

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СЕНТОР®

(SENTOR®)

Склад:

діюча речовина: лозартан;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг або 100 мг лозартану калію;

допоміжні речовини:

ядро: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка: опадрі II білий (гіпромелоза, титану діоксид (E 171), лактози моногідрат, макрогол, гліцерол триацетат).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Таблетки по 50 мг: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, з одного боку – риска, з другого – гравірування «50».

Таблетки по 100 мг: овальні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, білого або майже білого кольору, з одного боку – гравірування «100», другий бік гладенький.

Фармакотерапевтична група.

Прості препарати антагоністів рецепторів ангіотензину II.

Код АТХ C09C A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лозартан – це синтетичний антагоніст рецепторів ангіотензину II (типу AT₁) для перорального застосування. Ангіотензин II – потужний вазоконстриктор – є активним гормоном ренін-

ангіотензинової системи і одним з найважливіших факторів патофізіології артеріальної гіпертензії. Ангіотензин II зв'язується з рецептором AT₁, який міститься у багатьох тканинах (наприклад у гладеньких м'язах судин, надниркових залозах, нирках і серці), визначаючи низку важливих біологічних ефектів, у тому числі вазоконстрикцію та вивільнення альдостерону. Ангіотензин II також стимулює проліферацію клітин гладеньких м'язів.

Лозартан селективно зв'язується з рецептором AT₁. В умовах *in vitro* та *in vivo* лозартан та його фармакологічно активний метаболіт – карбоксильна кислота (Е-3174) – блокують усі фізіологічно вагомні впливи ангіотензину II, незалежно від джерела або шляху його синтезу.

Лозартан не чинить агоністичної дії та не блокує рецептори інших гормонів або іонні канали, які є важливими з точки зору регуляції серцево-судинної системи. Крім того, лозартан не блокує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ, кіназу II), який сприяє розпаду брадикініну. Внаслідок цього не відбувається посилення небажаних ефектів, опосередкованих брадикініном (наприклад, тенденції до появи набряків).

При застосуванні лозартану спостерігається пригнічення негативної зворотної реакції на секрецію реніну, що призводить до підвищення активності реніну у плазмі крові (АРП).

Підвищення АРП призводить до підвищення концентрації ангіотензину II у плазмі крові. Незважаючи на це, підвищення, антигіпертензивна активність і зниження концентрації альдостерону у плазмі крові зберігаються, що вказує на ефективну блокаду рецепторів ангіотензину II. Протягом 3 днів після припинення лікування лозартаном показники АРП і ангіотензину II повертаються до початкових рівнів.

Як лозартан, так і його основний активний метаболіт володіють більшою афінністю до

AT₁рецепторів, ніж до AT₂-рецепторів. У перерахуванні на масу, активний метаболіт у 10-40 разів активніший від лозартану.

Дослідження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Застосування лозартану 1 раз на добу пацієнтам з есенціальною гіпертензією легкого та середнього ступеня викликало статистично достовірне зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску. Вимірювання артеріального тиску через 24 години після прийому дози порівняно з 5-6 годинами після прийому дози продемонструвало зниження артеріального тиску протягом 24 годин; природний добовий ритм зберігався. Зниження артеріального тиску в кінці інтервалу прийому дози становило 70-80 % ефекту, що відмічався через 5-6 годин після прийому дози.

Відміна лозартану у пацієнтів з артеріальною гіпертензією не призвела до раптового підвищення артеріального тиску (рикошетний синдром). Незважаючи на значне зниження артеріального тиску, лозартан не виявляв клінічно значущого впливу на частоту серцевих скорочень.

Лозартан має еквівалентну ефективність у чоловіків та жінок, а також у пацієнтів з артеріальною гіпертензією молодшого (до 65 років) та старшого віку.

Дослідження LIFE

Дослідження LIFE (Losartan Intervention For Endpoint) - дослідження впливу лозартану на

кінцеву точку зниження тяжкості артеріальної гіпертензії.

Відомо, що інтервенційне дослідження лозартану для досягнення цільового зниження артеріального тиску при артеріальній гіпертензії (дослідження LIFE) було рандомізованим, потрійно сліпим дослідженням з активним контролем з участю 9193 пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком від 55 до 80 років, які мали гіпертрофію лівого шлуночка за результатами ЕКГ. Пацієнтів випадковим чином розподіляли до груп лікування або лозартаном у дозі 50 мг 1 раз на добу, або атенололом у дозі 50 мг 1 раз на добу. Якщо не вдавалося досягти цільового показника ($< 140/90$ мм рт. ст.), до лікування спершу додавали гідрохлоротіазид (12,5 мг) та, у разі потреби, дозу лозартану або атенололу збільшували до 100 мг на добу. У разі потреби додавали інші антигіпертензивні засоби для досягнення цільового показника артеріального тиску, окрім інгібіторів АПФ, антагоністів ангіотензину II або бета-блокаторів.

Середня тривалість періоду подальшого спостереження становила 4,8 року.

Основним параметром ефективності був комбінований показник захворюваності серцево-судинної системи та летальності через порушення роботи серцево-судинної системи, який вимірювали за зниженням загальної частоти летальних випадків через серцево-судинні захворювання, інсульт та інфаркт міокарда. Артеріальний тиск був значно нижчим порівняно з даними, отриманими у двох групах. У результаті лікування лозартаном ризик зменшився на 13,0 % ($p = 0,021$; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,77-0,98) порівняно з пацієнтами, які застосовували атенолол. Таким чином, основний комбінований кінцевий результат був досягнутий. Цей результат переважно належить до зниження кількості інсультів. У результаті лікування лозартаном ризик інсульту зменшився на 25 % порівняно з лікуванням атенололом ($p = 0,001$; 95 % ДІ 0,63-0,89). Між групами лікування не відзначалося значущої різниці частоти летальних випадків через серцево-судинні захворювання та інфаркт міокарда.

Раса

У дослідженні LIFE чорношкірі пацієнти, які застосовували лозартан, мали більш високий ризик розвитку первинної комбінованої кінцевої точки, тобто серцево-судинних захворювань (наприклад, інфаркту міокарда, летальних випадків через серцево-судинні захворювання), особливо інсульту, ніж чорношкірі пацієнти, які застосовували атенолол. Таким чином, результати, отримані при застосуванні лозартану, порівняно з атенололом у дослідженні LIFE щодо серцево-судинної захворюваності/летальності, не стосуються чорношкірих пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ураженням лівого шлуночка.

