

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ЛОЗАП®

Регистрационный номер: П N015897/01.

Торговое наименование: Лозап®.

Международное непатентованное наименование: лозартан.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка 12,5 мг содержит: *действующее вещество:* лозартан калия – 12,50 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.

1 таблетка 50 мг содержит: *действующее вещество:* лозартан калия – 50,00 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

Таблетки 12,5 мг: белые или почти белые продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки 50 мг: белые или почти белые продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист

Код АТХ: C09CA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также основным патофизиологическим звеном развития артериальной гипертензии (АГ). Ангиотензин II избирательно связывается с АТ₁-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. Также ангиотензин II стимулирует разрастание гладкомышечных клеток. Лозартан – высокоэффективный антагонист рецепторов ангиотензина II (тип AT₁). Лозартан и его фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е-3174) как *in vitro*, так и *in vivo* блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II независимо от источника или пути синтеза. Лозартан избирательно блокирует AT₁-рецепторы, но не связывается с рецепторами других гормонов и ионных каналов, играющих важную роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы, и не блокирует их. Кроме того, лозартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ, кининаза II), который способствует деградации брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой AT₁-рецепторов, в частности, усиление эффектов, связанных с воздействием брадикинина, или развитие отеков не имеют отношения к действию лозартана.

Лозартан подавляет повышение систолического и диастолического артериального давления (АД), наблюдающееся при введении ангиотензина II. В момент максимальной концентрации лозартана в плазме крови (C_{max}) после приема лозартана в дозе 100 мг вышеуказанный эффект 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 сопровождается увеличением концентрации ангиотензина II в плазме крови. При длительном (6-недельном) лечении пациентов с АГ лозартаном в дозе 100 мг/сут наблюдалось 2-3-х кратное увеличение концентрации ангиотензина II в плазме крови. В момент достижения C_{max} лозартана у некоторых пациентов наблюдалось еще большее увеличение концентрации, особенно при небольшой длительности лечения (2 недели). Однако антигипертензивная активность и снижение концентрации альдостерона плазмы 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 до исходных значений, наблюдавшихся до начала приема препарата, через 3 суток. Поскольку лозартан является специфическим антагонистом AT₁-рецепторов ангиотензина II, он не ингибирует АПФ (кининаза II) – фермент, который инактивирует брадикинин. Исследование, в котором сравнивались эффекты 20 мг и 100 мг лозартана с эффектами ингибитора АПФ в отношении реакции на ангиотензин I, ангиотензин II и брадикинин, показало, что лозартан блокирует эффекты ангиотензина I и ангиотензина II, не оказывая влияния на эффекты брадикинина, что

обусловлено специфичным механизмом действия лозартана. Напротив, ингибитор АПФ блокировал ответную реакцию на ангиотензин I и повышал выраженность ответа на брадикинин, 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.

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) более 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 и внутривенного введения лозартана, меченного ^{14}C , радиоактивность циркулирующей плазмы крови прежде всего связана с наличием в ней лозартана и его активного метаболита. Низкая эффективность превращения лозартана в его активный метаболит наблюдалась примерно у 1 % пациентов, участвующих в исследовании. Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные метаболиты, в том числе два основных метаболита, образующиеся в результате гидроксирования бутиловой боковой 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 в дозах до 200 мг. После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно 2 и 6-9 ч соответственно. При однократном приеме препарата в дозе 100 мг ни лозартан, ни его активный метаболит существенно не накапливаются в организме.

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пол

Концентрации лозартана в плазме крови были в 2 раза выше у женщин с АГ по сравнению с мужчинами с АГ. Концентрации активного метаболита у мужчин и женщин не различались. Это явное фармакокинетическое различие не имеет клинического значения.

Нарушения функции печени

При приеме лозартана внутрь у пациентов 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.

