрационный номер:** ЛСР-004055/10.

**Торговое название препарата:** ЛОЗАП®.

**Международное непатентованное название:** лозартан.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Состав**

1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит: *действующее вещество:* лозартан калия - 100 мг; *вспомогательные вещества:* *ядро:* целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, магния стеарат; *пленочная оболочка:* сепифилм 752 (белый) (гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, макрогола 2000 стеарат, титана диоксид), макрогол 6000.

**Описание:** белые или почти белые, продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской с обеих сторон.

**Фармакотерапевтическая группа:** ангиотензина II рецепторов антагонист.

**Код АТХ:** С09СА01

**Фармакологические свойства**

**Механизм действия**

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также основным патофизиологическим звеном при развитии артериальной гипертензии (АГ). Ангиотензин II избирательно связывается с АТ<sub>1</sub>-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. АТ<sub>2</sub> -рецепторы — второй тип рецепторов, с которыми связывается ангиотензин II, но его роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы неизвестна.

Лозартан — селективный антагонист АТ<sub>1</sub>-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 АТ<sub>1</sub>-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 АТ<sub>1</sub>-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 и 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 АТ<sub>1</sub>-рецепторов ангиотензина II, он не ингибирует АПФ (кининазу II) — фермент, который инактивирует брадикинин. Исследование, в котором сравнивались эффекты лозартана в дозах 20 мг и 100 мг с эффектами ингибитора АПФ по влиянию на ангиотензин I, ангиотензин II и брадикинин, показало, что лозартан блокирует эффекты ангиотензина I и ангиотензина II, не оказывая влияния на эффекты брадикинина. Это обусловлено специфичным механизмом действия лозартана. Ингибитор АПФ блокировал ответные реакции на ангиотензин I и повышал

выраженность эффектов, обусловленных действием брадикинина, не влияя на выраженность ответа на ангиотензин II, что демонстрирует фармакодинамическое различие между лозартаном и ингибиторами АПФ.

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.

В исследовании с однократным приемом лозартана в дозе 100 мг, в которое включались здоровые добровольцы (мужчины), 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 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 клиническое исследование NEAAL по оценке влияния высокой и низкой дозы АРА II (лозартана) на результат лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) были включены пациенты (n=3834) с ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA) и непереносимостью ингибиторов АПФ. Пациенты наблюдались более 4 лет (медиана длительности наблюдения составила 4,7 лет) с целью сравнить эффекты лозартана в дозе 50 мг/сут и в дозе 150 мг/сут на снижение смертности от всех причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Данное исследование показало, что 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,  $p = 0,027$ ).

В целом лозартан вызывал снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (как правило, менее 0,4 мг/дл), сохранявшееся при длительном лечении. В контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с АГ случаев отмены препарата в связи с увеличением концентрации креатинина или содержания калия в сыворотке крови не зарегистрировано.

В 12-недельном параллельном исследовании, в которое включали пациентов с левожелудочковой недостаточностью (II—IV функционального класса по классификации NYHA), большинство из которых принимали диуретики и/или сердечные гликозиды, сравнивались эффекты лозартана в дозах 2,5, 10, 25 и 50 мг/сут с плацебо. В дозах 25 и 50 мг/сут препарат проявлял положительные гемодинамические и нейрогормональные эффекты, которые сохранялись на протяжении всего исследования. Гемодинамические эффекты включали увеличение сердечного индекса и снижение давления заклинивания в легочных капиллярах, а также снижение общего периферического сосудистого сопротивления, среднего системного АД и частоты сердечных сокращений. Частота возникновения артериальной гипотензии у данных пациентов зависела от дозы препарата. Нейрогормональные эффекты включали снижение концентрации альдостерона и норадреналина в крови.

### **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  $C_{max}$  лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 ч и через 3-4 ч соответственно. При приеме лозартана в процессе обычного приема пищи клинически значимого влияния на профиль концентрации лозартана в плазме крови выявлено не было.

#### ***Распределение***

Лозартан и его активный метаболит связываются с белками плазмы крови (в основном с альбумином) не менее чем на 99%. Объем распределения лозартана составляет 34 л.