Дослідження RENAAL

Дослідження RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) — контрольоване клінічне дослідження за участі 1513 пацієнтів з цукровим діабетом типу II, що супроводжується захворюванням нирок, з артеріальною гіпертензією або без неї. 751 пацієнт лікувався лозартаном.

Метою дослідження було продемонструвати переваги нефропротекторної дії лозартану над зниженням артеріального тиску.

Пацієнтів з протеїнурією і рівнем креатиніну в крові 1,3-3,0 мг/дл випадковим чином розподіляли на групи лікування або лозартаном у дозі 50 мг 1 раз на добу, або плацебо, в разі необхідності, для досягнення цільового показника артеріального тиску, виключили інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II або бета-блокатори.

У процесі дослідження було запропоновано підвищити дозу препарату до 100 мг на добу; 72 %

пацієнтів приймали лозартан у дозі 100 мг 1 раз на добу протягом тривалого часу. Інші гіпертензивні засоби (діуретики, антагоністи калію, альфа- та бета-рецептори, а також гіпертензивні засоби центральної дії) застосовували як додаткове лікування залежно від необхідності для двох груп пацієнтів. Тривалість періоду спостереження становила 4,6 року (в середньому 3,4 року).

Первинною кінцевою точкою дослідження була комбінація кінцевої точки – подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові, термінальна стадія ниркової недостатності (необхідність діалізу або трансплантації нирок) або смерть.

У результаті лікування лозартаном (327 випадків), порівняно з лікуванням плацебо (359 випадків), ризик зменшився на 16,1 % ($p = 0,022$) у кількості пацієнтів, в яких основний комбінований кінцевий результат був досягнутий.

Для наступної індивідуальної чи комбінованої первинної кінцевої точки результати показали зниження ризику у групі пацієнтів, які приймали лозартан, на 25,3 % зниження рівня креатиніну в сироватці крові ($p = 0,006$); на 28,6 % зниження рівня ниркової недостатності ($p = 0,009$); на 21 % зниження рівня креатиніну в сироватці крові та ниркової недостатності ($p = 0,010$). Між групами лікування лозартану не було зафіксовано значущих відмінностей за показником летальності. У цьому дослідженні лозартан загалом добре переносився, на що вказувала частота припинення терапії через побічні реакції, яка була порівнянна з групою плацебо.

Дослідження HEAAL

Дослідження HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) — контрольоване клінічне дослідження за участі 3834 пацієнтів віком від 18 до 98 років зі серцевою недостатністю II-IV класу за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA), та з непереносимістю інгібіторів АПФ. Пацієнтів випадковим чином розподіляли на групи лікування або лозартаном у дозі 50 мг 1 раз на добу, або лозартаном у дозі 150 мг на тлі лікування традиційної терапії без застосування інгібіторів АПФ.

Середня тривалість періоду спостереження за пацієнтами становила в середньому 4,7 року. Первинною кінцевою точкою дослідження була комбінована кінцева точка летальності від серцевої недостатності або госпіталізація через серцеву недостатність.

У результаті лікування лозартаном у дозі 150 мг (828 випадків) порівняно з пацієнтами, які застосовували лозартан у дозі 50 мг (889 випадків), ризик зменшився на 10,1 % ($p = 0,027$; 95 % ДІ 0,82–0,99) у кількості пацієнтів, у яких основний комбінований кінцевий результат був досягнутий. Цей результат переважно залежить від зменшення кількості випадків госпіталізації пацієнтів із серцевою недостатністю.

У результаті лікування лозартаном у дозі 150 мг ризик серцевої недостатності зменшився на 13,5 % ($p = 0,025$; 95 % ДІ 0,76–0,98) порівняно з лікуванням лозартаном у дозі 50 мг. Між групами лікування лозартану не було зафіксовано значущих відмінностей за показником летальності.

Ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія спостерігалися частіше у групі пацієнтів, які приймали лозартан у дозі 150 мг, ніж у групі пацієнтів, які приймали лозартан у дозі 50 мг, проте ці побічні реакції не призвели до значного збільшення кількості випадків припинення лікування у групі, яка приймала лозартан у дозі 150 мг.

Дослідження ELITE I та ELITE II

Дослідження ELITE проводилися протягом 48 тижнів за участю 722 пацієнтів зі серцевою недостатністю II-IV класу за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA). Не спостерігалось різниці між пацієнтами, які приймали лозартан, і пацієнтами, які приймали каптоприл, у співвідношенні первинної кінцевої точки довготривалих змін функції нирок.

Спостереження у дослідженнях ELITE I про те, що порівняно зі застосуванням каптоприлу застосування лозартану знижує ризик летальності, не підтвердилося в наступних дослідженнях ELITE II, як описано нижче.

У дослідженнях ELITE II застосування лозартану в дозі 50 мг 1 раз на добу (початкова доза становить 12,5 мг, збільшення дози до 25 мг, потім 50 мг 1 раз на добу) порівняно з пацієнтами, які приймали каптоприл у дозі 50 мг 1 раз на добу (початкова доза становить 12,5 мг, збільшення дози до 25 мг, потім 50 мг 3 раз на добу). Первинною кінцевою точкою даного проспективного дослідження була летальність через різні причини.

Дане дослідження за участю 3152 пацієнтів із серцевою недостатністю II-IV класу за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA) застосовувалося для визначення ступеня летальності при застосуванні лозартану та каптоприлу (період спостереження тривав у середньому 1,5 року). Первинна кінцева точка не виявила жодної статистично значущої різниці між лозартаном і каптоприлом щодо зниження летальності від усіх причин.

Існують дані, що в обох клінічних дослідженнях (неплацебо-контрольованих) у пацієнтів зі серцевою недостатністю переносимість лозартану була вищою, ніж каптоприлу, що вимірювалась на основі значно нижчого рівня частоти відміни терапії через побічні реакції та значно меншою частотою кашлю.

При проведенні досліджень ELITE II спостерігалася підвищена летальність у невеликій підгрупі (22 % від загальної кількості пацієнтів зі серцевою недостатністю), які приймали бета-адреноблокатори на початковому рівні.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Відомо, що два великих рандомізованих контрольованих дослідження (ONTARGET (Поточне міжнародне дослідження з досягнення цільових показників при тривалому лікуванні телмісартаном як монотерапії та комбінованої терапії з раміприлом)) та VA NEPHRON-D (Дослідження лікування нефропатії при діабеті, що проводились департаментом США у справах ветеранів)) вивчали застосування комбінації інгібітора АПФ з блокатором рецепторів ангіотензину II.

