

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛОТАР®

(LOTAR®)

Склад:

діюча речовина: лозартан;

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

допоміжні речовини: магнію стеарат; целюлоза мікрокристалічна; крохмаль

```
прежелатинізований; натрію крохмальгліколят (тип А); лактоза, моногідрат;
```

оболонка таблетки по 50 мг: гідроксипропілцелюлоза; титану діоксид (Е 171).

оболонка таблетки по 100 мг: гідроксипропілцелюлоза; титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий 10 (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 50 мг

круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого кольору, з рискою з одного боку;

таблетки по 100 мг

круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою світло-жовтого кольору, з рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Прості препарати антагоністів рецепторів ангіотензину II.

Код АТХ C09C A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лозартан – синтетичний антагоніст рецепторів ангіотензину II (типу АТ₁) для перорального застосування. Ангіотензин II – потужний вазоконстриктор, головний активний гормон ренін-

ангіотензинової системи (РАС) і один з найважливіших факторів у патофізіології артеріальної гіпертензії. Ангіотензин II зв'язується з AT_1 -рецептором, наявним у багатьох тканинах (наприклад, у гладеньких м'язах судин, надниркових залозах, нирках і серці), визначає каскад важливих біологічних ефектів, включаючи вазоконстрикцію і вивільнення альдостерону. Ангіотензин II також стимулює проліферацію гладеньком'язових клітин.

Лозартан селективно зв'язується з AT_1 -рецептором. В умовах *in vitro* і *in vivo* лозартан і його фармакологічно активний метаболіт – карбоксильна кислота (Е 3174) – блокують усі фізіологічно значущі ефекти ангіотензину II незалежно від джерела або шляху синтезу.

Лозартан не зв'язує і не блокує рецептори інших гормонів та іонні канали, важливі для серцево-судинної регуляції. Лозартан не інгібує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) (кініназу II) – фермент, що сприяє розпаду брадикініну. Внаслідок цього ефекти, безпосередньо не пов'язані з блокадою AT_1 -рецептора (наприклад, збільшення вираженості ефектів брадикініну), не асоціювалися із застосуванням лозартану.

Під час застосування лозартану усунення негативної оборотної реакції ангіотензину II на секрецію реніну призводить до підвищення активності реніну у плазмі крові. Таке підвищення активності призводить до зростання ангіотензину II у плазмі крові. Проте антигіпертензивна активність і зниження концентрації альдостерону плазми крові зберігаються, що вказує на ефективну блокаду рецепторів ангіотензину II. Після відміни лозартану активність реніну у плазмі крові та показники рівня ангіотензину II протягом 3 днів повертаються до початкових значень.

І лозартан, і його активний метаболіт мають набагато вищий афінітет до рецепторів типу AT_1 , ніж до рецепторів типу AT_2 . Активний метаболіт у 10-40 разів активніший, ніж лозартан в однакових кількостях.

Дослідження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

У контрольованих клінічних дослідженнях 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 (віком до 65 років) та старшого віку.

Дослідження LIFE

Дослідження LIFE (Losartan Intervention For Endpoint) - дослідження впливу лозартану на кінцеву точку зниження тяжкості артеріальної гіпертензії 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 пацієнти негроїдної раси, 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 пацієнтів негроїдної раси 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, титрованим за необхідності, для досягнення відповідного артеріального тиску, або плацебо, на тлі антигіпертензивної терапії, за винятком інгібіторів АПФ, антагоністів ангіотензину II або бета-блокаторів.

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 із серцевою недостатністю), які приймали бета-адреноблокатори на початковому рівні.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

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 із 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.

ALTITUDE (Дослідження аліскірену при діабеті II типу із застосуванням кінцевих точок, пов'язаних із 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 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 до 1,4 мг/кг (до максимальної дози 100 мг/добу). Амлодипін застосовували в дозі від 0,05 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.

Довгостроковий ефект лозартану у дітей з протеїнурією вивчався 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 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.

