

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛОЗАРТАН САНДОЗ®

(LOSARTAN SANDOZ®)

Склад:

діюча речовина: лозартан калію;

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка Opadry white (OY-L-28900): лактози моногідрат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 4000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 50 мг: білі овальні таблетки з однією рисою з кожного боку та тисненням **3** з одного боку;

таблетки по 100 мг: білі продовгуваті таблетки з трьома рисками з кожного боку та тисненням **5** з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Антагоністи рецепторів ангіотензину II (БРА), прості препарати. Лозартан.

Код АТХ C09C A01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Лозартан – це синтетичний антагоніст рецепторів ангіотензину II (типу AT₁) для перорального застосування. Ангіотензин II – потужний вазоконстриктор – є активним гормоном ренін-ангіотензинової системи і одним з найважливіших факторів патофізіології артеріальної гіпертензії. Ангіотензин II зв'язується з рецептором AT₁, який міститься у багатьох тканинах (наприклад у гладких м'язах судин, надниркових залозах, нирках і серці), визначаючи ряд важливих біологічних ефектів, у тому числі вазоконстрикцію і звільнення альдостерону.

Ангіотензин II також стимулює проліферацію клітин гладких м'язів.

Лозартан селективно зв'язується з рецептором AT₁. В умовах *in vitro* та *in vivo* лозартан та його фармакологічно активний метаболіт – карбоксильна кислота (Е 3174) – блокують усі фізіологічно вагомні впливи ангіотензину II, незалежно від джерела або шляху 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 підвищує активність 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 АРП і показники рівнів ангіотензину II протягом 3 днів повертаються до початкових значень.

Як лозартан, так і його основний метаболіт мають вищу спорідненість з AT₁-рецепторами, ніж з AT₂-рецепторами. Активний метаболіт у 10–40 разів активніший, ніж лозартан.

У дослідженні, спеціально розробленому для оцінки частоти виникнення кашлю у пацієнтів, які отримували лозартан, порівняно з пацієнтами, які отримували інгібітори АПФ, частота виникнення кашлю, про яку повідомляли пацієнти, які отримували лозартан або гідрохлоротіазид, була схожою та значно нижчою, ніж у пацієнтів, які отримували інгібітор АПФ. Також загальний аналіз даних 16 подвійно сліпих клінічних досліджень з участю 4 131 пацієнта показав, що частота випадків розвитку кашлю, про які ініціативно повідомляли пацієнти, які отримували лозартан, була схожою (3,1 %) із частотою у пацієнтів, які отримували плацебо (2,6 %) або гідрохлоротіазид (4,1 %), у той час як цей показник становив 8,8 % у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з протеїнурією без цукрового діабету застосування лозартану калію значно знижує протеїнурію, а також фракційну екскрецію альбуміну та IgG. Лозартан підтримує рівень клубочкової фільтрації та знижує фільтраційну фракцію. У цілому лозартан спричиняє зниження концентрації сечової кислоти у сироватці крові (зазвичай < 0,4 мг/дл), що зберігається у процесі тривалої терапії.

Лозартан не впливає на автономні рефлексії і не має тривалого впливу на рівень норадреналіну у плазмі крові.

У пацієнтів із недостатністю лівого шлуночка застосування лозартану в дозах 25 мг і 50 мг спричиняло позитивні гемодинамічні і нейрогормональні ефекти, що характеризувалися підвищенням серцевого індексу і зниженням тиску в кінцевих легеневих капілярах, зниженням системного судинного опору, середнього артеріального тиску, а також зниженням частоти серцевих скорочень та рівня альдостерону і норадреналіну, що циркулюють у крові, відповідно. Прояви артеріальної гіпотензії у цієї групи пацієнтів із серцевою недостатністю були дозозалежними.

Дослідження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

У клінічних дослідженнях введення лозартану (1 раз на добу) пацієнтам із легкою та помірною

есенціальною гіпертензією спричиняло статистично значущі 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 чинив клінічно значущого впливу на частоту серцевих скорочень.

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

Дослідження LIFE (Losartan Intervention For Endpoint) — дослідження впливу лозартану на кінцеву точку зниження тяжкості артеріальної гіпертензії.

