ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ТРОСАН

(TROSAN)

Склад:

діюча речовина: losartan potassium;

1 таблетка містить 25 мг або 50 мг, або 100 мг лозартану калію;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, крохмаль прежелатинізований, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, магнію стеарат, опадрай білий 20A58900.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 25 мг: білі або майже білі таблетки овальної форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, з маркуванням «5» і «7» по обидві сторони від лінії розлому на одній стороні та «J» з лінією розлому з іншої сторони;

таблетки по 50 мг: білі або майже білі таблетки овальної форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, з маркуванням «E» на одній стороні та «4» і «6» по обидві сторони від лінії розлому з іншої сторони;

таблетки по 100 мг: білі або майже білі таблетки овальної форми, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою, з витисненим символом «E» з одного боку та «47» – з іншого.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи рецепторів ангіотензину II, прості препарати.

Код АТХ C09C A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лозартан – це синтетичний антагоніст рецепторів ангіотензину II (типу AT_1) для перорального застосування. Ангіотензин II – потужний вазоконстриктор – є активним гормоном ренін-ангіотензинової системи (РАС) та одним з найважливіших факторів патофізіології артеріальної гіпертензії. Ангіотензин II зв'язується з рецептором AT_1, який міститься у багатьох тканинах (наприклад, у гладких м'язах судин, надниркових залозах, нирках і серці), визначаючи низку

важливих біологічних ефектів, у тому числі вазоконстрикцію і вивільнення альдостерону. Ангіотензин II також стимулює проліферацію клітин гладких м'язів.

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

Лозартан не зв'язується і не блокує інші рецептори гормонів або іонні канали, важливі для серцево-судинної регуляції. Лозартан не пригнічує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) (кіназу II) – фермент, який сприяє розпаду брадикініну. З цієї причини не відбувається посилення небажаних ефектів, опосередкованих брадикініном.

Під час застосування лозартану усунення негативної оборотної реакції ангіотензину II на секрецію реніну призводить до підвищення активності реніну у плазмі крові (АРП). Таке підвищення АРП призводить до зростання концентрації ангіотензину II у плазмі крові. Хоча відбувається таке зростання, антигіпертензивна активність і супресія концентрації альдостерону у плазмі крові зберігаються, що свідчить про ефективну блокаду рецепторів ангіотензину II. Після відміни лікування лозартаном активність реніну у плазмі крові і показники рівня ангіотензину II протягом 3 днів повертаються до початкових значень.

Як лозартан, так і його основний метаболіт мають вищу спорідненість з AT_1-рецепторами, ніж з AT_2-рецепторами. Активний метаболіт у 10–40 разів активніший, ніж лозартан.

Дослідження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Існують дані, що у контрольованих клінічних дослідженнях застосування лозартану 1 раз на добу пацієнтам зі слабкою та помірною есенціальною гіпертензією дозволило досягти статистично значущого зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску. Вимірювання артеріального тиску через 24 години після прийому препарату порівняно з вимірюванням через 5–6 годин після прийому показали, що зниження артеріального тиску триває впродовж 24 годин; природний добовий ритм був збережений. Зниження артеріального тиску наприкінці інтервалу дозування становило 70–80 % від ефекту, що спостерігався через 5–6 годин після прийому препарату.

Припинення прийому лозартану у пацієнтів з артеріальною гіпертензією не призводило до раптового підвищення артеріального тиску (синдром відміни). Незважаючи на значне зниження артеріального тиску, лозартан не мав клінічно значущого впливу на частоту серцевих скорочень.

Застосування лозартану є однаково ефективним у чоловіків і жінок, у молодих пацієнтів (< 65 років) та у пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією.

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 за участю 9193 пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком від 55 до 80 років, які мали гіпертрофію лівого шлуночка за результатами ЕКГ. Пацієнтів випадковим чином розподіляли на групи 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 смертності через порушення роботи серцево-судинної системи, який вимірювали за зниженням загальної частоти летальності 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 % (p = 0,021, 95 % ДІ 0,77–0,98) порівняно з пацієнтами, які отримували 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 значної різниці частоти летальності через серцево-судинні захворювання та інфаркт міокарда.

Раса

У дослідженнях LIFE серед пацієнтів негроїдної раси, які приймали лозартан, спостерігався вищий показник захворюваності серцево-судинної системи (включаючи інфаркт міокарда та летальність), особливо інсультів, порівняно з лікуванням пацієнтів негроїдної раси, які приймали атенолол.

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); 28,6 % зниження рівня ниркової недостатності (p = 0,009); 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.

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 отримували 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 лікування 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.

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 спостерігалося 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). Первинна кінцева точка 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). За первинною кінцевою точкою не було виявлено статистично значущої різниці між лозартаном та каптоприлом у зниженні летальності через різні причини.