ONTARGET – дослідження, проведене за участю пацієнтів зі серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або хворих на цукровий діабет II типу, який супроводжувався ознаками ураження органів-мішеней. VA NEPHRON-D – дослідження, проведене за участю пацієнтів із цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не показали суттєвого сприятливого впливу на результати з боку нирок та/або серцево-судинної системи та летальності, у той же час спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або артеріальної гіпотензії порівняно з монотерапією. З огляду на аналогічні фармакодинамічні властивості, ці результати також можна віднести до інших інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II, зважаючи на їх схожі фармакодинамічні властивості. Таким чином інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Відомо, що дослідження ALTITUDE (Дослідження аліскірену при діабеті II типу із

застосуванням кінцевих точок, пов'язаних зі серцево-судинними та нирковими захворюваннями) – дослідження, призначене для перевірки переваги додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або блокатором рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з цукровим діабетом II типу та хронічним захворюванням нирок або серцево-судинної системи, або обома патологіями. Дослідження було припинено передчасно через підвищений ризик несприятливих результатів. Частота летальності через серцево-судинні захворювання та інсульт у групі аліскірену була вищою, ніж у групі плацебо, а зазначені побічні реакції та серйозні побічні реакції (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія та порушення функції нирок) частіше спостерігалися у групі аліскірену, ніж у групі плацебо.

Діти

Артеріальна гіпертензія у дітей

Метою клінічного дослідження, до якого було включено 177 дітей віком від 6 до 16 років з масою тіла ≥ 20 кг та рівнем клубочкової фільтрації ≥ 30 мл/хв/1,73 м², було встановлення гіпотензивної дії лозартану у дітей. Пацієнти з масою тіла від ≥ 20 кг до < 50 кг застосовували лозартан у дозах 2,5, 25 або 50 мг/добу, а пацієнти з масою тіла ≥ 50 кг застосовували лозартан у дозах 5, 50 або 100 мг/добу. Через 3 тижні було виявлено, що одноразове щоденне застосування лозартану викликало дозозалежне зниження артеріального тиску.

Загалом відповідь на лікування мала дозозалежний характер. Залежність відповіді на лікування від дози особливо очевидна при порівнянні групи, яка отримувала найнижчу дозу, і групи, яка отримувала середню дозу (період I: -6,2 мм рт. ст. проти -11,65 мм рт. ст.); залежність зменшується при порівнянні групи, що отримувала середню дозу, та групи, що отримувала найвищу дозу (період I: -11,65 мм рт. ст. проти -12,21 мм рт. ст.). Найменші з досліджуваних доз, 2,5 мг та 5 мг, що відповідають середній щоденній дозі 0,07 мг/кг, не чинили стійкої антигіпертензивної дії.

Ці результати підтвердилися у II періоді дослідження, коли після 3 тижнів лікування пацієнти були рандомізовані до груп, які отримували лозартан або плацебо. Відмінності у показниках підвищення артеріального тиску збільшилися порівняно з групою, що отримувала плацебо, і були найбільшими в групі, що отримувала середню дозу (6,7 мм рт. ст. для середньої дози проти 5,38 мм рт. ст. для найбільшої дози). Мінімальне підвищення діастолічного тиску у пацієнтів, які отримували плацебо, та пацієнтів, які застосовували лозартан у найнижчій дозі, було однаковим, що знову підтвердило припущення, що найнижча доза лозартану не чинить значної антигіпертензивної дії.

Вплив тривалого застосування лозартану на зростання, статеве дозрівання та загальний розвиток не вивчався. Також не була встановлена ефективність тривалого лікування пацієнтів дитячого віку лозартаном, що проводиться з метою зниження серцево-судинної захворюваності та летальності.

Вплив лозартану на протеїнурію оцінювався у процесі плацебо-контрольованого та активно (амлодипін) контрольованого клінічного дослідження, яке тривало 12 тижнів і включало дітей з артеріальною гіпертензією ($n = 60$) та нормальним артеріальним тиском ($n = 246$) у поєднанні з протеїнурією. У всіх пацієнтів була протеїнурія та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) > 30 мл/хв/1,73 м².

Протеїнурія визначалася як стан, при якому співвідношення білок/креатинін становило $\geq 0,3$.

Пацієнти з артеріальною гіпертензією (віком від 6 до 18 років) були рандомізовані до груп, які застосовували або лозартан ($n = 30$), або амлодипін ($n = 30$). Пацієнти з нормальним артеріальним тиском (віком від 1 до 18 років) були рандомізовані в групи, які застосовували або лозартан ($n = 122$), або плацебо ($n = 124$). Лозартан застосовували у дозі від 0,7 мг/кг до 1,4 мг/кг (до максимальної дози 100 мг/добу). Амлодипін застосовували в дозі від 0,05 мг/кг до 0,2 мг/кг (до максимальної дози 5 мг/добу).

Загалом після 12 тижнів лікування у пацієнтів, які застосовували лозартан, порівняно з вихідним рівнем спостерігалось статистично значуще зниження протеїнурії на 36 % проти 1 % підвищення у групах, які отримували плацебо/амлодипін ($p = 0,001$). У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які застосовували лозартан, зниження протеїнурії порівняно з вихідним рівнем склало -41,5 % (95 % ДІ -29,9; -51,1) проти 2,4 % (95 % ДІ -22,2; 14,1) у групі, яка застосовувала амлодипін. Зниження діастолічного та систолічного артеріального тиску було більшим у групі, яка застосовувала лозартан (-5,5/-3,8 мм рт. ст.), ніж у групі, яка застосовувала амлодипін (-0,1/ 0,8 мм рт. ст.). У дітей з нормальним артеріальним тиском також спостерігалось невелике зниження артеріального тиску при прийомі лозартану (-3,7/-3,4 мм рт. ст.) порівняно з групою, що отримувала плацебо. Значної кореляції між зниженням протеїнурії та артеріального тиску відзначено не було, проте можливо, що зниження протеїнурії в групі, що отримувала лозартан, було частково зумовлене зниженням артеріального тиску.