Відомо, що інтервенційне дослідження лозартану для досягнення цільового зниження артеріального тиску при артеріальній гіпертензії (дослідження LIFE) було рандомізованим, потрійно сліпим дослідженням з активним контролем з участю 9193 пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком від 55 до 80 років, які мали гіпертрофію лівого шлуночка за результатами ЕКГ. Пацієнтів випадковим чином розподіляли 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) і, у разі потреби, дозу лозартану або атенололу збільшували до 100 мг на добу. За необхідності, додавали інші антигіпертензивні засоби для досягнення цільового показника артеріального тиску, окрім інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (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 наслідків через серцево-судинні захворювання, інсульт та інфаркт міокарда. Артеріальний тиск був значно нижчим порівняно з показниками, отриманими у двох групах. У результаті лікування лозартаном ризик зменшився на 13 % ($p = 0,021$, 95 % довірчий інтервал (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 % довірчий інтервал 0,63–0,89).

Між групами лікування не відзначалося значної різниці частоти летальних наслідків через серцево-судинні захворювання та інфаркт міокарда.

Раса

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

захворюваності/летальності, отримані при застосуванні лозартану порівняно з атенололом, не стосуються пацієнтів негроїдної раси з гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка.

Дослідження RENAAL

Дослідження RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) — контрольоване клінічне дослідження з участю 1513 пацієнтів з цукровим діабетом типу II, що супроводжується захворюванням нирок, з 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 потреби, для досягнення цільового показника артеріального тиску, виключали інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II або бета-блокатори.

У ході дослідження було запропоновано підвищити дозу препарату до 100 мг в день; 72 % пацієнтів приймали лозартан у дозі 100 мг 1 раз на добу протягом тривалого часу. Інші гіпертензивні засоби (діуретики, антагоністи калію, альфа- та бета-рецепторів, а також гіпертензивні засоби центральної дії) застосовувалися 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 чи трансплантації нирок) або летальний наслідок.

У результаті лікування лозартаном (327 випадків) порівняно з лікуванням плацебо (359 випадків) ризик зменшився на 16,1 % ($p = 0,022$) у кількості пацієнтів, у яких основний комбінований кінцевий результат був досягнутий. Для наступної індивідуальної чи комбінованої первинної кінцевої точки результати показали зниження ризику у групі пацієнтів, що приймали лозартан: 25,3 % зниження рівня креатиніну у сироватці крові ($p = 0,006$); 28,6 % зниження рівня ниркової недостатності ($p = 0,002$); 19,9 % зниження рівня ниркової недостатності або летального наслідку ($p = 0,009$); 21 % зниження рівня креатиніну у сироватці крові або ниркової недостатності ($p = 0,01$).

Між групами лікування лозартану не було відзначено значущих відмінностей за показником летальності. У цьому дослідженні лозартан загалом добре переносився, що підтверджувалося частотою припинення терапії через побічні реакції, порівнянню з такою у групі плацебо.

Дослідження HEAAL

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

Середня тривалість періоду спостереження за пацієнтами становила понад 4 роки (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 %

довірчий інтервал 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 % довірчий інтервал 0,76–0,98) порівняно з лікуванням лозартаном у дозі 50 мг. Між групами лікування лозартану не було відзначено значущих відмінностей за показником летальності. Ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія спостерігалися частіше у групі пацієнтів, які приймали лозартан у дозі 150 мг, ніж у пацієнтів, які приймали лозартан у дозі 50 мг, проте ці побічні явища не призвели до істотно більшої кількості випадків припинення лікування в групі, що приймала 150 мг.

Дослідження ELITE I та ELITE II

Дослідження ELITE проводилися протягом 48 тижнів з участю 722 пацієнтів із серцевою недостатністю II–IV класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA). Не було виявлено різниці між пацієнтами, які приймали лозартан, і пацієнтами, що приймали каптоприл, у співвідношенні первинної кінцевої точки довготривалих змін функції нирок. Спостереження у дослідженнях ELITE I про те, що порівняно із застосуванням каптоприлу застосування лозартану знижує ризик летальності, не підтвердилося в наступних дослідженнях ELITE II, як описано нижче.

У дослідженні ELITE II дію лозартану у дозі 50 мг 1 раз на добу (початкова доза 12,5 мг, збільшення дози до 25 мг, потім 50 мг 1 раз на добу) порівнювали з дією каптоприлу у дозі 50 мг 3 рази на добу (початкова доза 12,5 мг, збільшення дози до 25 мг, потім 50 мг 3 рази на добу). Первинною кінцевою точкою цього проспективного дослідження була летальність через різні причини.