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.

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.

Гіпертензія у дітей

Антигіпертензивний ефект лозартану був встановлений у ході клінічного дослідження за участю 177 дітей з гіпертонічною хворобою віком від 6 до 16 років з масою тіла > 20 кг та швидкістю клубочкової фільтрації > 30 мл/хв/1,73 м^2. Пацієнти з масою тіла від 20 до 50 кг отримували 2,5, 25 або 50 мг лозартану щодня, а пацієнти з масою тіла 50 кг отримували 5, 50 або 100 мг лозартану щодня. Через три тижні введення лозартану один раз на день дозозалежно знижувало артеріальний тиск.

Загалом спостерігалася залежність від дози. Залежність «доза-реакція» стала дуже очевидною у групі, яка отримувала низьку дозу, порівняно з групою, яка отримувала середню дозу (період I: -6,2 мм рт. ст. проти -11,65 мм рт. ст.), але вона послаблювалася при порівнянні групи, яка отримувала середню дозу, з групою, яка отримувала високу дозу (період I: -11,65 мм рт.ст. проти -12,21 мм рт.ст.). Найнижчі вивчені дози, 2,5 мг та 5 мг, що відповідають середній добовій дозі 0,07 мг/кг, не показали стабільної антигіпертензивної ефективності.

Ці результати були підтверджені під час II періоду дослідження, коли пацієнтів рандомізували для продовження застосування лозартану або плацебо після трьох тижнів лікування. Різниця в підвищенні артеріального тиску порівняно з плацебо була найбільшою в групі середньої дози (6,70 мм рт. ст. середньої дози проти 5,38 мм рт. ст. високої дози). Підвищення мінімального діастолічного артеріального тиску було однаковим у пацієнтів, які отримували плацебо, і у тих, хто продовжував застосовувати лозартан у найнижчій дозі в кожній групі, що знову свідчить про те, що найнижча доза в кожній групі не мала значного антигіпертензивного ефекту.

Довгостроковий вплив лозартану на ріст, статеве дозрівання та загальний розвиток не вивчався. Довгострокова ефективність антигіпертензивної терапії лозартаном у дитячому віці для зниження серцево-судинної захворюваності та смертності також не була встановлена.

У дітей з гіпертензією (N=60) та нормотензивними (N=246) з протеїнурією вплив лозартану на протеїнурію оцінювали у 12-тижневому плацебо- та активно-контрольованому (амлодипін) клінічному дослідженні. Протеїнурія визначалася як співвідношення білок/креатинін у сечі ≥ 0,3. Пацієнти з гіпертензією (віком від 6 до 18 років) були рандомізовані на групи, що застосовували лозартан (n=30) або амлодипін (n=30). Пацієнти з нормальним тиском (віком від 1 до 18 років) були рандомізовані на групи, що застосовували лозартан (n=122) або плацебо (n=124). Лозартан призначався у дозах від 0,7 мг/кг до 1,4 мг/кг (до максимальної дози 100 мг на добу). Амлодипін застосовували в дозах від 0,05 мг/кг до 0,2 мг/кг (до максимальної дози 5 мг на добу).

Загалом після 12 тижнів лікування у пацієнтів, які отримували лозартан, спостерігалося статистично значуще зниження протеїнурії порівняно з вихідним рівнем на 36% порівняно зі збільшенням на 1% у групі плацебо/амлодипіну (p≤0,001). Пацієнти з гіпертензією, які отримували лозартан, спостерігали зниження вихідної протеїнурії на -41,5% (95% ДІ -29,9; -51,1) проти 2,4% (95% ДІ -22,2; 14,1) у групі амлодипіну. Зниження як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску було більшим у групі лозартану (-5,5/-3,8 мм рт. ст.) порівняно з групою амлодипіну (-0,1/ 0,8 мм рт. ст.). У дітей з нормальним артеріальним тиском спостерігалося невелике зниження артеріального тиску в групі лозартану (-3,7/-3,4 мм рт. ст.) порівняно з плацебо. Не було відмічено суттєвої кореляції між зниженням протеїнурії та артеріальним тиском, однак можливо, що зниження артеріального тиску було частково спричинено зниженням протеїнурії в групі, яка отримувала лозартан.

Довгострокові ефекти лозартану в дітей із протеїнурією вивчалися терміном до 3 років у відкритій фазі додаткового лікування того самого дослідження, в якій брали участь усі пацієнти, які завершили 12-тижневе базове дослідження. Загалом 268 пацієнтів було зараховано у відкриту фазу додаткового лікування; вони були повторно рандомізовані у дві

групи: для отримання лозартану (n = 134) або еналаприлу (n = 134), а 109 пацієнтів перебували під подальшим спостереженням ≥ 3 роки (заздалегідь встановлена точка завершення: ≥ 100 пацієнтів, які завершили 3-річне подальше спостереження в період додаткового лікування). Діапазони доз лозартану та еналаприлу, призначені на розсуд дослідника, становили відповідно 0,30–4,42 мг/кг/добу та 0,02–1,13 мг/кг/добу. Максимальні добові дози 50 мг для маси тіла < 50 кг і 100 мг для маси тіла > 50 кг не було перевищено для більшості пацієнтів під час фази додаткового лікування дослідження.