Нарушения 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. При сравнении площади под кривой «концентрация-время» (AUC) лозартана у пациентов с нормальной почечной функцией и пациентов, находящихся на гемодиализе, значение AUC лозартана было примерно в 2 раза больше у пациентов, находящихся на гемодиализе. Плазменные концентрации активного метаболита не изменяются у

пациентов с нарушением функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью 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.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к вспомогательным веществам препарата;
- одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (опыт применения отсутствует);
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Препарат следует применять с осторожностью у пациентов с артериальной гипотензией; сердечной недостаточностью с сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью; тяжелой хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по

классификации NYHA; сердечной недостаточностью с угрожающими жизни аритмиями; ишемической болезнью сердца; цереброваскулярными заболеваниями; гиперкалиемией; в возрасте старше 75 лет; со сниженным объемом циркулирующей крови; нарушениями водно-электролитного баланса; двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки; почечной или печеночной недостаточностью, с состоянием после трансплантации почки (отсутствует опыт применения); с аортальным и митральным стенозом; ангионевротическим отеком в анамнезе; первичным гиперальдостеронизмом; гипертрофической обструктивной кардиомиопатией; у пациентов негроидной расы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение лозартана при беременности противопоказано.

Эпидемиологические данные о риске тератогенного действия ингибиторов АПФ в первом триместре беременности недостаточно убедительны, однако полностью риск для плода исключить нельзя. Несмотря на то, что контролируемых эпидемиологических исследований с применением АРА II не проводилось, для данного класса препаратов могут быть характерны аналогичные риски. За исключением случаев, когда продолжение лечения с применением АРА II считается необходимым, пациенткам, планирующим беременность, следует назначить альтернативные виды гипотензивной терапии с установленным профилем безопасности. После установления факта беременности применение АРА II следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативное АГ лечение.

Известно, что применение АРА II во II и III триместрах беременности оказывает токсическое действие на организм плода (нарушение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если по каким-то причинам пациентка принимала АРА II, в том числе лозартан, во втором триместре беременности или на более поздних сроках беременности, рекомендуется проведение ультразвукового исследования плода для контроля функции почек и состояния костей черепа.

Дети, чьи матери принимали АРА II во время беременности, должны находиться под тщательным наблюдением педиатра из-за риска развития артериальной гипотензии.

Грудное вскармливание

В связи с отсутствием достаточной информации по безопасности применение АРА II в период грудного вскармливания противопоказано. В период грудного вскармливания следует применять альтернативный гипотензивный препарат с установленным

благоприятным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного ребенка.

Способ применения и дозы

Препарат Лозап® принимается внутрь вне зависимости от приема пищи.

Препарат Лозап® можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами.

Артериальная гипертензия (АГ)

Стандартная начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг препарата Лозап® 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 Лозап® 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.

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 Лозап®.

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

Стандартная начальная доза препарата Лозап® составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем рекомендуется добавить гидрохлоротиазид в низких дозах 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 АГ и сахарным диабетом 2 типа с сопутствующей протеинурией >0,5 г/сутки

Стандартная начальная доза препарата Лозап® составляет 50 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем дозу препарата Лозап® можно увеличить до максимальной суточной дозы 100 мг 1 раз в сутки с учетом степени снижения АД.

Препарат Лозап® 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 (ХСН)

Начальная доза лозартана калия для пациентов с ХСН составляет 12,5 мг 1 раз в сутки. 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

Побочные эффекты лозартана обычно преходящие и не требуют отмены препарата.

При применении лозартана для лечения эссенциальной гипертензии в контролируемых исследованиях среди всех побочных эффектов только частота развития головокружения отличалась от плацебо более чем на 1 % (4,1 % против 2,4 %).

Дозозависимое ортостатическое действие, характерное для гипотензивных средств, при применении лозартана отмечалось менее чем у 1 % пациентов.