У дослідженні з участю 3152 пацієнтів із серцевою недостатністю II–IV класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) з періодом спостереження в середньому 1,5 року визначали ступінь летальності у разі застосуванні лозартану і каптоприлу. Первинна кінцева точка не показала жодної статистично значущої різниці між лозартаном і каптоприлом у зниженні летальності через різні причини.

В обох клінічних дослідженнях (неплацебоконтрольованих) у пацієнтів із серцевою недостатністю переносність лозартану була вищою, ніж каптоприлу, що визначалося значно нижчою частотою відміни терапії через побічні реакції та значно нижчого рівня частоти кашлю. Під час проведення досліджень ELITE II спостерігалася підвищена летальність у невеликій підгрупі пацієнтів (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 застосування телмісартану як монотерапії та комбінованої терапії з раміприлом) і VA NEPHRON-D (Дослідження нефропатії при діабеті, що проводилося департаментом США у справах ветеранів) вивчали застосування комбінації інгібітора АПФ з блокатором рецепторів ангіотензину II.

ONTARGET — дослідження, проведене з 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 з участю пацієнтів з цукровим діабетом II типу або діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не показали суттєвого сприятливого впливу для нирок та/або серцево-судинної системи і зменшення 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 можуть стосуватися інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Таким чином, інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Дослідження 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 блокаторами рецепторів ангіотензину II у пацієнтів із цукровим діабетом II типу і хронічними захворюваннями нирок або серцево-судинної системи, або обома патологіями. Дослідження було припинено передчасно через підвищений ризик несприятливих результатів. Летальність через серцево-судинні захворювання та інсульт у групі аліскірену була вищою, ніж у групі плацебо, а зазначені побічні явища і серйозні побічні явища (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія та порушення функції нирок) частіше спостерігалися у групі аліскірену, ніж у групі плацебо.

Фармакокінетика

Абсорбція

Після перорального прийому лозартан добре всмоктується і підлягає метаболізму першого проходження з формуванням активного метаболіту карбоксильної кислоти та неактивних метаболітів. Системна біодоступність таблеток лозартану становить приблизно 33 %. Середні максимальні концентрації лозартану та його активного метаболіту досягаються відповідно через 1 годину і 3–4 години.

Розподіл

Понад 99 % лозартану та його активного метаболіту зв'язуються з білками плазми крові, передусім з альбуміном. Об'єм розподілу лозартану становить 34 л.

Біотрансформація

Приблизно 14 % лозартану при внутрішньовенному введенні або пероральному застосуванні перетворюється на активний метаболіт. Після внутрішньовенного і перорального застосування лозартану калію, міченого ^{14}C , радіоактивність у циркулюючій плазмі крові, як правило, пов'язана з лозартаном та його метаболітом. Мінімальне перетворення лозартану на його активний метаболіт спостерігалось приблизно в 1 % випадків.

Окрім активного метаболіту, утворюються і неактивні метаболіти.

Виведення

Плазмовий кліренс лозартану та його активного метаболіту становить 600 мл/хв і 50 мл/хв відповідно. Нирковий кліренс лозартану та його активного метаболіту становить приблизно 74 мл/хв і 26 мл/хв відповідно. Якщо лозартан застосовувати перорально, приблизно 4 % дози виділяється у незміненому вигляді із сечею і приблизно 6 % дози виділяється із сечею у вигляді

активного метаболіту. Фармакокінетичні властивості лозартану та його активного метаболіту лінійні при пероральних дозах лозартану калію до 200 мг.

Після перорального застосування концентрації у плазмі крові лозартану та його активного метаболіту зменшуються поліекспоненційно з кінцевим періодом напіввиведення приблизно 2 години і 6–9 годин відповідно. При дозі 100 мг 1 раз на добу лозартан і його активний метаболіт не накопичуються у плазмі крові у значній кількості.

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

Окремі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

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

Стать

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

Порушення функції печінки та нирок

Після прийому внутрішньо у пацієнтів з легким та помірним алкогольним цирозом печінки концентрації лозартану та його активного метаболіту у плазмі крові були відповідно у 5 та 1,7 рази вищими, ніж у молодих чоловіків-добровольців.

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

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

Лозартан і його активний метаболіт не можуть бути виведені за допомогою гемодіалізу.

Клінічні характеристики.