Отже, результати додаткового лікування, проведеного для дослідження безпеки, показують, що лозартан добре переносився і призводив до сталого зниження протеїнурії без помітної зміни швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) протягом 3 років. У нормотензивних пацієнтів (n = 205) еналаприл мав чисельно більший ефект порівняно з лозартаном на протеїнурію (-33,0 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) -47,2; -15,0) порівняно з -16,6 % (95 % ДІ -34,9; 6,8)) і на ШКФ (9,4 (95 % ДІ 0,4; 18,4) порівняно з -4,0 (95 % ДІ -13,1; 5,0) мл/хв/ 1,73 $м^2$). У пацієнтів з артеріальною гіпертензією (n = 49) лозартан мав чисельно більший ефект на протеїнурію (-44,5 % (95 % ДІ -64,8; -12,4) порівняно з -39,5 % (95 % ДІ - 62,5; -2,2)) та ШКФ (18,9 (95 % ДІ 5,2; 32,5) порівняно з -13,4 (95 % ДІ -27,3; 0,6) мл/хв/1,73 $м^2$.

Було проведено відкрите клінічне дослідження з визначення оптимальної дози для вивчення безпеки та ефективності лозартану в дітей віком від 6 місяців до 6 років з артеріальною гіпертензією. 101 пацієнт був рандомізований для отримання однієї з трьох різних початкових доз лозартану у відкритому режимі: 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 дітей – немовлята віком від 6 до 23 місяців. Досліджуваний препарат титрували до наступного рівня дози на тижнях 3, 6 та 9 для пацієнтів, які не досягли цільового значення артеріального тиску та яким ще не призначалася максимальна доза (1,4 мг/кг/добу, але не більш ніж 100 мг на добу) лозартану.

З 99 пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат, 90 (90,9 %) пацієнтів продовжили участь у дослідженні додаткового лікування з візитами для подальшого спостереження ще протягом 3 місяців. Середня тривалість терапії становила 264 дні.

Як підсумок, середнє зниження артеріального тиску порівняно з вихідним рівнем було подібним у всіх групах лікування (зміна систолічного артеріального тиску (САТ) порівняно з вихідним рівнем до 3-го тижня становила -7,3, -7,6 та -6,7 мм рт. ст. відповідно для груп з низькою, середньою та високою дозою; зниження діастолічного артеріального тиску (ДАТ) від вихідного рівня до 3-го тижня становило -8,2, -5,1 та -6,7 мм рт. ст. відповідно для груп з низькою, середньою та високою дозою), однак статистично значущої дозозалежної відповіді з боку САТ та ДАТ не спостерігалося.

Лозартан у дозах до 1,4 мг/кг загалом добре переносився дітьми 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 перорального прийому лозартан добре абсорбується та підлягає метаболічним перетворенням першого проходження з утворенням активного метаболіту, карбоксикислоти та інших неактивних метаболітів. Системна біодоступність таблеток лозартану становить

приблизно 33 %. Середня максимальна концентрація лозартану та його активного метаболіту досягається через 1 годину та 3-4 години відповідно.

Розподіл

Лозартан та його активний метаболіт на ≥ 99 % зв'язуються протеїнами плазми крові, переважно з альбуміном. Об'єм розподілу лозартану становить 34 літри.

Біотрансформація

Приблизно 14 % дози лозартану, застосованої внутрішньовенно або перорально, перетворюється у його активний метаболіт. Додатково до активного метаболіту утворюються неактивні метаболіти.

Виведення

Плазмовий кліренс лозартану та його активного метаболіту становить приблизно 600 мл/хв та 50 мл/хв відповідно. Нирковий кліренс лозартану та його активного метаболіту становить приблизно 74 мл/хв та 26 мл/хв відповідно. При пероральному прийомі лозартану приблизно 4 % прийнятої дози виводиться із сечею у незміненому вигляді і приблизно 6 % прийнятої дози виводиться із сечею у вигляді активного метаболіту. Фармакокінетика лозартану та його активного метаболіту при пероральному прийомі доз, які не перевищують 200 мг, має лінійний характер.