Всмоктування. Після перорального прийому лозартан добре всмоктується і піддається метаболізму першого проходження з утворенням активного метаболіту карбоксильної кислоти і неактивних метаболітів. Системна біодоступність лозартану при пероральному прийомі становить приблизно 33 %. Середні пікові концентрації лозартану і його активного метаболіту досягаються відповідно через 1 годину і 3-4 години.

Розподіл. Зв'язок лозартану і його активного метаболіту з білками плазми крові, переважно з альбуміном, становить понад 99 %. Об'єм розподілу – 34 л.

Метаболізм. Приблизно 14 % дози лозартану (при прийомі внутрішньо або внутрішньовенному введенні) перетворюється на його активний метаболіт. Після перорального застосування або після внутрішньовенного застосування лозартану, міченого ^{14}C , радіоактивність циркулюючої плазми крові перш за все пов'язана з наявністю у ній лозартану і його активного метаболіту. Мінімальне перетворення лозартану в його активний метаболіт було відзначено приблизно в 1 % досліджених осіб. Утворюються також біологічно неактивні метаболіти.

Виведення. Плазмовий кліренс лозартану і його активного метаболіту становить приблизно 600 і 50 мл/хв відповідно. Нирковий кліренс лозартану і його активного метаболіту становить приблизно 74 і 26 мл/хв відповідно. Після перорального застосування лозартану приблизно 4 % дози виводиться у незміненому вигляді із сечею і приблизно 6 % дози виводиться із сечею у вигляді активного метаболіту. Лозартан і його активний метаболіт мають лінійну фармакокінетику при пероральному застосуванні лозартану калію у дозах до 200 мг.

Після перорального застосування плазмові концентрації лозартану і його активного метаболіту знижуються поліекспоненційно з кінцевим $T_{1/2}$ приблизно протягом 2 годин і 6-9 годин відповідно. Після одноразового застосування препарату в дозі 100 мг ні лозартан, ні його активний метаболіт істотно не накопичуються у плазмі крові.

Виведення лозартану і його метаболітів відбувається з жовчю і сечею. Після перорального застосування лозартану, міченого ^{14}C , приблизно 35 % радіоактивної мітки виявляється у сечі і 58 % – у калі. Після внутрішньовенного застосування лозартану, міченого ^{14}C , приблизно 43 % радіоактивної мітки виявляється у сечі і 50 % – у калі.

Фармакокінетика в особливих груп пацієнтів

Концентрація лозартану і його активного метаболіту у плазмі крові в осіб літнього віку з артеріальною гіпертензією значущо не відрізняється від даних показників у молодших

пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Концентрація лозартану у плазмі крові була у 2 рази вища у жінок з артеріальною гіпертензією порівняно з чоловіками з артеріальною гіпертензією. Концентрації активного метаболіту у чоловіків і жінок не розрізнялися.

Після перорального застосування лозартану у пацієнтів із цирозом печінки алкогольного генезу легкого і помірного ступеня тяжкості концентрація лозартану і його активного метаболіту у плазмі крові виявилася у 5 і 1,7 раза (відповідно) більше, ніж у молодих здорових добровольців чоловічої статі (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Концентрація лозартану у плазмі крові у пацієнтів з кліренсом креатиніну вище 10 мл/хв не відрізнялася від такої в осіб з нормальною функцією нирок. При порівнянні величина площі під фармакокінетичною кривою у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, приблизно у 2 рази більша, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

Плазмова концентрація активного метаболіту не змінюється у пацієнтів із порушеннями функції нирок або у хворих, які перебувають на гемодіалізі.

Ні лозартан, ні його активний метаболіт не можна вивести за допомогою гемодіалізу.