Довгострокові ефекти лозартану у дітей з протеїнурією вивчалися протягом 3 років у відкритій фазі для вивчення безпеки протягом того ж дослідження, в яку було запрошено всіх пацієнтів, які завершили 12-тижневе базове дослідження. Загалом 268 пацієнтів увійшли у відкриту фазу і були повторно рандомізовані в групу лозартану ($n = 134$) або еналаприлу ($n = 134$), а за 109 пацієнтами спостерігали > 3 років (попередньо визначена точка припинення для > 100 пацієнтів, за якими спостерігали 3 роки у відкритій фазі). Діапазони доз лозартану та еналаприлу, визначені дослідником, становили від 0,30 до 4,42 мг/кг/добу та від 0,02 до 1,13 мг/кг/добу відповідно. Максимальні добові дози 50 мг для маси тіла <50 кг і 100 мг для > 50 кг не були перевищені для більшості пацієнтів у відкритій фазі дослідження.

Таким чином, результати підвищення безпеки показують, що лозартан добре переносився і призводив до стійкого зниження протеїнурії без помітної зміни ШКФ протягом 3 років. Для нормотензивних пацієнтів ($n = 205$) еналаприл мав чисельно більший вплив на протеїнурію порівняно з лозартаном (-33,0 % (95 % ДІ -47,2; -15,0) проти -16,6 % (95 % ДІ - 34,9; 6,8)) та за ШКФ (9,4). Для пацієнтів з артеріальною гіпертензією ($n = 49$) лозартан мав чисельно більший вплив на протеїнурію (-44,5 % (95 % ДІ -64,8; -12,4) проти -39,5 % (95 % ДІ -62, 5; -2,2)) і ШКФ (18,9 (95 % ДІ 5,2)).

Відкрите клінічне дослідження з діапазоном доз було проведено для вивчення безпеки та ефективності лозартану у дітей віком від 6 місяців до 6 років з артеріальною гіпертензією. Загалом 101 пацієнт був рандомізований в одну з трьох різних початкових доз лозартану у відкритій фазі: низька доза 0,1 мг/кг/добу ($n = 33$), середня доза 0,3 мг/кг/добу ($n = 34$) або висока доза 0,7 мг/кг/добу ($n = 34$). З них 27 були немовлятами, які були визначені як діти віком від 6 місяців до 23 місяців.

Досліджуваний препарат був титрований до наступного рівня дози на тижні 3, 6 та 9 для пацієнтів, які не досягли цільових показників артеріального тиску та ще не досягли максимальної дози (1,4 мг/кг/добу, не більше 100 мг/добу) лозартану.

З 99 пацієнтів, які отримували досліджуваний лікарський засіб, 90 пацієнтів (90,9 %) продовжували відкриту фазу дослідження з наступними візитами кожні 3 місяці. Середня

тривалість терапії становила 264 дні.

У результаті середнє зниження артеріального тиску від вихідного рівня було однаковим у всіх групах лікування (зміна від базового показника систолічного артеріального тиску до 3-го тижня склало -7,3, -7,6, і -6,7 мм рт. ст. у групах з низькою, середньою та високою дозою відповідно, зниження від базового показника діастолічного артеріального тиску до 3-го тижня склало -8,2, -5,1 і 6,7 мм рт. ст у групах з низькою, середньою та високою дозою), однак не було статистично значущого дозозалежного ефекту відповіді для систолічного та діастолічного артеріального тиску.

Лозартан у дозах до 1,4 мг/кг зазвичай добре переносився у дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 місяців до 6 років після 12 тижнів лікування. Загальний профіль безпеки виявився порівнянним між групами лікування.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після застосування внутрішньо лозартан добре всмоктується і зазнає первинного метаболізму з утворенням одного активного карбоксильного метаболіту та інших метаболітів, які є фармакологічно неактивними. Біологічна доступність лозартану – близько 33 %. Максимальна концентрація лозартану та його активного метаболіту визначається приблизно через 1 годину і через 3-4 години після прийому відповідно.

Розподіл

Лозартан і його активний метаболіт на ³ 99 % зв'язуються з протеїнами плазми крові, передусім з альбумінами. Об'єм розподілу лозартану становить 34 л.

Біотрансформація

Приблизно 14 % лозартану при внутрішньовенному введенні або пероральному застосуванні перетворюється на активний метаболіт. Після внутрішньовенного і перорального застосування лозартану калію, міченого ¹⁴C, радіоактивність у циркулюючій плазмі крові, як правило, пов'язана з лозартаном та його метаболітом. У невеликої кількості людей (приблизно 1 %) утворюється мінімальна кількість активного метаболіту лозартану.

Окрім фармакологічно активного метаболіту, утворюється низка неактивних метаболітів.

Виведення

Плазмовий кліренс лозартану становить 600 мл/хв, а активного метаболіту – 50 мл/хв. Нирковий кліренс лозартану та його активного метаболіту становить 74 мл і 26 мл за хвилину відповідно. При пероральному застосуванні лозартану приблизно 4 % введеної дози виділяється із сечею у незміненому стані і 6 % – у формі активного метаболіту. Фармакокінетика лозартану та його активного метаболіту є лінійною при дозах лозартану калію до 200 мг.

Після перорального застосування концентрація лозартану та його активного метаболіту знижується поліекспоненційно. Термінальний період напіввиведення лозартану – приблизно

2 години, а активного метаболіту – 6-9 годин. При дозі 100 мг на добу ні лозартан, ні активний метаболіт не кумуються в плазмі крові у значній кількості.

Лозартан та його метаболіти виводяться як із жовчю, так і з сечею. Після перорального застосування/ внутрішньовенного введення ¹⁴C-міченого лозартану приблизно 35 % та 43 % радіоактивно міченого препарату було виявлено в сечі і 58 % та 50 % – у калі відповідно.

Окремі групи пацієнтів

Концентрації лозартану та його активного метаболіту в плазмі крові пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією значущо не відрізняються від даних показників у молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Концентрації лозартану в плазмі крові були у 2 рази вищі у жінок з артеріальною гіпертензією порівняно з чоловіками, тоді як концентрації активного метаболіту в плазмі крові у чоловіків і жінок суттєво не відрізнялися.

При прийомі внутрішньо пацієнтами з легким та помірним алкогольним цирозом печінки концентрації лозартану та його активного метаболіту у плазмі крові виявлялися відповідно у 5 та 1,7 рази вищими, ніж у молодих чоловіків-добровольців.

Концентрації лозартану в плазмі крові у пацієнтів із кліренсом креатиніну вище 10 мл/хв не відрізнялися від таких в осіб із незміненою функцією нирок. При порівнянні площі під кривою «концентрація-час» (AUC) лозартану у пацієнтів із нормальною функцією нирок виявилася приблизно у 2 рази більшою, ніж у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі.