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

Таблица 1. Распространенность побочных реакций по результатам плацебо-контролируемых клинических исследований и пострегистрационного наблюдения

Побочная реакция	Распространенность побочных реакции по показаниям к применению				Другое
	Артериальная гипертензия	Пациенты с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка	Хроническая сердечная недостаточность	Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа с нарушением функции почек	
					Пострегистрационное наблюдение
<i>Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы</i>					
анемия			часто		частота неизвестна
тромбоцитопения					частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
аллергические реакции, анафилактические реакции, ангионевротический отек ¹ и васкулит ²					редко
<i>Нарушения психики</i>					
депрессия					частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
головокружение	часто	часто	часто	часто	
сонливость	нечасто				
головная боль	нечасто		нечасто		
нарушение сна	нечасто				
парестезия			редко		
мигрень					частота неизвестна
нарушение вкуса					частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>					
вертиго	нечасто	часто			
шум в ушах					частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					
ощущение сердцебиения	нечасто				
стенокардия	нечасто				
обмороки			редко		

¹ Включая отек гортани, голосовых складок, лица, губ, глотки и/или языка (что приводит к нарушению проходимости дыхательных путей); у некоторых пациентов отек Квинке отмечался ранее в связи с назначением других препаратов, включая ингибиторы АПФ.

² Включая геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна-Геноха).

Фибрилляция предсердий			редко		
острое нарушение мозгового кровообращения			редко		
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>					
(ортостатическое) выраженное снижение АД (включая дозозависимые ортостатические эффекты) ³	нечасто		часто	часто	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения</i>					
одышка			нечасто		
кашель			нечасто		частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>					
боль в животе	нечасто				
кишечная непроходимость	нечасто				
диарея			нечасто		частота неизвестна
тошнота			нечасто		
рвота			нечасто		
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>					
панкреатит					частота неизвестна
гепатит					редко
нарушения функции печени					частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
крапивница			нечасто		частота неизвестна
кожный зуд			нечасто		частота неизвестна
кожная сыпь	нечасто		нечасто		частота неизвестна
реакции фоточувствительности					частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>					
миалгия					частота неизвестна
артралгия					частота неизвестна
рабдомиолиз					частота неизвестна

³ Особенно у пациентов с гиповолемией, например, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или пациентов, получающих диуретики в высоких дозах.

<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>					
нарушение функции почек			часто		
почечная недостаточность			часто		
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочных желез</i>					
эректильная дисфункция/ импотенция					частота неизвестна
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>					
астения	нечасто	часто	нечасто	часто	
слабость	нечасто	часто	нечасто	часто	
отеки	нечасто				
недомогание					частота неизвестна
<i>Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований</i>					
гиперкалиемия	часто		нечасто ⁴	часто ⁵	
повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) ⁶	редко				
повышение концентраций мочевины, креатинина и калия в плазме крови			часто		
гипонатриемия					частота неизвестна
гипогликемия				часто	

Следующие дополнительные нежелательные реакции чаще отмечались у пациентов, получавших лозартан, чем у пациентов, получавших плацебо (точные показатели частоты неизвестны): боль 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 функции почек, включая почечную недостаточность. Эти изменения со стороны функции почек могут носить обратимый характер в случае своевременной отмены лечения.

⁴ Часто отмечается у пациентов, получавших лозартан в дозе 150 мг вместо 50 мг.

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

⁶ Обычно возвращалась к норме после отмены лечения.

Передозировка

Симптомы

Нет достаточных данных о передозировке лозартана. Анализ фармакологических свойств препарата позволяет предполагать, что основным проявлением 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, ноги приподнять. При необходимости следует увеличить объем циркулирующей крови, например, путем внутривенного введения 0,9 % раствора натрия хлорида. При необходимости могут быть назначены симпатомиметические препараты. Выведение лозартана и его активного метаболита с помощью гемодиализа малоэффективно.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Действие лозартана может усиливаться при одновременном применении с *другими гипотензивными лекарственными средствами*.

Одновременное применение с другими препаратами, способными вызывать развитие артериальной гипотензии как нежелательную реакцию (например, *трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты, баклофен и амифостин*), может повышать риск развития артериальной гипотензии.