Після перорального прийому концентрація лозартану та його активного метаболіту у плазмі крові знижується поліекспоненціально з термінальним періодом напіввиведення приблизно 2 години та 6-9 годин відповідно. При прийомі лозартану у дозі 100 мг 1 раз на добу не спостерігається значного накопичення у плазмі крові лозартану та його основного метаболіту.

Процес екскреції лозартану та його метаболітів відбувається шляхом біліарної екскреції та шляхом екскреції із сечею. Після перорального прийому введення лозартану, міченого ^{14}C, у людини приблизно 35 % радіоактивності спостерігалося у сечі і 58 % – у фекаліях.

Окремі групи пацієнтів

Концентрація лозартану та його активного метаболіту у плазмі крові істотно не відрізняється у пацієнтів літнього віку з гіпертензією від цих показників у більш молодих пацієнтів з гіпертензією.

У жінок з артеріальною гіпертензією рівень лозартану у плазмі крові вдвічі вищий, ніж у пацієнтів чоловічої статі, тоді як рівень активного метаболіту у плазмі крові не відрізняється у чоловіків та жінок.

У пацієнтів зі слабким та помірним ступенем цирозу печінки, спричиненим алкоголем, плазмовий рівень лозартану та його активного метаболіту після перорального прийому були відповідно у 5 та 1,7 раза вищими, ніж у молодих добровольців чоловічої статі.

У пацієнтів із кліренсом креатиніну вище 10 мл/хв концентрація лозартану у плазмі крові не змінюється. У пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) лозартану в 2 рази вища, ніж у пацієнтів без порушень функції нирок. Концентрація активного метаболіту у плазмі крові у пацієнтів з нирковою недостатністю та у тих, які перебувають на гемодіалізі, залишається незміненою.

Лозартан та його активний метаболіт не виводяться шляхом гемодіалізу.

Діти.

Фармакокінетика лозартану досліджувалася у 50 пацієнтів віком >1 місяця та < 16 років з артеріальною гіпертензією при пероральному прийомі 1 раз на добу приблизно від 0,54 до 0,77 мг/кг лозартану (середні дози). Результати показали, що активний метаболіт утворюється у пацієнтів усіх вікових груп. Також було встановлено, що фармакокінетичні параметри лозартану після перорального прийому приблизно аналогічні у немовлят і дітей ясельного віку, дітей дошкільного віку, дітей шкільного віку та підлітків. Фармакокінетичні параметри метаболіту більше відрізняються між віковими групами. При порівнянні показників у дітей дошкільного віку та підлітків ці відмінності стають статистично значущими. Експозиція у немовлят/дітей, які почали ходити, була порівняно високою.

Клінічні характеристики.

Показання.

· Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих, а також у дітей і підлітків віком 6–18 років.

· Лікування захворювань нирок у дорослих пацієнтів із гіпертензією і цукровим діабетом II типу з протеїнурією ≥ 0,5 г на добу – як частина антигіпертензивної терапії.

· Лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів, коли застосування інгібіторів АПФ вважається неможливим через несумісність, 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 ≤ 40 %, стан має бути клінічно стабільним, також пацієнтові потрібно 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.

· Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

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

· Тяжкі порушення функції печінки.

· Протипоказане одночасне застосування лозартану з лікарськими засобами, які містять аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом та порушеннями функції нирок (ШКФ [швидкість клубочкової фільтрації] < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інші антигіпертензивні засоби можуть посилювати гіпотензивну дію лозартану. Супутнє застосування препаратів, що можуть знижувати артеріальний тиск внаслідок виникнення побічних реакцій (наприклад, трициклічні антидепресанти, нейролептики, баклофен, аміфостин), може збільшити ризик виникнення артеріальної гіпотензії.

Лозартан переважно метаболізується цитохромом Р450 (CYP) 2C9 до активного метаболіту – карбоксикислоти. Було встановлено, що флуконазол (інгібітор CYP2C9) зменшує перетворення лозартану до активного метаболіту приблизно на 50 %, а одночасне лікування лозартаном та рифампіцином (індуктор ферментів метаболізму) призводить до зниження концентрації активного метаболіту лозартану у плазмі крові на 40 %. Клінічне значення цих ефектів невідоме. Не було виявлено відмінностей в експозиції при одночасному лікуванні флувастатином (слабкий інгібітор CYP2C9) та лозартаном.

Як і при застосуванні інших препаратів, що блокують ангіотензин II або його ефекти, супутнє застосування препаратів, що затримують калій в організмі (наприклад, калійзберігаючих діуретиків: спіронолактону, тріамтерену, амілориду) або можуть підвищувати рівень калію (наприклад, гепарину, препаратів, що містять триметоприм), добавок калію або калійвмісних замінників солі, може призвести до підвищення вмісту калію у сироватці крові. Одночасне застосування таких лікарських засобів не рекомендоване.