Показання

- Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії у дорослих.
- Лікування захворювання нирок у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом II типу з протеїнурією $\geq 0,5$ г/добу – як частина антигіпертензивної терапії.

- Лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих, коли застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) вважається неможливим з причини несумісності, 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 $\leq 40\%$, 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 документально підтверджено за допомогою ЕКГ (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Спадковий ангіоневротичний набряк або розвиток ангіоневротичного набряку під час попереднього лікування інгібітором АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II.

II та III триместри вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Тяжкі порушення функції печінки.

Одночасне застосування лозартану разом з лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Фармакодинаміка» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Інші антигіпертензивні препарати можуть посилювати гіпотензивний ефект лозартану. До препаратів, що можуть спричиняти артеріальну гіпотензію, належать трициклічні антидепресанти, антипсихотичні засоби, баклофен, аміфостин. Одночасне застосування цих препаратів із гіпотензивними засобами збільшує ризик виникнення артеріальної гіпотензії. Лозартан метаболізується переважно з участю системи цитохрому P450 (CYP) 2C9 з утворенням активного метаболіту карбоксильної кислоти.

Повідомлялося, що флуконазол (інгібітор CYP2C9) знижує експозицію активного метаболіту приблизно на 50 %. Встановлено, що одночасне застосування лозартану та рифампіцину (індуктора ферментів метаболізму) призводить до зниження на 40 % концентрації активного метаболіту у плазмі крові. Клінічне значення цього ефекту невідоме. Немає відмінності в експозиції при одночасному застосуванні лозартану та флувастатину (слабкого інгібітору CYP2C9).

Як і при застосуванні інших препаратів, які блокують ангіотензин II або його ефекти, одночасне застосування препаратів, що затримують калій в організмі (наприклад калійзберігаючих діуретиків: спіронолактону, триамтерену, амілориду) або можуть підвищувати рівні калію (таких як гепарин та препарати, що містять триметоприм), добавок,

що містять калій, замінників солі з калієм може призвести до підвищення вмісту калію у сироватці крові. Одночасне застосування таких засобів не рекомендоване.

Про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові та виникнення токсичних проявів повідомлялося при одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ. Також дуже рідко повідомлялося про такі прояви при застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II. Одночасне лікування препаратами літію та лозартаном слід проводити з обережністю. Якщо застосування такої комбінації вважається необхідним, рекомендовано перевіряти рівень літію в сироватці крові протягом комбінованого лікування.

При одночасному застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II і нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (наприклад селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), ацетилсаліцилової кислоти у дозах, що чинять протизапальну дію, неселективних НПЗП) може послаблюватися антигіпертензивний ефект. Одночасне застосування антагоністів ангіотензину II або діуретиків із НПЗП підвищує ризик погіршення функції нирок, включаючи розвиток гострої ниркової недостатності, а також підвищення рівня калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів з уже наявним порушенням функції нирок. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнтам слід проводити відповідну дегідратацію, також може бути доцільним моніторинг функції нирок після початку одночасного застосування препаратів, а також періодично впродовж лікування.

Дані клінічних випробувань показали, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) за допомогою комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з більш високою частотою побічних ефектів, таких як гіпотензія, гіперкаліємія і зниження ниркової функції (у тому числі гостра ниркова недостатність) порівняно з застосуванням одного агента РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Грейпфрутовий сік містить компоненти, які інгібують ферменти CYP450 і можуть знижувати концентрацію активного метаболіту лозартану, таким чином зменшуючи терапевтичний ефект. Під час прийому таблеток лозартану слід уникати вживання грейпфрутового соку.

Особливості застосування

Підвищена чутливість

Можливе виникнення ангіоневротичного набряку. Слід особливо контролювати стан пацієнтів з ангіоневротичним набряком (набряки обличчя, губ, горла та/або язика) в анамнезі (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 водно-електролітний дисбаланс

Симптоматична артеріальна гіпотензія, особливо після застосування першої дози препарату або після підвищення дози, може виникати у пацієнтів зі зниженим внутрішньосудинним об'ємом або дефіцитом натрію, спричиненими застосуванням сильних діуретиків, дієтичним обмеженням споживання солі, діареєю або блюванням. Такі стани потребують корекції перед початком лікування лозартаном або зниження початкової дози препарату.