Исследования на крысах показали, что лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

#### ***Метаболизм***

Примерно 14% дозы лозартана при внутривенном введении или приеме внутрь превращается в его активный метаболит. После приема внутрь или внутривенного введения меченного радиоактивным углеродом лозартана ( $^{14}\text{C}$  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, участвовавших в исследовании. 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 неизменном 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 в плазме крови ни лозартана, ни его активного метаболита.

Выведение лозартана и его метаболитов осуществляется почками и через кишечник с желчью. После приема внутрь  $^{14}\text{C}$  лозартана у мужчин около 35% радиоактивности обнаруживается в моче и 58% в кале. После внутривенного введения  $^{14}\text{C}$  лозартана у мужчин примерно 43% радиоактивности обнаруживается в моче и 50% в кале.

### ***Фармакокинетика у особых групп пациентов***

#### ***Пожилые пациенты***

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

#### ***Пол***

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

менее не имеет клинического значения.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

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

### **Показания к применению**

- Артериальная гипертензия.
- Снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, проявляющееся совокупным снижением частоты сердечно-сосудистой смертности, частоты инсульта и инфаркта миокарда.
- Хроническая болезнь почек у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей протеинурией > 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 препаратом Лозап®.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов данного препарата.
- 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 (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности

тела) (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

- Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Тяжелые нарушения функции печени (отсутствует опыт применения).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

### **С осторожностью**

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; гиперкалиемия; состояния после трансплантации почки (отсутствует опыт применения); аортальный или митральный стеноз; 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; нарушения водно-электролитного баланса; нарушения функции печени; нарушения функции почек.

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

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

*Лекарственные средства, воздействующие непосредственно на РААС, могут стать причиной серьезных повреждений и гибели развивающегося плода.*

Терапию препаратом Лозап<sup>®</sup> противопоказано начинать во время беременности. Если пациенткам, планирующим беременность, продолжение терапии лозартаном считается необходимым, следует заменить лозартан на альтернативные гипотензивные средства, которые имеют установленный профиль безопасности при применении во время беременности. При установлении факта беременности лечение лозартаном должно быть немедленно прекращено и, если необходимо, назначена альтернативная гипотензивная терапия.

Хотя нет опыта применения препарата Лозап<sup>®</sup> у беременных, доклинические исследования на животных показали, что прием препарата Лозап<sup>®</sup> 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 Лозап® 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 Лозап®, 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 Лозап® во время беременности, с целью контроля артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

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

#### **Способ применения и дозы**



Внутрь, запивая стаканом воды, независимо от приема пищи.

Препарат Лозап® можно принимать в комбинации с другими гипотензивными препаратами, особенно с диуретиками (например, гидрохлоротиазидом).

#### Артериальная гипертензия

Стандартная начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг препарата Лозап® 1 раз в день (½ таблетки по 100 мг, таблетка имеет риску). Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 3-6 недель после начала терапии. У некоторых пациентов для достижения большего эффекта доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы 100 мг препарата Лозап® 1 раз в сутки (утром).

#### Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза препарата Лозап® для пациентов с хронической сердечной недостаточностью составляет 12,5 мг 1 раз в сутки (следует использовать препарат Лозап® в подходящей форме выпуска). Как правило, доза титруется с недельным интервалом (т.е. 12,5 мг в сутки, 25 мг в сутки, 50 мг в сутки, 100 мг в сутки). Исключительно по данному показанию возможно увеличение максимальной суточной дозы до 150 мг 1 раз в сутки при хорошей переносимости пациентом.

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

Стандартная начальная доза препарата Лозап® составляет 50 мг 1 раз в сутки (½ таблетки по 100 мг, таблетка имеет риску). В дальнейшем рекомендуется добавить гидрохлоротиазид в низких дозах и/или увеличить дозу препарата Лозап® 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 $\geq 0,5$ г/сутки

Стандартная начальная доза препарата Лозап® составляет 50 мг 1 раз в сутки (½ таблетки по 100 мг, таблетка имеет риску). В дальнейшем доза препарата Лозап® может быть увеличена до максимальной суточной дозы 100 мг 1 раз в сутки в зависимости от степени снижения АД. Препарат Лозап® может быть назначен в комбинации с другими гипотензивными средствами (диуретиками, блокаторами «медленных» кальциевых каналов  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторами, гипотензивными средствами центрального действия), инсулином и другими гипогликемическими средствами (производными сульфонилмочевины, глитазонами и ингибиторами альфа-глюкозидазы).