У випадках одночасного застосування літію та інгібіторів АПФ повідомлялося про оборотне збільшення концентрації літію у сироватці крові і зростання токсичності. Дуже рідко такий ефект виникав при застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II. Необхідно з обережністю одночасно призначати літій і лозартан. Якщо їх одночасне застосування необхідне, рекомендується проводити ретельний моніторинг рівня літію у сироватці крові.

У випадках одночасного застосування антагоністів ангіотензину II та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (наприклад, селективних інгібіторів ЦОГ-2, ацетилсаліцилової кислоти у дозах для протизапального лікування і неселективних НПЗП) може відбутися послаблення антигіпертензивного ефекту. Супутнє застосування антагоністів ангіотензину II або діуретиків і НПЗП може призвести до підвищення ризику порушення функції нирок, включаючи можливість виникнення гострої ниркової недостатності, а також збільшення рівня калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів з уже існуючими порушеннями функції нирок. Комбіновану терапію потрібно призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Рівень гідратації у пацієнтів повинен бути достатнім, а після початку супутньої терапії необхідно приділити увагу контролю за функцією нирок і в подальшому проводити такий контроль періодично.

Існують дані, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) комбінованим застосуванням інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II чи 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 лікарського засобу, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

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

Особливості застосування.

Гіперчутливість.

Ангіоневротичний набряк. За пацієнтами з ангіоневротичним набряком в анамнезі (набряк обличчя, губ, гортані та/або язика) необхідно встановити ретельний нагляд.

Артеріальна гіпотензія та дисбаланс електролітів/рідини.

У пацієнтів зі зменшеним об'ємом рідини та/або надлишковим виведенням натрію з організму при застосуванні інтенсивної терапії діуретиками або під час безсольової дієти, з діареєю або блюванням, може виникнути симптоматична гіпотензія, особливо після прийому першої дози лозартану або після збільшення дозування. До призначення Тросану необхідно скоригувати ці стани або застосовувати знижену початкову дозу (див. «Спосіб застосування та дози»). Дані рекомендації стосуються також дітей віком від 6 до 18 років.

Ангіоневротичний набряк кишечнику

Повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку кишечнику 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 кишечнику, застосування валсартану слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Електролітний дисбаланс.

Електролітний дисбаланс часто спостерігається у пацієнтів із порушеннями функції нирок (з або без цукрового діабету), що слід враховувати. У клінічному дослідженні з участю хворих на цукровий діабет II типу та з нефропатією частота виникнення гіперкаліємії була більшою при лікуванні лозартаном порівняно з плацебо. Тому необхідно проводити ретельний моніторинг рівня калію в плазмі крові, а також значення кліренсу креатиніну, особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю та значенням кліренсу креатиніну 30-50 мл/хв. Одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків, калієвих харчових добавок, калійвмісних 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»).

Порушення функції печінки.

Ґрунтуючись на даних фармакокінетики, що демонструють значне збільшення концентрації лозартану у плазмі крові у пацієнтів з цирозом печінки, слід розглянути питання про зниження дози для пацієнтів із наявністю в анамнезі порушень функції печінки. Терапевтичного досвіду застосування лозартану пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю немає, тому Тросан не слід призначати пацієнтам з тяжким ступенем порушення функції печінки та дітям із печінковою недостатністю.

Порушення функції нирок.

Повідомлялося про зміни функції нирок, включаючи ниркову недостатність, які є результатом

пригнічення ренін-ангіотензинової системи (зокрема, у пацієнтів, у яких функція нирок залежить від активності РААС, таких як пацієнти з тяжкою серцевою недостатністю або з порушеннями функції нирок в анамнезі).

Як і стосовно інших препаратів, що впливають на РААС, повідомлялося про збільшення рівня сечовини у крові і креатиніну сироватки крові у пацієнтів із двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки. Ці зміни функції нирок можуть мати оборотний характер після припинення терапії. Лозартан необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам із двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки.

Застосування педіатричним пацієнтам із порушеннями функції нирок.

Лікарський засіб Тросан не рекомендований до застосування дітям зі ШКФ <30 мл/хв/1,73 м^2, оскільки даних щодо такого застосування немає.

При застосуванні лікарського засобу слід ретельно контролювати функцію нирок, оскільки вона може погіршитися. Особливо це стосується випадків, коли Тросан призначають у разі наявності інших патологічних станів (підвищена температура, зневоднення), що можуть призвести до порушення функції нирок.

Одночасне застосування лозартану та інгібіторів АПФ погіршує функцію нирок. Тому одночасне призначення цих препаратів не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Трансплантація нирки.

Даних щодо застосування препарату пацієнтам, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки, немає.

Первинний гіперальдостеронізм.