Електролітний дисбаланс

Електролітний дисбаланс часто спостерігається у пацієнтів із порушенням функції нирок (з цукровим діабетом або без нього), що слід брати до уваги. Повідомлялося, що у пацієнтів з цукровим діабетом II типу та з нефропатією частота виникнення гіперкаліємії була більшою при лікуванні лозартаном порівняно з такою у групі плацебо. Тому слід часто перевіряти концентрацію калію у плазмі крові і показники кліренсу креатиніну, особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю і кліренсом креатиніну 30–50 мл/хв.

Не рекомендоване одночасне застосування лозартану і калійзберігаючих діуретиків, добавок, що містять калій, та замінників солі, що містять калій, або інших препаратів, які можуть підвищувати рівень калію в сироватці крові (наприклад препаратів, що містять триметоприм).

Порушення функції печінки

Оскільки фармакокінетичні дані вказують на істотне підвищення концентрації лозартану у плазмі крові хворих на цироз печінки, слід розглянути питання про зниження дози для пацієнтів із наявністю в анамнезі порушень функції печінки. Немає досвіду терапевтичного застосування лозартану пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки, тому лозартан не можна приймати таким пацієнтам.

Порушення функції нирок

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

Препарати, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, можуть спричиняти підвищення рівнів сечовини крові та креатиніну сироватки крові у пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки. Ці зміни у функції нирок можуть бути оборотними після припинення терапії. Лозартан слід з обережністю застосовувати пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки.

Трансплантація нирки

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

Первинний гіперальдостеронізм

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

Захворювання коронарних артерій та цереброваскулярні захворювання

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

Серцева недостатність

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

Немає достатнього терапевтичного досвіду застосування лозартану пацієнтам із серцевою недостатністю і супутнім тяжким порушенням функції нирок, пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю (клас IV за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів – NYHA), а також пацієнтам із серцевою недостатністю і симптоматичною, небезпечною для життя серцевою аритмією. Тому лозартан слід застосовувати з обережністю таким пацієнтам. Слід з обережністю одночасно застосовувати комбінацію лозартану з β -блокаторами.

Стеноз аортального і мітрального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і при застосуванні інших вазодилаторів, з особливою обережністю призначати препарат пацієнтам зі стенозом аортального або мітрального клапана та обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Існують свідчення, що при супутньому застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищується ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та порушення функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендована (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У випадках, коли подвійна блокада вважається вкрай необхідною, її слід проводити винятково під наглядом спеціаліста із забезпеченням ретельного моніторингу функції нирок, водно-електролітного балансу та артеріального тиску. Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід одночасно призначати хворим на діабетичну нефропатію.

Вагітність

Лозартан не слід застосовувати у період вагітності. Якщо тільки терапія лозартаном не вважається необхідною, пацієнти, які планують вагітність, повинні бути переведені на альтернативне антигіпертензивне лікування, що має встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. У разі діагностування вагітності лікування лозартаном слід негайно припинити, і якщо необхідно, розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Інші застереження

Лозартан та інші антагоністи ангіотензину менш ефективні для зниження артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси, ніж в інших пацієнтів, можливо, через низьку активність реніну у негроїдних пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Препарат містить лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРА II) не рекомендується протягом I триместру вагітності (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування АРА II протипоказано протягом II та III триместрів вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Епідеміологічні дані стосовно ризику тератогенного впливу внаслідок застосування інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності непереконаливі, однак невелике зростання ризику не виключене. Оскільки немає контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРАII), подібні ризики можуть існувати і для цього класу препаратів. За винятком випадків, коли продовження терапії АРАII вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід призначити альтернативну антигіпертензивну терапію зі встановленим профілем безпеки щодо застосування у період вагітності. Якщо діагностовано вагітність, лікування АРАII слід негайно припинити і, якщо необхідно, слід розпочати альтернативне лікування.

Встановлено, що застосування АРАII під час II і III триместрів вагітності індукує у людини фетотоксичність (погіршення функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) та неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо у період, починаючи з II триместру вагітності, мали місце випадки застосування лозартану, рекомендується провести ультразвукове обстеження функції нирок та стану кісток черепа.

Немовлята, матері яких у період вагітності приймали лозартан, повинні перебувати під ретельним наглядом з метою виявлення ознак артеріальної гіпотензії.

Годування груддю

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Не проводили дослідження щодо впливу препарату на здатність керувати автотранспортом та

іншими механізмами. Однак слід пам'ятати про можливість розвитку таких побічних реакцій як запаморочення та сонливість, особливо на початку лікування та при підвищенні дози препарату.