#### Особые группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста (старше 75 лет):* лечение препаратом Лозап® рекомендуется начинать с дозы 25 мг в сутки, однако обычно коррекция дозы не требуется.

*Пациенты с почечной недостаточностью, включая пациентов, находящихся на диализе:* коррекция дозы не требуется.

*Пациентам с нарушениями функции печени в анамнезе* рекомендуется принимать более низкие дозы препарата. Применение препарата у пациентов с нарушениями печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) противопоказано.

*Пациенты со сниженным ОЦК*

У пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (например, при приеме больших доз диуретиков) рекомендованная начальная доза препарата Лозап® составляет 25 мг 1 раз в сутки.

*Детский возраст до 18 лет:* безопасность и эффективность препарата у детей до 18 лет не установлены.

### **Побочное действие**

Частота нежелательных явлений (НЯ), указанных ниже, приведена в соответствии со следующей классификацией: очень частые (> 10%); частые (> 1% и < 10%); нечастые (> 0,1% и < 1%); редкие (> 0,01% и < 0,1%); очень редкие (< 0,01%), частота неизвестна: невозможно оценить частоту на основании доступных данных.

В целом препарат Лозап® хорошо переносится пациентами с АГ. НЯ носят легкий и преходящий характер и не требуют отмены препарата. Суммарная частота НЯ при приеме препарата Лозап® сопоставима с данным показателем при приеме плацебо. В контролируемых клинических исследованиях частота отмены терапии по причине клинически выраженных НЯ составила 2,3% в группе пациентов, принимавших препарат Лозап®, и 3,7% в группе пациентов, принимавших плацебо.

Контролируемые клинические исследования показали, что препарат Лозап® в основном хорошо переносится пациентами с АГ и гипертрофией левого желудочка.

В исследовании LIFE у пациентов без сахарного диабета в анамнезе частота появления новых случаев сахарного диабета была ниже при применении препарата Лозап® по сравнению с применением атенолола ( $p < 0,001$ ). Поскольку в данном исследовании не было группы пациентов, принимавших плацебо, неизвестно является ли это положительным эффектом препарата Лозап® или нежелательным явлением атенолола. Контролируемые клинические исследования показали, что препарат Лозап® в основном хорошо переносится пациентами с сахарным диабетом 2 типа и протеинурией.

Контролируемые клинические исследования показали, что препарат Лозап® в основном хорошо переносится пациентами с ХСН. НЯ, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований, были характерными для данной группы пациентов.

**Таблица 1. Частота нежелательных реакций, выявленных в плацебо-контролируемых исследованиях и при пострегистрационном наблюдении**

Нежелательная реакция	Частота нежелательных реакций в зависимости от показания к применению				Другие
	Артериальная гипертензия	Пациенты с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка	Хроническая сердечная недостаточность	Пациенты с сахарным диабетом 2 типа и протеинурией	
<b><i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i></b>					
Анемия			частые		частота неизвестна
Тромбоцитопения					частота неизвестна
<b><i>Нарушения со стороны иммунной системы</i></b>					
аллергические реакции, анафилактические реакции, ангионевротический отек <sup>1</sup> и васкулит <sup>2</sup>					редкие
<b><i>Нарушения психики</i></b>					
депрессия					частота неизвестна
<b><i>Нарушения со стороны нервной системы</i></b>					
Головокружение	частые	частые	частые	частые	
Сонливость	нечастые				
Головная боль	нечастые		нечастые		
Нарушение сна	нечастые				
Парестезия			редкие		
Мигрень					частота неизвестна
Дисгевзия					частота неизвестна
<b><i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i></b>					
Системное головокружение (вертиго)	частые	частые			
Шум в ушах					частота неизвестна
<b><i>Нарушения со стороны сердца</i></b>					

<sup>1</sup> 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)

<sup>2</sup> Включая пурпуру Шенлейн-Гоха.