Фармакокінетика у дітей

Фармакокінетика лозартану була досліджена у 50 пацієнтів з артеріальною гіпертензією у дітей віком від 1 місяця до 16 років після перорального прийому приблизно 0,54–0,77 мг/кг лозартану один раз на добу (середні дози). Результати показали, що активний метаболіт утворюється з лозартану в усіх вікових групах. Результати показали приблизно подібні фармакокінетичні параметри лозартану після перорального застосування у немовлят і дітей раннього віку, дітей дошкільного віку, дітей шкільного віку та підлітків. Фармакокінетичні параметри метаболіту більшою мірою відрізнялися між віковими групами. При порівнянні дітей дошкільного віку з підлітками ці відмінності стають статистично достовірними. Експозиція у немовлят/дітей ясельного віку була порівняно високою.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих, а також у 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.
- Лікування хронічної серцевої недостатності (у пацієнтів віком від 60 років), коли застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) вважається неможливим через несумісність, особливо при кашлі, або протипоказане. Пацієнтів із серцевою недостатністю, стан яких стабілізувався при застосуванні інгібітору АПФ, не слід переводити на лікування лозартаном. У пацієнта фракція викиду лівого шлуночка повинна становити ≤ 40 %, стан має бути клінічно стабільним, також пацієнтові слід дотримуватися встановленого режиму

лікування щодо хронічної серцевої недостатності.

- Зниження ризику розвитку інсульту у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка, що підтверджено ЕКГ.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-яких інших компонентів препарату.

Тяжка печінкова недостатність.

Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Протипоказане одночасне застосування лозартану з лікарськими засобами, які містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом та порушенням функції нирок (ШКФ [швидкість клубочкової фільтрації] < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інші антигіпертензивні засоби можуть збільшувати гіпотензивну дію лозартану. Одночасне застосування препаратів (наприклад трициклічні антидепресанти, нейролептики, баклофен, аміфостин), що знижують артеріальний тиск як основний або побічний ефект, може збільшувати ризик розвитку артеріальної гіпотензії.

При одночасному застосуванні антагоністів ангіотензину II і нестероїдних протизапальних засобів (наприклад селективних інгібіторів циклооксигенази-2, ацетилсаліцилової кислоти у протизапальних дозах і неселективних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ)) може відбутися ослаблення гіпотензивного ефекту. У пацієнтів із порушенням функції нирок одночасне застосування антагоністів ангіотензину II або діуретиків і НПЗЗ може спричинити погіршення функції нирок, у тому числі гостру ниркову недостатність і збільшення калію у сироватці крові.

Дану комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнтів необхідно відповідно гідратувати і контролювати ниркову функцію після початку і періодично протягом одночасної терапії.

Лозартан переважно метаболізується цитохромом P450 (CYP)2C9 з формуванням активного метаболіту карбоксильної кислоти. Було встановлено, що флуконазол (інгібітор CYP2C9) зменшує рівень активного метаболіту приблизно на 50 %. Одночасне застосування лозартану з рифампіцином (індуктор ферментів метаболізму) дало зниження плазмової концентрації активного метаболіту на 40 %. Клінічна значущість цього ефекту невідома. При одночасному застосуванні з флувастатином (слабкий інгібітор CYP2C9) відмінність впливу не була виявлена.

Як і при застосуванні інших засобів, що блокують утворення ангіотензину II або його ефекти, одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактон, тріамтерен, амілорид) або засобів, що підвищують рівень калію (наприклад, гепарин, препаратів, що

містять триметоприм), калієвих добавок і солей, що містять калій, може призвести до підвищення рівня калію у сироватці крові. Одночасне застосування не рекомендується.

При одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ було зареєстровано оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові і розвиток токсичності. Також були зареєстровані окремі випадки з антагоністами рецепторів ангіотензину II. При одночасному застосуванні літію з лозартаном слід бути обережними. Якщо дана комбінація необхідна, рекомендується контролювати рівень літію у сироватці крові.

Існують дані, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) комбінованим застосуванням інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з більшою частотою виникнення таких небажаних явищ як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно із застосуванням одного засобу, що впливає на РААС) (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Грейпфрутовий сік містить компоненти, які інгібують ферменти 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.

Гіперчутливість. Ангіоневротичний набряк. Необхідно ретельно контролювати пацієнтів з ангіоневротичним набряком в анамнезі (набряк обличчя, губ, горла і/або язика) (див. розділ «Побічні реакції»).

Ангіоневротичний набряк кишечника.

Повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку кишечника у пацієнтів, які застосовували блокатори рецепторів ангіотензину II, включаючи лозартан (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігався біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми минали після відміни блокаторів рецепторів ангіотензину II. Якщо діагностовано ангіоневротичний набряк кишечника, застосування лозартану слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Артеріальна гіпотензія і порушення водно-електролітного балансу. У пацієнтів зі зниженим об'ємом циркулюючої крові (ОЦК) (наприклад, при прийомі діуретиків у високих дозах, з обмеженням споживання солі, діареєю або блюванням) може розвинутися симптоматична гіпотензія. До початку лікування лозартаном необхідна корекція ОЦК або зниження початкової дози препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Це також стосується дітей віком від 6 років.

Порушення водно-електролітного балансу. Є характерним для пацієнтів із нирковою недостатністю, з цукровим діабетом або без цукрового діабету, тому при призначенні препарату цій категорії пацієнтів слід бути особливо обережними. 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»). Плазмову концентрацію калію, а також кліренс креатиніну слід ретельно контролювати, особливо у хворих із серцевою недостатністю і кліренсом креатиніну від 30 до 50 мл/хв.

Одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків, калієвих харчових добавок, калієвмісних замінників солі або інших препаратів, які можуть призводити до підвищення концентрації калію в сироватці крові (наприклад, препаратів, що містять триметоприм), із лозартаном не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Подвійна блокада РААС

Є доказові дані про те, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та пригнічує функцію нирок (включаючи розвиток гострої ниркової недостатності). У зв'язку з цим подвійна блокада РААС комбінованим застосуванням інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У випадку крайньої необхідності подвійної блокади РААС її слід проводити під наглядом спеціаліста та з ретельним моніторингом функції нирок, електролітного балансу та артеріального тиску.

Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Порушення функції печінки. Враховуючи фармакокінетичні дані, що вказують на істотне підвищення концентрації лозартану у плазмі крові у хворих із цирозом печінки, для пацієнтів з наявністю в анамнезі порушень функції печінки необхідно зменшити дозу препарату. Оскільки не існує терапевтичного досвіду застосування лозартану пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю, не рекомендується застосовувати його цій групі пацієнтів (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»). Препарат не рекомендований для застосування дітям із порушеннями функції печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції нирок. Унаслідок інгібування РААС у деяких пацієнтів (зокрема у пацієнтів, у яких функція нирок залежить від РААС, пацієнтів із тяжкою формою серцевої недостатності або існуючими порушеннями функції нирок) були помічені зміни функції нирок, включаючи ниркову недостатність. Деякі препарати, що спричиняють дію на РААС, можуть збільшувати рівень сечовини крові і сироваткового креатиніну у пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки; ці зміни можуть зникати після припинення терапії.

Необхідно бути обережними при застосуванні лозартану пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки.

Застосування дітям із порушеннями функції нирок. Препарат не рекомендований для застосування дітям зі ШКФ <30 мл/хв/1,73 м², оскільки немає відповідних даних щодо застосування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Протягом періоду застосування препарату слід регулярно перевіряти функцію нирок, оскільки можливе її погіршення. Особливо це стосується ситуацій, якщо лозартан застосовувати при наявності інших патологічних станів (гарячка, дегідратація), що можуть впливати на функцію нирок.

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. Не існує ніякого досвіду застосування препарату пацієнтам із нещодавною трансплантацією нирки.

Первинний гіперальдостеронізм. Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом зазвичай не реагують на гіпотензивні препарати, що інгібують систему ренін-ангіотензину. Таким чином, застосування лозартану не рекомендується.

У пацієнтів з ішемічною хворобою серця і цереброваскулярними захворюваннями при застосуванні гіпотензивних засобів надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

У пацієнтів із серцевою недостатністю з/або без ниркової недостатності під час застосування препаратів, що діють на РАС, існує ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії і ниркової недостатності (часто – гострої). Не існує достатнього терапевтичного досвіду застосування лозартану пацієнтам із серцевою недостатністю і супутньою тяжкою нирковою недостатністю, пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю (NYHA клас IV), а також пацієнтам із серцевою недостатністю і симптоматичними порушеннями ритму, що загрожують життю.