Спосіб застосування та дози

Таблетки лозартану слід запивати 1 склянкою води. Застосувати препарат незалежно від прийому їжі.

Артеріальна гіпертензія

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

Лозартан можна застосовувати у поєднанні з іншими антигіпертензивними препаратами, особливо діуретиками (наприклад гідрохлоротіазидом).

Пацієнти з гіпертензією та цукровим діабетом II типу з протеїнурією $\geq 0,5$ г/добу

Рекомендується початкова доза 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 діуретиками, блокаторами кальцієвих каналів, блокаторами α - або β -рецепторів та препаратами центральної дії), а також з інсуліном та іншими гіпоглікемічними препаратами (наприклад сульфонілсечовиною, глітазонами та інгібіторами глюкозидази).

Серцева недостатність

Для пацієнтів із серцевою недостатністю рекомендується початкова доза лозартану 12,5 мг 1 раз на добу. Як правило, доза титрується з тижневим інтервалом (а саме: 12,5 мг на добу, 25 мг на добу, 50 мг на добу, 100 мг 1 раз на добу до максимальної дози 150 мг 1 раз на добу), залежно від індивідуальної переносимості.

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

Рекомендована 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

Пацієнтам зі зниженим об'ємом циркулюючої крові (наприклад, внаслідок лікування високими дозами діуретиків) розпочинати терапію необхідно з дози 25 мг лозартану 1 раз на добу (див. розділ «Особливості застосування»).

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

гемодіалізу

У разі призначення лозартану пацієнтам із порушенням функції нирок та пацієнтам, яким проводять сеанси гемодіалізу, початкову корекцію дози проводити не потрібно.

Застосування пацієнтам із порушенням функції печінки

Для пацієнтів із порушенням функції печінки в анамнезі слід розглянути доцільність застосування препарату у меншій дозі. Немає досвіду лікування пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки, тому лозартан протипоказаний таким пацієнтам (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Застосування пацієнтам літнього віку

Як правило, немає потреби у коригуванні початкової дози для пацієнтів літнього віку, хоча можливе призначення лозартану у початковій дозі 25 мг пацієнтам віком від 75 років.

Діти.

Лозартан застосовується лише дорослим пацієнтам внаслідок відсутності досвіду застосування дітям.

Передозування.

Симптоми

Дані щодо передозування лозартаном у людей обмежені. Залежно від ступеня інтоксикації можуть з'являтися такі симптоми як артеріальна гіпотензія, тахікардія, брадикардія, яка може виникати внаслідок парасимпатичної (вагальної) стимуляції.

Лікування

Лікувальні заходи залежать від часу, що минув після прийому препарату, характеру і тяжкості симптомів. У разі виникнення симптоматичної гіпотензії слід проводити підтримувальну терапію. Пріоритетним заходом має бути стабілізація функції серцево-судинної системи. Після перорального передозування показане застосування активованого вугілля у відповідній дозі. Рекомендованими заходами є стимуляція блювання та промивання шлунка. Пізніше слід контролювати основні показники життєдіяльності організму та коригувати при необхідності. Лозартан та активні метаболіти не видаляються при проведенні гемодіалізу.

Побічні реакції

У контрольованих клінічних дослідженнях есенціальної гіпертензії з участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією з гіпертрофією лівого шлуночка серця та з хронічною серцевою недостатністю, а також з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом II типу із захворюваннями нирок найбільш частим небажаним явищем при застосуванні лозартану було запаморочення.

Нижче вказані побічні реакції класифіковані за системами органів та частотою їх проявів: дуже часто (³ 1/10); часто (³ 1/100, < 1/10); нечасто (³ 1/1 000, < 1/100); рідко (³ 1/10 000, < 1/1 000); дуже рідко (< 1/10 000); частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

Таблиця 1. Частота виникнення побічних реакцій, визначена під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень та постмаркетингового досвіду

Побічна реакція	Частота побічних реакцій при різних показаннях				Інше
	Артеріальна гіпертензія	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка	Хронічна серцева недостатність	Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет II типу з захворюванням нирок	Постмаркетинговий досвід
<i>З боку крові та лімфатичної системи</i>					
анемія			часто		частота невідома
тромбоцито-пенія					частота невідома
<i>З боку імунної системи</i>					
реакції гіперчутливості, анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк* і васкуліт**					рідко
<i>З боку психіки</i>					
депресія					частота невідома
<i>З боку нервової системи</i>					
запаморочення	часто	часто	часто	часто	
сонливість	нечасто				
головний біль	нечасто		нечасто		
порушення сну	нечасто				
парестезія			рідко		
мігрень					частота невідома
дисгевзія					частота невідома
<i>З боку органів слуху та рівноваги</i>					
вертиго	часто	часто			
дзвін у вухах					частота невідома
<i>З боку серця</i>					
пальпітація	нечасто				
стенокардія	нечасто				
синкопе			рідко		
фібриляція передсердь			рідко		
гостре порушення мозкового кровообігу			рідко		
<i>З боку судин</i>					
(ортостатична) гіпотензія (у тому числі дозозалежні ортостатичні ефекти) [†]	нечасто		часто	часто	
<i>З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння</i>					
задишка			нечасто		

кашель			нечасто		частота невідома
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>					
біль у животі	нечасто				
запор	нечасто				
діарея			нечасто		частота невідома
нудота			нечасто		
блювання			нечасто		
ангіоневротичний набряк кишечника					рідко
<i>З боку печінки та жовчовивідних шляхів</i>					
панкреатит					частота невідома
гепатит					рідко
порушення функції печінки					частота невідома
<i>З боку шкіри та підшкірної тканини</i>					
кропив'янка			нечасто		частота невідома
свербіж			нечасто		частота невідома
висипання	нечасто		нечасто		частота невідома
фоточутливість					частота невідома
<i>З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин</i>					
міалгія					частота невідома
артралгія					частота невідома
рабдоміоліз					частота невідома
<i>З боку нирок та сечовивідних шляхів</i>					
порушення функції нирок			часто		
ниркова недостатність			часто		
<i>З боку репродуктивної системи</i>					
еректильна дисфункція/імпотенція					частота невідома
<i>Загальні розлади</i>					
астенія	нечасто	часто	нечасто	часто	
втомлюваність	нечасто	часто	нечасто	часто	
набряк	нечасто				
нездужання					частота невідома
<i>Результати досліджень</i>					
гіперкаліємія	часто		нечасто [†]	часто [‡]	
підвищення рівня аланінаміно-трансферази (АЛТ) [§]	рідко				
підвищення рівня сечовини крові, сироваткового креатиніну та сироваткового калію			часто		
гіпонатріємія					частота невідома
гіпоглікемія				часто	

*У тому числі набряк гортані, голосової щілини, обличчя, губів, глотки та/або язика (що спричиняє обструкцію дихальних шляхів); в окремих пацієнтів з цього числа повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку в анамнезі, пов'язані із застосуванням інших лікарських засобів, у тому числі інгібіторів АПФ.

**У тому числі хвороба Шенляйна-Геноха.

^lОсобливо у пацієнтів зі зниженим об'ємом циркулюючої крові, зокрема хворих із тяжкою серцевою недостатністю або таких, що отримують високі дози діуретиків.

[†] Часто у пацієнтів, які отримували дозу 150 мг замість 50 мг.

[‡] Під час клінічних досліджень у 9,9 % пацієнтів з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом II типу, що приймали лозартан, розвивалася гіперкаліємія > 5,5 ммоль/л і 3,4 % – у пацієнтів, які приймали плацебо.

[§] Зазвичай зникає після припинення лікування.

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 та грипоподібні симптоми.

З боку нирок та сечовидільної системи: як результат пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, у пацієнтів з групи підвищеного ризику спостерігалися зміни функції нирок. Такі зміни можуть мати оборотний характер і зникати після припинення терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування у педіатрії

Профіль побічних реакцій, відзначених у дітей, є подібним до профілю побічних реакцій у дорослих. Дані щодо застосування препарату у педіатрії є обмеженими.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності. 48 місяців.

Умови зберігання. Зберігати при кімнатній температурі (15-25 °C) в оригінальній упаковці для захисту від дії світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою у блістері; по 2 або 7 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник

Лек Фармацевтична компанія д.д.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

1. Веровшкова 57, Любляна 1526, Словенія.
2. Трімліні, 2Д, 9220 Лендава, Словенія.

Заявник

Сандоз Фармасьютікалз д.д.

Місцезнаходження заявника

Веровшкова 57, 1000 Любляна Словенія.