Плазмові концентрації активного метаболіту не змінюються у пацієнтів із порушенням функції нирок або хворих, які перебувають на гемодіалізі.

Ні лозартан, ні активний метаболіт не можна видалити з організму шляхом гемодіалізу.

Фармакокінетика у дітей

Відомо, що фармакокінетика лозартану вивчалася з участю 50 дітей з артеріальною гіпертензією віком від 1 місяця до 16 років, який перорально застосовували 1 раз на добу в дозах від 0,54 до 0,77 мг/кг (середні дози).

Результати показали, що активний метаболіт лозартану утворюється у пацієнтів усіх вікових груп. Результати вказують на приблизно аналогічні показники фармакокінетики лозартану після перорального застосування у новонароджених і дітей дошкільного і шкільного віку. Фармакокінетичні показники метаболіту відрізнялися більше залежно від вікової групи. При порівнянні дітей дошкільного віку і підлітків такі відмінності були статистично значущими. Експозиція у новонароджених/немовлят була порівняно високою.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 років.
- Лікування захворювання нирок у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом II типу з протеїнурією $\geq 0,5$ г/добу – як частина антигіпертензивної терапії (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Протипоказання», «Взаємодія з іншими

лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

· Лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих, коли застосування інгібіторів АПФ не вважається доцільним через непереносимість, особливо при кашлі, або протипоказане. Пацієнтів із серцевою недостатністю, стан яких стабілізувався при застосуванні інгібітора АПФ, не слід переводити на лікування лозартаном. У пацієнта фракція викиду лівого шлуночка має становити $\leq 40\%$, стан повинен бути клінічно стабільним, також пацієнтові слід дотримуватися встановленого режиму лікування щодо хронічної серцевої недостатності.

· Для зниження ризику розвитку інсульту у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією і

гіпертрофією лівого шлуночка, що підтверджено ЕКГ (див. «Дослідження LIFE» та «Раса» у розділі «Фармакологічні властивості»).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу лікарського засобу (див. розділ «Склад»);

- тяжкі порушення функції печінки;

- вагітність або планування вагітності (див. розділи «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності або годування груддю»);

- одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок ($\text{ШКФ} < 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інші гіпотензивні препарати можуть посилювати гіпотензивний ефект лозартану. Одночасне застосування з іншими препаратами, що можуть індукувати таку побічну реакцію, як артеріальна гіпотензія (трициклічні антидепресанти, антипсихотичні засоби, баклофен та аміфостин), може підвищувати ризик виникнення артеріальної гіпотензії.

Лозартан метаболізується переважно за участю системи цитохрому P450 (CYP) 2C9 з утворенням активного карбоксикислого метаболіту. Відомо, що флуконазол (інгібітор CYP2C9) знижує експозицію активного метаболіту приблизно на 50 %. Встановлено, що одночасне лікування лозартаном і рифампіцином (індуктор ферментів метаболізму) призводить до зниження на 40 % концентрації активного метаболіту у плазмі крові. Клінічне значення цього ефекту невідоме. Немає відмінності в експозиції при одночасному застосуванні лозартану і флувастатину (слабкого інгібітора CYP2C9).

Так само, як і при застосуванні інших препаратів, які блокують ангіотензин II або його ефекти, одночасне застосування препаратів, що затримують калій в організмі (наприклад калійзберігаючих діуретиків: спіронолактону, триамтерену, амілориду) або можуть підвищувати рівень калію (наприклад, гепарину, лікарських засобів, що містять триметоприм),

добавок, що містять калій, або замінників солей, що містять калій, може призвести до підвищення вмісту калію в сироватці крові. Одночасне застосування таких засобів не рекомендоване.

Про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові та виникнення токсичних проявів повідомлялося при одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ. Також дуже рідко повідомлялося про такі прояви при застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II.

Одночасне застосування літію і лозартану потребує обережності. Якщо застосування такої комбінації вважається необхідним, рекомендовано перевіряти рівень літію в сироватці крові протягом комбінованого лікування.

При одночасному застосуванні антагоністів ангіотензину II і нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), наприклад селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), ацетилсаліцилової кислоти у дозах, що чинять протизапальну дію, неселективних НПЗП, може послаблюватися антигіпертензивний ефект. Одночасне застосування антагоністів ангіотензину II або діуретиків із НПЗП може призводити до підвищення ризику погіршення функції нирок, включаючи можливий розвиток гострої ниркової недостатності, а також до підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з існуючим порушенням функції нирок. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнтам слід проводити відповідну гідратацію; також слід розглянути питання щодо моніторингу функції нирок після початку супутньої терапії, надалі – періодично.

Подвійна блокада (наприклад, при додаванні інгібітора АПФ до антагоніста рецепторів ангіотензину II) повинна обмежуватися індивідуально визначеними випадками з ретельним моніторингом функції нирок. Відомо, що в пацієнтів із діагностованим атеросклеротичним ураженням, серцевою недостатністю або з цукровим діабетом на стадії термінального ураження органів подвійна блокада РААС пов'язується з високою частотою артеріальної гіпотензії, синкопе, гіперкаліємії та змін функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно з монотерапією препаратом, що впливає на РААС.

Відомо, що подвійна блокада РААС при комбінованому застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язується з більш високою частотою побічних реакцій, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно з монотерапією препаратом, що впливає на РААС (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Грейпфрутовий сік містить компоненти, які інгібують фермент CYP450 і можуть знижувати концентрацію активного метаболіту лозартану, що може зменшити терапевтичний ефект. Під час прийому таблеток лозартану слід уникати вживання грейпфрутового соку.

Особливості застосування.

Ангіоневротичний набряк. Слід часто контролювати стан пацієнтів з ангіоневротичним набряком (набряки обличчя, губ, горла та/або язика) в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Артеріальна гіпотензія і водно-сольовий дисбаланс

Симптоматична артеріальна гіпотензія, особливо після застосування першої дози препарату або після підвищення дози, може виникати у пацієнтів зі зниженим внутрішньосудинним

об'ємом або дефіцитом натрію, спричиненими застосуванням сильних діуретиків, дієтичним обмеженням споживання солі, діареєю або блюванням. Такі стани потребують корекції перед початком лікування препаратом СЕНТОР® або зниження початкової дози препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Такі ж самі рекомендації стосуються застосування дітям віком від

6 років.