Лозартан преимущественно метаболизируется под действием изофермента CYP2C9 системы цитохрома P450 с образованием активного метаболита карбоксильной кислоты. В клиническом исследовании было показано, что *флуконазол* (ингибитор изофермента CYP2C9) уменьшает образование активного метаболита примерно на 50 %. Установлено, что одновременное применение лозартана с *рифампицином* (индуктор метаболизма ферментов) приводит к уменьшению концентрации активного метаболита на 40 % в плазме крови. Клиническое значение данного эффекта остается неясным. При одновременном применении препарата с *флувастатином* (слабый ингибитор изофермента CYP2C9) концентрация метаболита не изменялась.

Опыт применения других лекарственных средств, действующих на РААС, показывает, что одновременное применение *калийсберегающих диуретиков (спиронолактон и его производное эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия, заменителей соли, содержащих калий, триметоприна и других средств, которые могут повышать*

содержание калия в плазме крови (например, гепарин), может приводить к развитию гиперкалиемии. Поэтому одновременное применение таких лекарственных средств не рекомендуется.

Сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в плазме крови и его токсическом действии при одновременном применении *препаратов лития* с ингибиторами АПФ. В очень редких случаях были зарегистрированы подобные сообщения при одновременном применении препаратов лития с АРА II, поэтому при одновременном применении с препаратами лития следует соблюдать осторожность. Если доказана необходимость применения этой комбинации, то во время лечения пациентам рекомендуется проводить регулярный мониторинг содержания лития в плазме крови.

Антигипертензивный эффект препарата может быть ослаблен при одновременном применении с *нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).*

НПВП, например, ацетилсалициловая кислота в дозах, используемых для противовоспалительного лечения, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП могут ослаблять антигипертензивное действие АРА II. У некоторых пациентов с нарушением почечной функции (например, пациентов с обезвоживанием, пожилых пациентов с нарушением функции почек) одновременное применение АРАII или диуретиков и НПВП, может приводить к дальнейшему ухудшению почечной функции, включая развитие острой почечной недостаточности, которая, как правило, является обратимой, и повышению концентрации калия в крови. Поэтому одновременное применение препаратов следует осуществлять с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Следует обеспечить поступление необходимого количества жидкости, а также контролировать показатели функции почек в начале совместного применения и в дальнейшем.

Имеются доказательства того, что двойная блокада РААС с одновременным применением ингибиторами АПФ, АРА II или алискирена увеличивает риск возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением одного препарата, влияющего на РААС.

Одновременное применение лозартана с *алискиреном или препаратами, содержащими алискирен,* противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение лозартана с *ингибиторами АПФ* противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Лозартан может применяться с *другими гипотензивными средствами*, усиливает эффект *бета-адреноблокаторов и симпатолитиков*. Одновременное применение лозартана с *диуретиками* оказывает аддитивный эффект.

Не отмечено фармакокинетических взаимодействий лозартана с *гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, фенobarбиталом, кетоконазолом, эритромицином*.

Лозартан не взаимодействует с ингибиторами изофермента СYP3A4 (кетоназол, эритромицин).

Особые указания

Гиперчувствительность

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

Артериальная гипотензия и снижение объема циркулирующей крови (ОЦК)

У пациентов с гиповолемией и/или сниженным содержанием натрия в плазме крови, возникшими в результате интенсивного применения диуретиков, ограничения потребления поваренной соли с пищей, диареи или рвоты, возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии (особенно после приема первой дозы). Эти состояния должны быть скорректированы до начала применения препарата Лозап[®], либо должны применяться меньшие дозы препарата.

Нарушения водно-электролитного баланса

Нарушения водно-электролитного баланса характерны для пациентов с нарушением функции почек с сахарным диабетом или без него, поэтому необходимо тщательное наблюдение за данными пациентами. В клиническом исследовании, проведенном с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нефропатией, частота гиперкалиемии в группе, получавшей лозартан, была выше, чем в группе плацебо. Это указывает на необходимость регулярного контроля содержания калия в плазме крови и показателей клиренса креатинина (КК) – особенно строгого наблюдения требуют пациенты с сердечной недостаточностью и КК от 30 до 50 мл/мин.

Применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия и калийсодержащих солезаменителей одновременно с препаратом Лозап[®] не рекомендуется.

Нарушение функции печени

Данные фармакокинетических исследований указывают на значительное повышение концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени, поэтому пациентам с нарушениями функции печени в анамнезе рекомендуется назначать препарат в более низких дозах. Опыт применения лозартана у пациентов с нарушениями печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) отсутствует, поэтому применение препарата у данной группы пациентов противопоказано.

Нарушение функции почек

Сообщалось о нарушении функции почек вследствие угнетения РААС, включая развитие почечной недостаточности (в частности, у пациентов, функция почек которых зависит от РААС, например, при тяжелой сердечной недостаточности или имеющихся нарушениях функции почек). Как и в случае применения других препаратов, влияющих на РААС, были описаны случаи повышения концентрации мочевины и креатинина в плазме крови у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий либо со стенозом почечной артерии единственной почки. Данные изменения функции почек могут носить обратимый характер и уменьшаться после отмены лечения. Лозартан следует с осторожностью применять у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом почечной артерии единственной почки.

Трансплантация почки

Опыт применения лозартана у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почек, отсутствует.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Имеются доказательства того, что одновременное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена увеличивает риск возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), поэтому двойная блокада РААС при применении комбинации лозартана с ингибиторами АПФ или алискиреном не рекомендована. При необходимости двойной блокады РААС лечение должно проходить под контролем специалиста с частым и тщательным контролем функции почек, водно-электролитного баланса и показателей АД.

Одновременное применение лозартана с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение лозартана с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение препарата Лозап® с лекарственными средствами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови, может привести к развитию гиперкалиемии.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания

Как при применении других гипотензивных препаратов, слишком резкое снижение АД у пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями может привести к развитию инфаркта миокарда или ишемического инсульта.

Сердечная недостаточность

Как при применении других лекарственных препаратов, действующих на РААС, у пациентов с сердечной недостаточностью с нарушением функции почек или без нее существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии и острой почечной недостаточности.

Опыта применения лозартана при лечении пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью, у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функционального класса по классификации NYHA), а также у пациентов с сердечной недостаточностью и угрожающими жизни аритмиями недостаточно, поэтому применение лозартана у пациентов данной категории должно осуществляться с осторожностью.

Одновременное применение с ингибиторами АПФ при хронической сердечной недостаточности (ХСН)

При применении препарата Лозап® в комбинации с ингибиторами АПФ может увеличиваться риск развития побочных эффектов, особенно нарушение функции почек и гиперкалиемия (см. раздел «Побочное действие»). В этих случаях необходимо тщательное наблюдение и контроль лабораторных показателей.

Стеноз аортального и митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

При применении препарата лозартана, как и других вазодилататоров, у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией или гемодинамически значимым стенозом аортального или митрального клапана следует соблюдать осторожность.

Первичный гиперальдостеронизм

Лечение пациентов с первичным гиперальдостеронизмом гипотензивными лекарственными средствами, действие которых осуществляется путем угнетения РААС, как правило, неэффективно. В связи с этим применение лозартана не рекомендовано.

Пациенты старше 75 лет

Пациентам старше 75 лет лечение препаратом Лозап® рекомендуется начинать с дозы 25 мг в сутки.

Другие особые указания и меры предосторожности

Как показывает клинический опыт применения ингибиторов АПФ, лозартана и других антагонистов АТ₁-рецепторов, данные препараты менее эффективно снижают артериальное давление у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас, возможно, вследствие низкой активности ренина у пациентов этой расы.

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, 12,5 мг, 50 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 (10 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещены в картонную пачку.

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

Условия хранения

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.