Ощущение сердцебиения	нечастые				
Стенокардия	нечастые				
Обморок			редкие		
Фибриляция предсердий			редкие		
Нарушение мозгового кровообращения			редкие		
<b><i>Нарушения со стороны сосудов</i></b>					
(Ортостатическая) гипотензия (включая опосредованные дозы ортостатические эффекты) <sup>3</sup>	нечастые		частые	частые	
<b><i>Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения</i></b>					
Одышка			нечастые		
Кашель			нечастые		частота неизвестна
<b><i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i></b>					
Боль в области живота	нечастые				
Запор	нечастые				
Диарея			нечастые		частота неизвестна
Тошнота			нечастые		
Рвота			нечастые		
Панкреатит					частота неизвестна
<b><i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i></b>					
гепатит					редко
нарушения функции печени					частота неизвестна
<b><i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i></b>					
Крапивница			нечастые		частота неизвестна
Кожный зуд			нечастые		частота неизвестна
Кожная сыпь	нечастые		нечастые		частота неизвестна
Фотосенсибилизация					частота неизвестна
<b><i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i></b>					
Миалгия					частота неизвестна
Артралгия					частота неизвестна

<sup>3</sup> Особенно у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), например, у пациентов с тяжелой степенью сердечной недостаточности или пациентов, получающих лечение высокими дозами диуретиков.

Рабдомиолиз					частота неизвестна
<b><i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i></b>					
Нарушение функции почек			частые		
Почечная недостаточность			частые		
<b><i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i></b>					
Эректильная дисфункция /импотенция					частота неизвестна
<b><i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i></b>					
Слабость	нечастые	нечастые	нечастые	нечастые	
Повышенная утомляемость	нечастые	нечастые	нечастые	нечастые	
Отеки	нечастые				
Общее недомогание					частота неизвестна
<b><i>Лабораторные и инструментальные данные</i></b>					
Гиперкалиемия	частые		нечастые <sup>4</sup>	нечастые <sup>5</sup>	
Повышение активности аланинамино трансферазы (АЛТ) <sup>6</sup>	Редкие				
Увеличение концентрации креатинина, мочевины и содержания калия в крови			частые		
Гипонатриемия					частота неизвестна
Гипогликемия				частые	

Следующие дополнительные нежелательные реакции чаще отмечались у пациентов, получавших лозартан, чем у пациентов, получавших плацебо (точные показатели частоты неизвестны): боли в спине, инфекции мочевыводящих путей и гриппоподобные симптомы.

***Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:***

Как следствие ингибирования РААС у пациентов из группы риска отмечались нарушения

<sup>4</sup> Часто у пациентов, принимавших лозартан в дозе 150 мг в сутки, чем у пациентов, принимавших лозартан в дозе 50 мг в сутки.

<sup>5</sup> В клиническом исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нефропатией гиперкалиемия (более 5,5 ммоль/л) наблюдалась у 9,9% пациентов, принимавших препарат Лозап®, и у 3,4% пациентов, принимавших плацебо).

<sup>6</sup> Обычно возвращалась к норме после отмены терапии.

функции почек, включая почечную недостаточность. Эти изменения со стороны функции почек могут носить обратимый характер в случае своевременной отмены лечения.

## **Передозировка**

### *Симптомы*

Нет достаточных данных о передозировке лозартана. Анализ фармакологических свойств препарата позволяет предполагать, что основными проявлениями передозировки может быть головокружение, тахикардия (может развиваться брадикардия вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции) и клинически выраженное снижение АД, что может привести к потере сознания и коллапсу.

### *Лечение*

При развитии клинически выраженной артериальной гипотензии необходимо проводить симптоматическое лечение и контролировать состояние пациента. Уложить пациента на спину, придать телу положение с низким изголовьем и возвышенным положением ног. При необходимости следует увеличить объем циркулирующей крови, например, путем внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида. При необходимости могут быть назначены симпатомиметические препараты. Лозартан и его метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

В клинических исследованиях по изучению фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств не было выявлено клинически значимых взаимодействий лозартана с гидрохлортиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином и фенobarбиталом. Рифампицин, являясь индуктором метаболизма лекарственных средств, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в крови. В клинических исследованиях было изучено применение двух ингибиторов изофермента P450 3A4: кетоконазола и эритромицина. Кетоконазол не влиял на метаболизм лозартана до активного метаболита после внутривенного введения лозартана. Эритромицин не оказывал клинически значимого эффекта при приеме лозартана внутрь. Флуконазол, ингибитор изофермента P450 2C9, снижает концентрацию активного метаболита лозартана, однако фармакодинамическая значимость одновременного применения лозартана и ингибиторов изофермента P450 2C9 не изучена. Показано, что у пациентов, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента P450 2C9. Эти данные дают возможность предполагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется изоферментом P450 2C9, а не изоферментом P450 3A4.