Електролітний дисбаланс

Електролітний дисбаланс часто спостерігається у пацієнтів із порушенням функції нирок (з цукровим діабетом або без нього), що слід враховувати. Відомо, що у хворих на цукровий діабет II типу та з нефропатією частота виникнення гіперкаліємії була більшою при лікуванні лозартаном порівняно з такою у групі плацебо (див. розділ «Побічні реакції»). Тому слід часто перевіряти концентрацію калію в плазмі крові і показники кліренсу креатиніну, особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю і кліренсом креатиніну 30-50 мл/хв.

Не рекомендоване одночасне застосування лозартану і калійзберігаючих діуретиків, добавок, що містять калій, замінників солі, що містять калій, або інших лікарських засобів, що можуть підвищувати рівень калію в сироватці крові (наприклад, лікарські засоби, що містять триметоприм) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення функції печінки

Грунтуючись на фармакокінетичних даних, що вказують на істотне підвищення концентрації лозартану в плазмі крові хворих на цироз печінки, слід розглянути питання про зниження дози для пацієнтів із наявністю в анамнезі порушень функції печінки. Немає досвіду застосування препарату пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки, тому лозартан не можна приймати таким пацієнтам (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»). Лозартан не рекомендований для застосування дітям із порушеннями функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції нирок

Повідомлялося про порушення функції нирок, включаючи ниркову недостатність, що пов'язували з пригніченням ренін-ангіотензинової системи (особливо у пацієнтів із залежністю функції нирок від системи ренін-ангіотензин-альдостерон, тобто у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або з уже існуючими порушеннями функції нирок).

Препарати, що впливають на РААС, можуть спричиняти підвищення рівня сечовини крові та креатиніну сироватки крові у хворих із двобічним стенозом ниркових артерій або зі стенозом артерії єдиної нирки. Ці зміни у функції нирок можуть бути оборотними після припинення терапії. Слід з обережністю застосовувати лозартан пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або зі стенозом артерії єдиної нирки.

Застосування дітям із порушеннями функції нирок

Лозартан не рекомендований для застосування дітям у яких швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м², оскільки немає відповідних даних щодо застосування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Протягом періоду застосування лозартану слід регулярно перевіряти функцію нирок, оскільки можливе її погіршення. Особливо це стосується ситуацій, коли лозартан застосовують при наявності інших патологічних станів (гарячка, дегідратація), які можуть впливати на ниркову функцію.

Одночасне застосування лозартану та інгібіторів АПФ погіршує функцію нирок, тому така комбінація не рекомендована (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Трансплантація нирки

Немає досвіду щодо безпеки застосування препарату пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

Первинний гіперальдостеронізм

У пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом, як правило, не спостерігається ефекту при застосуванні антигіпертензивних препаратів, що діють шляхом пригнічення ренін-ангіотензинової системи. Тому СЕНТОР® не рекомендований для цієї групи пацієнтів.

Захворювання коронарних артерій та цереброваскулярні захворювання

Як і при застосуванні інших антигіпертензивних препаратів, надмірне зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічними захворюваннями коронарних артерій та цереброваскулярними захворюваннями може призводити до розвитку інфаркту міокарда або інсульту.

Серцева недостатність

Як і при застосуванні інших препаратів, що впливають на РААС, у пацієнтів із серцевою недостатністю з або без порушення функції нирок існує ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії і (часто гострого) порушення функції нирок.

Немає достатнього терапевтичного досвіду застосування лозартану пацієнтам із серцевою недостатністю і супутнім тяжким порушенням функції нирок, пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю (клас IV за класифікацією NYHA), а також пацієнтам із серцевою недостатністю і симптоматичною, небезпечною для життя серцевою аритмією. Тому лозартан слід застосовувати з обережністю такій групі пацієнтів. Слід з обережністю одночасно застосовувати комбінацію лозартану з β-блокаторами (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Стеноз аортального і мітрального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і при застосуванні інших вазодилататорів, з особливою обережністю призначають препарат пацієнтам зі стенозом аортального і мітрального клапанів або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Вагітність

Застосування лозартану не слід розпочинати у період вагітності. За винятком випадків, коли продовження терапії вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід призначити альтернативну антигіпертензивну терапію зі встановленим профілем безпеки щодо застосування у період вагітності. Якщо діагностовано вагітність, лікування лозартаном слід негайно припинити і, якщо необхідно, розпочати альтернативне лікування (див. розділи

«Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Інші попередження і застереження

Як встановлено стосовно інгібіторів АПФ, лозартан та інші антагоністи ангіотензину менш ефективні для зниження артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси, ніж в інших пацієнтів, можливо, через низьку активність реніну у групі таких пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Відомо, що при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищується ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). У зв'язку з подвійною блокадою РААС одночасне застосування аліскірену та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ не рекомендується (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо подвійна блокада вважається абсолютно необхідною, її слід проводити лише під наглядом спеціаліста із частим ретельним моніторингом функції нирок, електролітів та артеріального тиску.

Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не повинні застосовуватися одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Непереносимість лактози

Необхідно врахувати, що таблетка препарату СЕНТОР® 50 мг містить 1,05 мг лактози, таблетка препарату СЕНТОР® 100 мг – 2,1 мг лактози. Пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність. Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Якщо під час застосування даного лікарського засобу підтверджується вагітність, його застосування слід негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенного впливу внаслідок застосування інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності непереконаливі, однак невелике зростання ризику не виключене. Оскільки немає контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРАII), подібні ризики можуть існувати і для цього класу препаратів. За винятком випадків, коли продовження терапії АРАII вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід призначити альтернативну антигіпертензивну терапію зі встановленим профілем безпеки щодо застосування у період вагітності. Якщо діагностовано вагітність, лікування АРАII слід негайно припинити і, якщо необхідно, розпочати альтернативне лікування. Відомо, що застосування АРАII протягом II та III триместрів вагітності спричиняє появу фетотоксичних явищ (зниження функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) і проявів неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо протягом II триместру вагітності застосовувалися АРА II, рекомендовано провести ультразвукове обстеження для перевірки функції нирок і стану кісток черепа.

Стан новонароджених, матері яких застосовували АРАII, слід часто перевіряти щодо розвитку артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Період годування груддю

Через відсутність будь-якої інформації щодо застосування лозартану у період годування груддю прийом лозартану не рекомендується. Бажано застосовувати альтернативні препарати з кращими встановленими профілями безпеки у період годування груддю, особливо при годуванні новонароджених або недоношених немовлят.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не проводилися дослідження щодо впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Однак слід пам'ятати про можливість розвитку таких побічних реакцій як запаморочення та сонливість, особливо на початку лікування та при підвищенні дози препарату.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки СЕНТОР® слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води. Застосування препарату не залежить від вживання їжі.