Прийом антигіпертензивних препаратів, що діють шляхом пригнічення ренін-ангіотензинової системи, зазвичай не виявляє ефекту у пацієнтів з первинним альдостеронізмом. Тому застосування Тросану таким пацієнтам не рекомендується.

Ішемічна хвороба серця та цереброваскулярні захворювання.

Як і для інших антигіпертензивних препаратів, надмірне зниження артеріального тиску у хворих з ішемічними серцево-судинними і цереброваскулярними захворюваннями може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Серцева недостатність.

Як і у випадку застосування інших лікарських засобів, що діють на ренін-ангіотензинову систему, у пацієнтів із серцевою недостатністю з або без ураження нирок існує ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії і (часто гострої) ниркової недостатності.

Немає достатнього терапевтичного досвіду застосування лозартану пацієнтам із серцевою недостатністю і супутньою тяжкою нирковою недостатністю, пацієнтам з тяжкою серцевою недостатністю (клас IV згідно з класифікацією NYHA), як і пацієнтам із серцевою недостатністю та симптомами серцевої аритмії, що загрожують життю. Тому пацієнтам, які належать до цієї групи, Тросан слід застосовувати з обережністю. Також з обережністю слід призначати лозартан у комбінації з β-блокаторами.

Стеноз аортального і мітрального клапанів/обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія.

Як і інші вазодилататори, препарат з особливою обережністю слід призначати пацієнтам зі стенозом аортального або мітрального клапанів або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа, мальабсорбція глюкози-галактози.

Тросан не слід приймати пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами: непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози.

Вагітність.

Застосування лікарського засобу не слід розпочинати у період вагітності. Якщо пацієнткам, які планують вагітність, продовження терапії лікарським засобом Тросан не визнане необхідним, то потрібно призначити альтернативне антигіпертензивне лікування, що забезпечить відповідний профіль безпеки протягом вагітності. Коли встановлено вагітність, лікування лозартаном потрібно негайно припинити і, якщо потрібно, розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Інші попередження і запобіжні заходи.

Лозартан та інші антагоністи ангіотензину, безсумнівно, менш ефективно знижують артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси порівняно з представниками інших рас, вірогідно, завдяки більш високій поширеності низького ренінового статусу у групи пацієнтів негроїдної раси, хворих на артеріальну гіпертензію.

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.

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 із діабетичною нефропатією.

Комбінація з аліскіреном протипоказана для пацієнтів із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти.

Якщо під час застосування лікарського засобу Тросан підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Доказові дані епідеміологічних досліджень щодо ризику тератогенного впливу інгібіторів АПФ при їхньому застосуванні під час I триместру вагітності не є переконливими, однак не можна виключити невелике підвищення такого ризику. Оскільки відсутні дані контрольованих епідеміологічних досліджень щодо ризику, пов'язаного із застосуванням антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРАІІ), подібні ризики можуть бути притаманними для цього класу лікарських засобів. За винятком випадків, коли продовження терапії АРАІІ розцінюється як нагально необхідне, у пацієнток, які планують завагітніти, необхідно замінити препарат на альтернативні антигіпертензивні засоби, які мають підтверджений профіль безпеки застосування у період вагітності. У разі діагностування вагітності потрібно негайно відмінити застосування лозартану та у разі необхідності призначити альтернативну терапію.

Відомо, що застосування АРАІІ під час II та III триместрів вагітності у людини призводить до токсичного впливу на плід (зниження функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) та на новонароджену дитину (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо лозартан застосовувався з II триместру вагітності, тоді рекомендується провести ультразвукове дослідження нирок та черепа дитини.

За немовлятами, матері яких приймали лозартан у період вагітності, необхідно здійснювати ретельний нагляд на предмет наявності артеріальної гіпотензії (див. також розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Період годування груддю

Оскільки немає інформації щодо застосування лозартану у період годування груддю, не рекомендується призначати цей препарат. Бажане 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.

Не проводили досліджень щодо впливу препарату на здатність управляти автотранспортом і 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.

Лікарський засіб застосовувати незалежно від вживання їжі, запиваючи склянкою води. Тросан не випускають у дозі 12,5 мг, тому пацієнтам, яким необхідна доза лозартану менше 25 мг, необхідно призначати препарат у відповідній лікарській формі.

Артеріальна гіпертензія

Зазвичай початкова і підтримуюча доза для більшості хворих становить 50 мг препарату 1 раз на добу. Максимальний антигіпертензивний ефект досягається на 3–6 тиждень від початку лікування препаратом. Для деяких пацієнтів може виявитися сприятливішим підвищення дози препарату до 100 мг 1 раз на добу (вранці).