Одновременное применение лозартана, как и других лекарственных средств, блокирующих ангиотензин II или его эффекты, с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, эплереноном, триамтереном, амилоридом), калийсодержащими добавками, солями калия или другими препаратами, которые могут увеличить концентрацию калия в сыворотке крови (например, препараты, содержащие триметоприм), может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Как и при применении других лекарственных средств, влияющих на выведение натрия, лозартан может снижать выведение лития, поэтому при одновременном применении препаратов лития и АРА II необходимо тщательно мониторировать концентрацию лития в сыворотке крови.

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

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

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Лозап® и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела).

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией (см. Противопоказания).

## Особые указания

### *Реакции гиперчувствительности*

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

### *Эмбриотоксичность*

Применение лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности снижает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких плода и деформациями скелета. Возможные нежелательные явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход. При установлении факта беременности препарат Лозап® должен быть сразу отменен (см. Применение при беременности и в период грудного вскармливания).

### *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 препарата Лозап® или начинать лечение с более низкой дозы препарата Лозап® (см. Способ применения и дозы). Нарушение водно-электролитного баланса является характерным для пациентов с нарушением функции почек с сахарным диабетом или без сахарного диабета, поэтому необходимо тщательное наблюдение за данными пациентами. В клинических исследованиях с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа с протеинурией количество случаев развития гиперкалиемии было больше в группе, принимавшей препарат Лозап®, чем в группе, принимавшей плацебо. Несколько пациентов прекратили терапию в связи с возникшей гиперкалиемией (см. Побочное действие, Лабораторные показатели).

Одновременное применение других препаратов, которые способны увеличивать содержание калия в сыворотке крови, может привести к развитию гиперкалиемии (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

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

### *Аортальный или митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия*

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II



должны назначаться с осторожностью пациентам с аортальным или митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

#### *Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания*

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

#### *Хроническая сердечная недостаточность*

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

#### *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 препарата Лозап® не рекомендуется у данной группы пациентов.

#### *Нарушение функции печени*

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

#### *Нарушение функции почек*

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

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

#### *Особые группы пациентов*

##### *Раса*

Анализ данных всей популяции пациентов, включенных в исследование LIFE по изучению влияния лозартана на снижение частоты развития первичной конечной точки у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка ( $n = 9193$ ), показал, что способность лозартана по сравнению с ателололом снижать на 13,0% риск развития сердечно-сосудистых осложнений ( $p = 0,021$ ) не распространяется на пациентов негроидной расы, хотя оба режима терапии эффективно снижали уровень АД у данных пациентов. Однако в данном исследовании пациенты негроидной расы, получавшие ателолол, имели меньший риск развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, инсульт и инфаркт миокарда) по сравнению с пациентами той же расы, принимавшими лозартан ( $p = 0,03$ ).

##### *Дети и подростки*

Эффективность и безопасность применения препарата Лозап® у детей и подростков до 18 лет не установлены.

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

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

#### **Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами**

Влияние препарата Лозап® на способность управлять транспортными средствами или работать с техникой не изучалось. Однако необходимо учитывать, что на фоне применения гипотензивных препаратов при вождении или работе с механизмами может

возникать головокружение или сонливость, особенно в начале терапии или при повышении дозы препарата.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг.

По 10 или 15 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/Al или Al/Al. По 2, 4 или 6 блистеров (15 таблеток) или по 3, 6 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению помещены в картонную пачку.

«Ин балк»: по 9 или 10 блистеров помещены в картонную коробку.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок ГОДНОСТИ**

2 года.

Препарат нельзя применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Владелец регистрационного удостоверения**

АО «Санофи Россия»

125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

### **Производитель и фасовщик (первичная упаковка)**

Санека Фармасьютикалс а.с., Словацкая Республика

Нитрианска 100, 920 27 Глоговец, Словацкая Республика

### **Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка) и выпускающий контроль качества**

1. Санека Фармасьютикалс а.с., Словацкая Республика

Нитрианска 100, 920 27 Глоговец, Словацкая Республика

2. ОАО "Фармстандарт-Лексредства", Россия, 305022, г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18.

### **Претензии по качеству препарата направлять по адресу:**

АО «Санофи Россия», 125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Тел.: +7 (495) 721-14-00; факс: +7 (495) 721-14-11.