СЕНТОР® при всіх показаннях застосовують 1 раз на добу, в один і той же час.

Артеріальна гіпертензія

Зазвичай початкова і підтримуюча доза для більшості хворих становить 50 мг 1 раз на добу

(1 таблетка СЕНТОР®, 50 мг). Максимальний антигіпертензивний ефект досягається на 3-6 тижнів від початку лікування. Для деяких пацієнтів дозу препарату можна збільшити до 100 мг (1 таблетка СЕНТОР®, 100 мг) 1 раз на добу (вранці).

Препарат можна застосовувати з іншими антигіпертензивними препаратами, особливо з діуретиками (наприклад, з гідрохлоротіазидом) (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Пацієнти з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом II типу з протеїнурією

$\geq 0,5$ г/добу

Зазвичай початкова доза становить 50 мг (1 таблетка СЕНТОР®, 50 мг) 1 раз на добу. Дозу можна збільшити до 100 мг (1 таблетка СЕНТОР®, 100 мг) 1 раз на добу залежно від того, якими є показники артеріального тиску через 1 місяць після початку лікування. Препарат СЕНТОР® можна застосовувати з іншими антигіпертензивними засобами (зокрема з

діуретиками, блокаторами кальцієвих каналів, блокаторами α - або β -рецепторів, препаратами центральної дії) (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»), а також з інсуліном та іншими гіпоглікемічними препаратами, які широко застосовуються (наприклад, із сульфонілсечовиною, глітазонами та інгібіторами глюкозидази).

Серцева недостатність

Зазвичай початкова доза лозартану для лікування пацієнтів із серцевою недостатністю становить 12,5 мг 1 раз на добу (слід застосовувати препарат з відповідним дозуванням). Як правило, дозу збільшують з тижневими інтервалами (наприклад, 12,5 мг на добу, 25 мг на добу, 50 мг на добу, 100 мг на добу і до максимальної дози 150 мг 1 раз на добу), з урахуванням індивідуальної переносимості препарату.

Зниження ризику розвитку інсульту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка, підтвердженою за допомогою ЕКГ

Зазвичай початкова доза становить 50 мг лозартану (1 таблетка СЕНТОР®, 50 мг) 1 раз на добу. Залежно від змін рівня артеріального тиску до лікування слід додати гідрохлоротіазид у низькій дозі та/або збільшити дозу лозартану до 100 мг (1 таблетка СЕНТОР®, 100 мг) 1 раз на добу (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Окремі групи пацієнтів

Застосування пацієнтам зі зниженим об'ємом циркулюючої крові

Пацієнтам зі зниженим об'ємом циркулюючої крові (наприклад, унаслідок лікування високими дозами діуретиків) розпочинати терапію необхідно з дози 25 мг (1/2 таблетки СЕНТОР®, 50 мг)

1 раз на добу (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування пацієнтам із порушенням функції нирок та пацієнтам, яким проводять гемодіаліз

При застосуванні препарату СЕНТОР® пацієнтам із порушенням функції нирок, а також пацієнтам, яким проводять гемодіаліз, початкову корекцію дози проводити не потрібно.

Застосування пацієнтам із порушенням функції печінки

Для пацієнтів із порушенням функції печінки в анамнезі слід розглянути питання щодо призначення препарату у меншій дозі. Немає досвіду лікування пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки, тому лозартан протипоказаний цій групі пацієнтів (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Застосування дітям

Діти віком від 6 місяців до 6 років

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям віком від 6 місяців до 6 років не встановлені. Наявні на даний момент дані описані в розділі «Фармакологічні властивості», але рекомендацій щодо дозування немає.

Діти віком від 6 до 18 років

Для дітей, які можуть ковтати таблетки і в яких маса тіла більше 20 кг та менше 50 кг, рекомендована доза лозартану становить 25 мг (1/2 таблетки СЕНТОР®, 50 мг) 1 раз на добу. У виняткових випадках дозу можна збільшити до максимальної – 50 мг 1 раз на добу. Дозу слід коригувати залежно від впливу на рівень артеріального тиску.

Для пацієнтів з масою тіла понад 50 кг зазвичай доза становить 50 мг 1 раз на добу. У виняткових випадках дозу можна збільшити до максимальної – 100 мг 1 раз на добу. Застосування дітям доз, що перевищують 1,4 мг/кг (або більше 100 мг) на добу, не вивчалось.

Лозартан не рекомендований для застосування дітям віком до 6 років, оскільки даних щодо застосування препарату цій групі пацієнтів недостатньо.

Лозартан не рекомендовано застосовувати дітям у яких ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м², оскільки немає відповідних даних щодо застосування препарату цій категорії пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»). Лозартан також не рекомендується для застосування дітям із порушеннями функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування пацієнтам літнього віку

Зазвичай немає потреби у коригуванні початкової дози пацієнтам літнього віку, хоча слід враховувати можливість призначення препарату у початковій дозі 25 мг пацієнтам віком від 75 років.

Діти.

Лозартан не рекомендується для застосування дітям віком до 6 років, оскільки дані щодо застосування препарату цій категорії пацієнтів обмежені.

Передозування.

Симптоми інтоксикації. Дані щодо передозування у людей обмежені. Найбільш ймовірними симптомами можуть бути артеріальна гіпотензія і тахікардія. Брадикардія може виникати при парасимпатичній (вагальній) стимуляції.

Лікування інтоксикації. При виникненні симптоматичної артеріальної гіпотензії слід проводити підтримуючу терапію. Лікувальні заходи залежать від тривалості часу, що минув після прийому препарату, характеру і тяжкості симптомів.

Пріоритетним заходом має бути стабілізація функції серцево-судинної системи. Після перорального прийому у разі передозування показане застосування активованого вугілля у відповідній дозі. Слід часто контролювати основні показники життєдіяльності організму та коригувати при необхідності. Лозартан та активні метаболіти не видаляються при проведенні гемодіалізу.

Побічні реакції.