Препарат можна застосовувати у поєднанні з іншими антигіпертензивними препаратами, особливо з діуретиками (наприклад, із гідрохлоротіазидом) (див.розділи «Протипоказння», «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом II типу (протеїнурія ≥ 0,5 г на добу)

Зазвичай початкова доза лікарського засобу становить 50 мг 1 раз на добу. Дозу можна збільшити до 100 мг 1 раз на добу залежно від того, якими є показники артеріального тиску через 1 місяць після початку лікування. Лозартан можна застосовувати з іншими антигіпертензивними препаратами (наприклад, із діуретиками, блокаторами кальцієвих каналів, блокаторами α- або β-рецепторів, препаратами центральної дії), а також з інсуліном та іншими гіпоглікемічними препаратами, що широко застосовуються (наприклад, із похідними сульфонілсечовини, глітазонами та інгібіторами глюкозидази).

Серцева недостатність

Зазвичай початкова доза лозартану для пацієнтів зі серцевою недостатністю становить 12,5 мг 1 раз на добу. Зазвичай дозу титрують з тижневими інтервалами (тобто 12,5 мг на добу, 25 мг на добу, 50 мг на добу, 100 мг на добу, до досягнення максимальної дози 150 мг 1 раз на добу), в залежності від переносимості препарату пацієнтом.

Зменшення ризику розвитку інсульту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка, підтвердженою на ЕКГ

Зазвичай початкова доза становить 50 мг лозартану 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 раз на добу.

Окремі групи пацієнтів

Застосування пацієнтам зі зниженим об’ємом циркулюючої крові (ОЦК)

Пацієнтам зі зниженим ОЦК (наприклад, унаслідок лікування високими дозами діуретиків) слід зважити доцільність застосування препарату у початковій дозі 25 мг 1 раз на добу (див.розділ «Протипоказання»).

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

При призначенні лозартану пацієнтам із порушеннями функції нирок, а також пацієнтам, яким проводять гемодіаліз, початкову корекцію дози проводити не потрібно.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки

Для пацієнтів із порушеннями 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. розділ

«Протипоказання»).

Застосування пацієнтам літнього віку

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

Діти

Безпека та ефективність застосування препарату дітям віком від 6 місяців до 6 років дотепер не встановлені. Доступні на даний час дані представлені в розділі «Фармакологічні властивості», але жодних рекомендацій щодо дозування препарату дати не можна.

Для дітей, 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.

У пацієнтів з масою тіла більше 50 кг зазвичай одноразова 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/1,73м^2, оскільки немає відповідних даних щодо застосування.

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

Діти.

Дані щодо безпеки та ефективності застосування препарату дітям віком від 6 місяців до 6 років не встановлені. Наявні дотепер дані наведені у розділі «Фармакологічні властивості», проте жодних рекомендацій щодо дозування препарату дітям віком до 6 років не може бути надано.

Передозування.

Симптоми інтоксикації. 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 інтоксикації

У випадку виникнення симптомної артеріальної гіпотензії необхідно використовувати підтримувальну терапію.

Лікування залежить від тривалості часу, що минув після прийому препарату, а також від

характеру і тяжкості симптомів.

Пріоритетною мірою має бути стабілізація функції серцево-судинної системи. Після перорального прийому препарату показане застосування активованого вугілля у відповідній дозі. Пізніше слід часто контролювати основні показники життєдіяльності організму та коригувати при необхідності. Лозартан та активні метаболіти не видаляються при проведенні гемодіалізу.

Побічні реакції.

Лозартан був оцінений у клінічних дослідженнях таким чином:

· У контрольованому клінічному дослідженні з есенціальною гіпертензією за участю > 3000 дорослих пацієнтів віком від 18 років.

· У контрольованому клінічному дослідженні за участю 177 дітей віком від 6 до 16 років з гіпертонією.

· У контрольованому клінічному дослідженні за участю > 9000 пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком від 55 до 80 років із гіпертрофією лівого шлуночка.

· У контрольованих клінічних дослідженнях за участю > 7700 дорослих пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю.

· У контрольованому клінічному дослідженні за участю > 1500 пацієнтів з діабетом 2 типу віком від 31 року з протеїнурією

У цих клінічних дослідженнях найпоширенішою побічною реакцією було запаморочення.

Частота побічних реакцій, вказаних нижче, визначена як наступна: дуже часто: ≥1/10; часто: від ≥1/100 до <1/10; нечасто: від ≥1/1000 до <1/100; рідко: від ≥1/10000 до <1/1000; дуже рідко: <1/10000; невідомо (неможливо визначити за існуючими даними).