Лозартан слід з обережністю застосовувати цій групі пацієнтів. Також слід бути обережними при одночасному застосуванні лозартану з β-блокаторами (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Стеноз аорти, стеноз мітрального клапана та обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія. Як і при застосуванні інших судинорозширювальних засобів, особлива обережність необхідна для пацієнтів зі стенозом аорти, мітральним стенозом або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Допоміжні речовини. Препарат містить лактозу. Пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа і глюкозо-галактозна мальабсорбція не слід застосовувати даний препарат.

Інші застереження. Як встановлено щодо інгібіторів АПФ, лозартан та інші антагоністи ангіотензину менш ефективні у пацієнтів негроїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас, можливо, через низьку активність реніну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які є представниками негроїдної раси.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом настала вагітність, його застосування слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенного впливу внаслідок застосування інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності непереконливі; однак невелике зростання ризику не

виключено. Оскільки немає контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику при застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРАІІ), подібні ризики можуть існувати і для цього класу препаратів. За винятком випадків, коли продовження терапії АРАІІ вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід призначити альтернативну гіпертензивну терапію зі встановленим профілем безпеки щодо застосування у період вагітності. Якщо діагностовано вагітність, лікування АРАІІ слід негайно припинити і, якщо необхідно, розпочати альтернативне лікування.

Відомо, що застосування АРАІІ протягом II та III триместрів індукує фетотоксичність (послаблення функції нирок, олігогідрамніон, затримку осифікації кісток черепа) і неонатальну токсичність (ниркову недостатність, артеріальну гіпотензію, гіперкаліємію).

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

Стан новонароджених, матері яких застосовували АРАІІ, слід часто перевіряти стосовно розвитку артеріальної гіпотензії.

Годування груддю. Оскільки немає інформації щодо застосування лозартану у період годування груддю, не рекомендується призначати цей препарат у цей період. Бажано застосовувати альтернативне лікування препаратами з краще вивченим профілем безпеки щодо годування груддю, особливо у період новонародженості або якщо дитина недоношена.

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

Слід пам'ятати, що при антигіпертензивній терапії, зокрема на початку терапії або при підвищенні дози препарату, можуть виникати запаморочення або сонливість.

Спосіб застосування та дози.

Препарат слід приймати внутрішньо незалежно від вживання їжі, запиваючи однією склянкою води.

При *артеріальній гіпертензії* звичайна початкова і підтримуюча доза для більшості пацієнтів становить 50 мг 1 раз на добу. Максимальний антигіпертензивний ефект досягається через 3–6 тижнів після початку терапії. Деяким пацієнтам для досягнення більшого ефекту дозу можна збільшити до 100 мг 1 раз на добу (зранку).

Можливе застосування препарату як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами, особливо з діуретиками (наприклад, з гідрохлоротіазидом) (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

При лікуванні захворювань нирок у пацієнтів з *артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом*

II типу з протеїнурією $\geq 0,5$ г/добу у складі антигіпертензивної терапії стандартна початкова доза препарату становить 50 мг 1 раз на добу. Надалі рекомендується збільшити

дозу препарату до 100 мг 1 раз на добу з урахуванням ступеня зниження артеріального тиску після одного місяця від початку терапії. Препарат можна призначати одночасно з іншими антигіпертензивними засобами (діуретики, блокатори кальцієвих каналів, α - і β -адреноблокатори, препарати центральної дії), інсуліном та іншими гіпоглікемічними засобами (похідні сульфонілсечовини, глітазони та інгібітори глюкозидази).

Зазвичай початкова доза лозартану при *серцевій недостатності* становить 12,5 мг 1 раз на добу (у цьому випадку слід застосовувати лікарський засіб з відповідним дозуванням). Як правило, доза збільшується з тижневими інтервалами (наприклад, 12,5 мг на добу, 25 мг на добу, 50 мг на добу, 100 мг на добу до максимальної дози 150 мг 1 раз на добу) з урахуванням індивідуальної непереносимості лікарського засобу.