Відомо, що лозартан вивчався в рамках таких клінічних досліджень:

- контрольоване клінічне дослідження за участю > 3 000 дорослих пацієнтів віком від 18 років з есенціальною артеріальною гіпертензією;
- контрольоване клінічне дослідження за участю 177 дітей віком від 6 до 16 років з артеріальною гіпертензією;
- контрольоване клінічне дослідження за участю > 9 000 пацієнтів віком від 55 до 80 років з артеріальною гіпертензією в поєднанні з гіпертрофією лівого шлуночка (див. «Дослідження LIFE» у розділі «Фармакологічні властивості»);
- контрольоване клінічне дослідження за участю > 7 700 дорослих пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (див. «Дослідження LIFE» у розділі «Фармакодинаміка»);
- контрольоване клінічне дослідження за участю > 1 500 пацієнтів віком від 31 року з цукровим діабетом II типу в поєднанні з протеїнурією (див. «Дослідження RENAAL» у розділі «Фармакологічні властивості»).

Побічною реакцією, про яку найчастіше повідомлялося, було запаморочення. Частота побічних реакцій, вказаних нижче, визначена як: дуже часті: $\geq 1/10$; часті: від $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечасті: від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; поодинокі: від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$; рідкісні: $< 1/10000$; частота невідома (не може бути оцінена з наявних даних).

Частота побічних реакцій, виявлених у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях та у постмаркетинговий період

Побічні реакції за класами систем органів	Частота побічних реакцій				Інше
	Пацієнти з артеріальною гіпертензією	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка серця	Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом II типу з нирковою недостатністю	
З боку системи крові і лімфатичної системи					
анемія			часті		частота невідома
тромбоцитопенія					частота невідома
З боку імунної системи					
реакції гіперчутливості, анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк* та васкуліт**					поодинокі
Психічні порушення					
депресія					частота невідома
З боку нервової системи					

Побічні реакції за класами систем органів	Частота побічних реакцій				Інше
	Пацієнти з артеріальною гіпертензією	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка серця	Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом II типу з нирковою недостатністю	
запаморочення	часті	часті	часті	часті	
сонливість	нечасті				
головний біль	нечасті		нечасті		
розлади сну (безсоння)	нечасті				
парестезія			поодинокі		
мігрень					частота невідома
дисгевзія					частота невідома
<i>З боку органів слуху та лабіринту</i>					
вертиго	часті	часті			
дзвін у вухах					частота невідома
<i>З боку серця</i>					
пальпітація	нечасті				
стенокардія	нечасті				
синкопе			поодинокі		
фібриляція передсердь			поодинокі		
інсульт			поодинокі		
<i>З боку судинної системи</i>					
(ортостатична) артеріальна гіпотензія (в т.ч. дозозалежний ортостатичний ефект) ¹	нечасті		часті	часті	
<i>З боку респіраторного тракту, органів грудної клітки та середостіння</i>					
диспное			нечасті		
кашель			нечасті		частота невідома
<i>З боку травного тракту</i>					
абдомінальний біль	нечасті				
запор	нечасті				
діарея			нечасті		частота невідома
нудота			нечасті		
блювання			нечасті		
<i>З боку гепатобіліарної системи</i>					
панкреатит					частота невідома
гепатит					рідко
порушення функції печінки					частота невідома
<i>З боку шкіри та підшкірної сполучної тканини</i>					
кропив'янка			нечасті		частота невідома
свербіж			нечасті		частота невідома
висипання	нечасті		нечасті		частота невідома
світлочутли-вість					частота невідома
<i>З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини</i>					
міалгія					частота невідома
артралгія					частота невідома
рабдоміоліз					частота невідома
<i>З боку нирок і сечовивідних шляхів</i>					

Побічні реакції за класами систем органів	Частота побічних реакцій				Інше
	Пацієнти з артеріальною гіпертензією	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка серця	Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом II типу з нирковою недостатністю	Постмаркетингові спостереження
порушення функції нирок			часті		
ниркова недостатність			часті		
<i>З боку репродуктивної системи і молочних залоз</i>					
еректильна дисфункція/імпотенція					частота невідома
<i>Загальний стан та порушення, пов'язані зі способом застосування препарату</i>					
астенія	нечасті	часті	нечасті	часті	
слабкість	нечасті	часті	нечасті	часті	
набряки	нечасті				
нездужання					частота невідома
<i>Дослідження</i>					
гіперкаліємія	часті		нечасті [†]	часті [‡]	
підвищення рівня аланінаміно-трансферази (АЛТ) [§]	поодинокі				
підвищення рівня сечовини в крові, креатиніну та калію в сироватці крові			часті		
гіпонатріємія					частота невідома
гіпоглікемія				часті	

* У тому числі набряк гортані, глотки, обличчя, губ, голосової щілини та/або язика (що призводить до обструкції дихальних шляхів); у деяких пацієнтів в анамнезі був ангіоневротичний набряк (набряк Квінке), пов'язаний із застосуванням інших препаратів, у тому числі інгібіторів АПФ.

** Включаючи пурпуру Шенляйна-Геноха.

|| Особливо в пацієнтів із внутрішньосудинною дегідратацією (наприклад, у разі тяжкої серцевої недостатності або при лікуванні діуретиками у високих дозах).

[†] Часто спостерігається у пацієнтів, які приймали 150 мг лозартану замість 50 мг.

[‡] У клінічному дослідженні, проведеному за участю хворих на цукровий діабет II типу з нефропатією, гіперкаліємія > 5,5 ммоль/л спостерігалася у 9,9 % пацієнтів, які отримували лозартан, таблетки, та в 3,4 % пацієнтів, які отримували плацебо.

[§] Зазвичай оборотні при припиненні терапії.

Нижчезазначені додаткові побічні реакції виникали частіше у пацієнтів, які отримували лозартан, ніж плацебо (частота невідома): біль у спині, інфекції сечовивідних шляхів та грипоподібні симптоми.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: як наслідок інгібування РААС, повідомлялося про зміни функції нирок, включаючи ниркову недостатність, у пацієнтів групи ризику; такі зміни ниркової функції можуть бути оборотними при припиненні терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти: профіль побічних реакцій у дітей подібний до профілю у дорослих пацієнтів. Дані щодо побічних реакцій у дітей обмежені.

Звітність про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції лікарського засобу має важливе значення. Це забезпечує безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці для захисту від впливу вологи. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; 1 або 3 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Заявник. ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

Місцезнаходження заявника.

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.

Виробник. ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. кн. Ю. Понятовського, 5, Гродзиськ Мазовецький, 05-825, Польща.

Виробник. ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.