Частота побічних реакцій, виявлених у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях та під час післяреєстраційного застосування лозартану

Побічна реакція	Частота побічних реакцій при різних показаннях				Інше	
	Артеріальна гіпертензія	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та гіпертро-фією лівого шлуночка	Хронічна серцева недостат-ність	Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет II типу із захворюва-ннями нирок	Досвід післяреєстра-ційного застосування препарату	
З боку крові та лімфатичної системи						
анемія			часто		частота невідома	
тромбоцитопенія					частота невідома	
З боку імунної системи						

реакції підвищеної чутливості, анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк* та васкуліт**					рідко	
З боку психіки						
депресія					частота невідома	
З боку нервової системи						
запаморочення	часто	часто	часто	часто		
сонливість	нечасто					
головний біль	нечасто		нечасто			
порушення сну	нечасто					
парестезія			рідко			
мігрень					частота невідома	
дисгевзія					частота невідома	
З боку органів слуху та рівноваги						
вертиго	часто	часто				
шум/дзвін у вухах					частота невідома	
З боку серця						
пальпітація	нечасто					
стенокардія	нечасто					
синкопе			рідко			
фібриляція передсердь			рідко			
цереброваскулярна подія			рідко			
З боку судин						
(ортостатична) артеріальна гіпотензія (у тому числі дозозалежні ортостатичні ефекти)	нечасто		часто	часто		
З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння						
задишка			нечасто			
кашель			нечасто		частота невідома	
З боку шлунково-кишкового тракту						
біль у животі	нечасто					
запор	нечасто					
діарея			нечасто		частота невідома	
нудота			нечасто			
блювання			нечасто			
ангіоневротичний набряк кишечнику					рідко	
Гепатобіліарні розлади						
панкреатит					частота невідома	
гепатит					рідко	
порушення функції печінки					частота невідома	
З боку шкіри та підшкірної клітковини						
кропив‘янка			нечасто		частота невідома	
свербіж			нечасто		частота невідома	
висипання	нечасто		нечасто		частота невідома	
фоточутливість					частота невідома	
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини						
міалгія					частота невідома	
артралгія					частота невідома	
рабдоміоліз					частота невідома	
З боку нирок та сечовивідних шляхів						

порушення функції нирок			часто			
ниркова недостатність			часто			
З боку репродуктивної системи та молочних залоз						
еректильна дисфункція/ імпотенція					частота невідома	
Загальні розлади та реакції у місці застосування препарату						
загальна слабкість	нечасто	часто	нечасто	часто		
підвищена втомлюваність	нечасто	часто	нечасто	часто		
набряк	нечасто					
загальне нездужання					частота невідома	
Результати обстежень						
гіперкаліємія	часто		нечасто[†]	часто[‡]		
підвищений рівень аланінамінотранс-ферази (АЛТ)[§]	рідко					
підвищений рівень сечовини у крові, креатиніну в сироватці крові та калію в сироватці крові			часто			
гіпонатріємія					частота невідома	
гіпоглікемія				часто		

* У тому числі набряк гортані, голосових зв’язок, обличчя, губ, глотки та/або язика (що зумовлює обструкцію дихальних шляхів); у деяких із цих пацієнтів у анамнезі спостерігався ангіоневротичний набряк у зв’язку з прийомом інших лікарських засобів, у тому числі інгібіторів АПФ.

** Включає пурпуру Шенляйна–Геноха.

[‖]Особливо у пацієнтів із внутрішньосудинною гіповолемією, наприклад у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або у пацієнтів, які отримують лікування діуретиками у високих дозах.

[†]Ця побічна реакція була частою серед пацієнтів, які отримували 150 мг лозартану, а не 50 мг.

[‡]У клінічному дослідженні, в якому взяли участь пацієнти з цукровим діабетом II типу та нефропатією, гіперкаліємія (>5,5 ммоль/л) спостерігалася у 9,9 % пацієнтів, які отримували таблетки лозартану, і у 3,4 % пацієнтів, які отримували плацебо.

[§]Зазвичай ця побічна реакція зникала після відміни лозартану.

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

З боку нирок та сечовивідних шляхів

У пацієнтів групи підвищеного ризику повідомляли про зміни функції нирок як наслідок інгібування РААС, у тому числі про випадки ниркової недостатності; ці зміни функції нирок можуть бути зворотними після відміни препарату (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 підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу регуляторними органами є важливою процедурою. Вона дозволяє продовжувати моніторувати співвідношення користь/ризик для цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції через національні системи повідомлень інформації про побічні реакції.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

Таблетки по 25 мг: по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

Таблетки по 50 мг: по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

Таблетки по 100 мг: по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Ауробіндо Фарма Лімітед – Юніт III/Aurobindo Pharma Limited – Unit III

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Сарвей № 313, 314 – Блоки I, II, III, IV, Бачупалі Віладж, Кутубуллапур Мандал, Медчал Дістрікт, Телангана, 500090, Індія/Survey no: 313, 314 – Block I, II, III, IV, Bachupally Village, Quthubullapur Mandal, Medchal District, Telangana, 500090, India.