Для зниження ризику виникнення *серцево-судинних захворювань і летальності у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка* стандартна початкова доза препарату становить 50 мг 1 раз на добу. Надалі рекомендується додати гідрохлоротіазид у низьких дозах або збільшити дозу лозартану до 100 мг 1 раз на добу з урахуванням ступеня зниження артеріального тиску.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнтам зі *зниженим ОЦК* (наприклад, при прийомі діуретиків у високих дозах) початкову дозу препарату слід зменшити до 25 мг 1 раз на добу. Оскільки таблетка, вкрита плівковою оболонкою, неподільна, слід застосовувати лозартан в іншій лікарській формі.

Пацієнти з *нирковою недостатністю і пацієнти, які перебувають на діалізі*. Немає необхідності у підборі початкової дози пацієнтам з *нирковою недостатністю*, включаючи хворих, які перебувають на діалізі.

Пацієнти з *печінковою недостатністю*. Пацієнтам із захворюванням печінки в анамнезі рекомендується призначати препарат у нижчих дозах. Застосування лозартану протипоказано пацієнтам з *тяжкою печінковою недостатністю*, оскільки не існує терапевтичного досвіду у даній групі пацієнтів.

Застосування дітям

Діти віком від 6 місяців до 6 років. Безпека та ефективність застосування дітям віком від 6 місяців до 6 років не встановлені. Наявні на даний момент дані описані в розділі «Фармакологічні властивості», але рекомендації щодо дозування надати не можна.

Діти віком від 6 до 18 років. Дітям, які можуть ковтати таблетки і в яких маса тіла більше 20 кг та менше 50 кг, рекомендована доза становить 25 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 більше 50 кг зазвичай разова доза становить 50 мг 1 раз на добу. У виняткових випадках дозу можна збільшити до максимальної – 100 мг 1 раз на добу. Застосування доз, що перевищують 1,4 мг/кг (або більше 100 мг) на добу, у дітей не вивчали.

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

Препарат не рекомендується застосовувати дітям зі ШКФ <30 мл/хв/1,73 м², оскільки немає

відповідних даних щодо застосування.

Лозартан також не рекомендується для застосування дітям із порушеннями функції печінки.

Пацієнти літнього віку. Немає необхідності у підборі дози пацієнтам літнього віку, хоча рекомендується розпочинати лікування з дози 25 мг пацієнтам віком від 75 років.

Діти.

Безпека та ефективність застосування лозартану дітям віком до 6 років не встановлені.

Передозування.

Не повідомляли про випадки передозування препарату. Найімовірнішими симптомами, залежно від об'єму передозування, будуть артеріальна гіпотензія, тахікардія. Може виникнути брадикардія через стимуляцію парасимпатичної (вагусної) іннервації.

Лікування. У випадку виникнення симптомної артеріальної гіпотензії необхідно використовувати підтримувальну терапію.

Проведення заходів залежить від часу прийому препарату, тяжкості і виду симптомів. Насамперед слід приділити увагу стабілізації серцево-судинної системи. Після перорального прийому рекомендується застосовувати активоване вугілля. Слід провести ретельний контроль за життєво важливими показниками і у разі необхідності стабілізувати їх. Ні лозартан, ні його активний метаболіт не виводяться з організму за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

Відомо, що лозартан вивчався в рамках таких клінічних досліджень:

- контрольоване клінічне дослідження за участю >3000 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 >9000 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 >7700 дорослих пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (див. «Дослідження LIFE» у розділі «Фармакодинаміка»);
- контрольоване клінічне дослідження за участю >1500 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	Постмаркетингові спостереження
<i>З боку системи крові і лімфатичної системи</i>					
анемія			часті		частота невідома
тромбоцито-пенія					частота невідома
<i>З боку імунної системи</i>					
реакції гіперчутливості, анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк* та васкуліт**					поодинокі
<i>Психічні порушення</i>					
депресія					частота невідома
<i>З боку нервової системи</i>					
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) [†]	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		
ангіоневротичний набряк кишечника					рідко
<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>					
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 функції нирок 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.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <http://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності.

3 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг. По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг. По 15 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АЛКАЛОЇД АД Скоп'є.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія.