ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
ЛОЗАРТАН

Регистрационный номер: ЛП-002220
Торговое название препарата: Лозартан
Международное непатентованное название (МНН): лозартан
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав на одну таблетку
Активное вещество: лозартан калия - 12,5 мг.
Вспомогательные вещества (ядро): лактозы моногидрат (сахар молочный) - 60,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая - 15,0 мг; повидон (поливинилпирролидон) - 3,6 мг; магния стеарат - 0,9 мг; кроскармеллоза натрия - 4,0 мг.
Вспомогательные вещества (оболочка): опадрай II 85F48105 Белый - 3,0 мг, в т.ч. поливиниловый спирт - 1,407 мг; макрогол-3350 - 0,708 мг; тальк - 0,522 мг; титана диоксид - 0,363 мг.
Активное вещество: лозартан калия - 50,0 мг.
Вспомогательные вещества (ядро): лактозы моногидрат (сахар молочный) - 103,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая - 30,0 мг; повидон (поливинилпирролидон) - 7,0 мг; магния стеарат - 2,0 мг; кроскармеллоза натрия - 8,0 мг.
Вспомогательные вещества (оболочка): опадрай II 85F48105 Белый - 6,0 мг, в т.ч. поливиниловый спирт - 2,814 мг; макрогол-3350 - 1,416 мг; тальк - 1,044 мг; титана диоксид - 0,726 мг.
Активное вещество: лозартан калия - 100,0 мг.
Вспомогательные вещества (ядро): лактозы моногидрат (сахар молочный) - 190,1 мг; целлюлоза микрокристаллическая - 57,0 мг; повидон (поливинилпирролидон) - 13,3 мг; магния стеарат - 3,8 мг; кроскармеллоза натрия - 15,8 мг.
Вспомогательные вещества (оболочка): опадрай II 85F48105 Белый - 12,0 мг, в т.ч. поливиниловый спирт - 5,628 мг; макрогол-3350 - 2,832 мг; тальк - 2,088 мг; титана диоксид - 1,452 мг.
Описание: цилиндрические двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, на изломе видны два слоя - ядро белого или почти белого цвета и пленочная оболочка.
Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист
Код АТХ: C09CA01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика
Лозартан является специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (подтип AT_1) для приема внутрь. Не подавляет кининазу II - фермент, который катализирует реакцию превращения ангиотензина I в ангиотензин II.
Ангиотензин II избирательно связывается с AT_1-рецепторами, находящимися во многих тканях (в гладкомышечных тканях сосудов, надпочечниках, почках и сердце) и выполняет несколько важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует разрастание гладкомышечных клеток.
Лозартан и его фармакологически активный метаболит (E 3174) как in vitro, так и in vivo блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II, независимо от источника или пути синтеза. Лозартан избирательно связывается с AT_1-рецепторами и не связывается и не блокирует рецепторы других гормонов и ионных каналов, играющих важную роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лозартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) - кининазу II, и, соответственно, не препятствует разрушению брадикинина, поэтому побочные эффекты, опосредованно связанные с брадикинином (например, ангионевротический отек) возникают достаточно редко.
При применении лозартана, отсутствие влияния отрицательной обратной связи на секрецию ренина приводит к повышению активности ренина плазмы крови. Повышение активности ренина приводит к повышению ангиотензина II в плазме крови. Однако антигипертензивная активность и снижение концентрации альдостерона плазмы крови сохраняются, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. Лозартан и его активный метаболит обладают большим сродством к рецепторам ангиотензина I, чем к рецепторам ангиотензина II. Активный метаболит в 10-40 раз активнее лозартана.
После однократного приема внутрь антигипертензивное действие (снижается систолическое и диастолическое артериальное давление (АД)) достигает максимума через 6 часов, затем в течение 24 часов постепенно снижается.
Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 3-6 недель после начала приема препарата.
У пациентов с артериальной гипертензией без сопутствующего сахарного диабета с протеинурией (более 2 г/сутки), применение препарата достоверно снижает протеинурию, экскрецию альбумина и иммуноглобулина G.
Стабилизирует концентрацию мочевины в плазме крови. Не влияет на вегетативные рефлексы, и не оказывает длительного воздействия на концентрацию норадреналина в плазме крови.
Лозартан в дозе 150 мг в сутки не влияет на концентрацию триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови у пациентов с артериальной гипертензией. В этой же дозе лозартан не влияет на концентрацию глюкозы в крови натощак.
Фармакокинетика
Всасывание
При приеме внутрь лозартан хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и при этом подвергается метаболизму при «первичном прохождении» через печень путем карбоксилирования при участии изофермента CYP2C9 с образованием активного метаболита.
Системная биодоступность лозартана составляет приблизительно 33%. Время достижения максимальной концентрации лозартана и его активного метаболита достигаются в сыворотке крови приблизительно через 1 час и через 3-4 часа, соответственно, после приема внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность лозартана.
Распределение
Более 99% лозартана и его активного метаболита связываются с белками плазмы крови, в основном с альбумином. Объем распределения лозартана - 34 л. Исследования на крысах показали, что лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.
Метаболизм
Примерно 14% лозартана, принятого внутрь или введенного внутривенно, превращается в активный метаболит. Помимо активного метаболита образуются фармакологически неактивные метаболиты, в том числе два основных метаболита, образующиеся в результате гидроксилирования боковой бутиловой цепи, и один второстепенный -N-2-тетразол-глюкуронид.
Выведение
Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 600 мл/мин и 50 мл/мин, соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет примерно 74 мл/мин и 26 мл/мин, соответственно. При приеме внутрь приблизительно 4% принятой дозы выводится почками в неизмененном виде и около 6% выводится почками в форме активного метаболита. Лозартан и его активный метаболит имеют линейную фармакокинетику при приеме внутрь лозартана в дозах до 200 мг. Период полувыведения 1,5 - 2 ч, а его основного метаболита 6-9 ч, соответственно. При приеме препарата в дозе 100 мг в сутки ни лозартан, ни его активный метаболит значительно не кумулируют в плазме крови.
Лозартан и его метаболиты выводятся из организма через кишечник с желчью и почками.
Фармакокинетика у особых групп пациентов
У пациентов с алкогольным циррозом печени легкой и умеренной степени тяжести концентрация лозартана в 5 раз, а активного метаболита - в 1,7 раз выше, чем у здоровых добровольцев мужского пола.
При клиренсе креатинина (КК) выше 10 мл/мин концентрация лозартана в плазме крови не отличается от таковой при нормальной функции почек.
У пациентов, нуждающихся в гемодиализе, значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) приблизительно в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек.
Ни лозартан, ни его активный метаболит не удаляется из организма с помощью гемодиализа.
Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у пожилых пациентов мужского пола с артериальной гипертензией не различаются существенно от значений этих параметров у молодых пациентов мужского пола с артериальной гипертензией.
Значения плазменных концентраций лозартана у женщин с артериальной гипертензией в 2 раза превышают соответствующие значения у мужчин с артериальной гипертензией. Концентрации активного метаболита у мужчин и женщин не различаются. Это фармакокинетическое различие не имеет клинической значимости.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Артериальная гипертензия.
- Хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, при непереносимости или неэффективности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента).
- Снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе инсульта) и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка.
- Диабетическая нефропатия или гиперкреатининемия и протеинурия (соотношение альбумина мочи и креатинина более 300 мг/сутки) у пациентов сахарным диабетом 2 типа и сопутствующей артериальной гипертензии (снижение прогрессирования диабетической нефропатии до терминальной хронической почечной недостаточности).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к компонентам препарата; тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); возраст до 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период лактации.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Артериальная гипотензия, сниженный объем циркулирующей крови (ОЦК), нарушения водно-электролитного баланса, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, почечная недостаточность, печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Применение Лозартана при беременности противопоказано. Известно, что препараты, воздействующие непосредственно на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), при применении во II и III триместрах беременности, могут вызывать дефекты развития или даже смерть развивающегося плода. Поэтому при диагностировании беременности, прием Лозартана следует немедленно прекратить.
Неизвестно, выделяется ли лозартан с грудным молоком. Не рекомендуется принимать лозартан в период грудного вскармливания. Если прием препарата необходим в период лактации, то грудное вскармливание необходимо прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, кратность приема - 1 раз в день. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая водой.
Артериальная гипертензия
При артериальной гипертензии стандартная начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг 1 раз/сут.
Для достижения большего терапевтического эффекта дозу увеличивают до максимальной суточной дозы 100 мг 1 раз в сутки.
Хроническая сердечная недостаточность
Начальная доза для пациентов с хронической сердечной недостаточностью составляет 12,5 мг 1 раз в сутки. Как правило, доза увеличивается с недельным интервалом (то есть 12,5 мг/сутки, 25 мг/сутки и 50 мг/сутки) до средней поддерживающей дозы 50 мг 1 раз в сутки, в зависимости от переносимости препарата пациентом.
Снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе инсульта) и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка
Начальная доза препарата составляет 50 мг 1 раз/сут. В дальнейшем может быть добавлен гидрохлоротиазид в низких дозах или увеличена доза препарата Лозартан до 100 мг в один или два приема с учетом снижения артериального давления (АД).
Защита почек у пациентов сахарным диабетом 2 типа и протеинурией
Препарат Лозартан назначают в начальной дозе - 50 мг 1 раз в сутки с дальнейшим повышением дозы до 100 мг/сутки (с учетом степени снижения АД) в один или в два приема.
Особые группы пациентов:
У пациентов со сниженным ОЦК (например, при приеме диуретиков в высоких дозах) рекомендуемая начальная доза препарата Лозартан составляет 25 мг 1 раз/сут.
Пациенты с почечной недостаточностью и пациенты на диализе
Нет необходимости в подборе начальной дозы у пациентов с почечной недостаточностью, включая пациентов на диализе.
Пациенты пожилого возраста
Нет необходимости в подборе дозы у пожилых пациентов, хотя рекомендуется начинать лечение с дозой 25 мг у пациентов старше 75 лет.
Пациенты с печеночной недостаточностью
Пациентам с заболеванием печени в анамнезе рекомендуется назначать препарат в более низких дозах. Применение Лозартана противопоказано у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, так как не существует клинического опыта применения у данной группы пациентов (см. раздел «Противопоказания»).
Безопасность и эффективность препарата у детей до 18 лет не установлена.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты лозартана обычно преходящие и не требуют отмены препарата. При применении лозартана для лечения артериальной гипертензии в контролируемых исследованиях, среди побочных эффектов только частота развития головокружения отличалась от плацебо более чем на 1%.
Кроме того, менее чем у 1% пациентов отмечались ортостатические реакции, зависящие от дозы препарата. Редко (≥ 0,01% и ≤ 0,1 % случаев) сообщалось о развитии кожной сыпи, но частота ее возникновения была меньше, чем при приеме плацебо.
Побочные эффекты, встречающиеся с частотой более 1%

Общие симптомы	Лозартан (n=2085)	Плацебо (n=535)
Астения, повышенная утомляемость	3,8	3,9
Боль в области грудной клетки	1,1	2,6
Периферические отеки	1,7	1,9
Со стороны сердечно-сосудистой системы		
Ощущение сердцебиения	1,0	0,4
Тахикардия	1,0	1,7
Со стороны желудочно-кишечного тракта		
Боль в животе	1,7	1,7
Диарея	1,9	1,9
Диспепсические расстройства	1,1	1,5
Тошнота	1,8	2,8
Со стороны опорно-двигательного аппарата		
Боль в спине, ногах	1,6	1,1
Судороги икроножных мышц	1,0	1,1
Со стороны центральной нервной системы		
Головокружение	4,1	2,4
Головная боль	14,1	17,2
Бессонница	1,1	0,7
Со стороны дыхательной системы		
Кашель, бронхит	3,1	2,6
Заложенность носа	1,3	1,1
Фарингит	1,5	2,6
Синусит	1,0	1,3
Инфекции верхних дыхательных путей	6,5	5,6

Побочные эффекты, встречающиеся с частотой менее 1%
Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия (дозозависимая), носовое кровотечение, брадикардия, аритмии, стенокардия, васкулит, инфаркт миокарда.
Со стороны пищеварительной системы: анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, зубная боль, рвота, метеоризм, гастрит, запор, гепатит, нарушение функции печени.
Со стороны кожных покровов: сухость кожи, эритема, экхимозы, фотосенсибилизация, повышенное потоотделение, алопеция.
Аллергические реакции: крапивница, кожная сыпь, зуд, ангионевротический отек (включая отек гортани и языка, вызывающий обструкцию дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки).
Со стороны системы кроветворения: анемия (незначительное снижение гемоглобина и гематокрита, в среднем на 0,11 г % и 0,09 объем %, соответственно, редко имеющее клиническое значение), тромбоцитопения, эозинофилия, пурпура Шенлейн-Геноха.
Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, артрит, боль в плече, колене, фибромиалгия.
Со стороны нервной системы и органов чувств: беспокойство, расстройства сна, сонливость, нарушения памяти, периферическая нейропатия, парестезия, гипостезия, тремор, атаксия, депрессия, обморок, звон в ушах, нарушение вкуса, нарушения зрения, конъюнктивит, мигрень.
Со стороны мочеполовой и репродуктивной системы: императивные позывы на мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей, нарушение функции почек, снижение либидо, импотенция.
Прочие: подагра.
Лабораторные показатели: гиперурикемия (содержание калия в плазме крови более 5,5 ммоль/л); повышение концентрации мочевины и остаточного азота и креатинина в сыворотке крови; умеренное повышение активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), гипербилирубинемия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: выраженное снижение АД и тахикардия; брадикардия может возникнуть вследствие парасимпатической стимуляции.
Лечение: форсированный диурез, симптоматическая терапия; лозартан и его активный метаболит не удаляются из кровотока с помощью гемодиализа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Не отмечено клинически значимого взаимодействия лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, фенобарбиталом, кетоконазолом и эритромицином. По сообщениям рифампицин и флуконазол снижают концентрацию активного метаболита в плазме крови. Клиническое значение этих взаимодействий пока неизвестно.
Как и при применении других средств, ингибирующих образование ангиотензина II или его действие, одновременное применение лозартана с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, триамтереном, амилоридом), препаратами калия, солей, содержащих калий, повышает риск гиперкалиемии.
Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств. Поэтому антигипертензивный эффект антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРАII) или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) может быть ослаблен при одновременном применении с НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (например, у пожилых пациентов и у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК), в том числе принимающих диуретики), которые получали лечение НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, одновременное применение АРА II или ингибиторов АПФ, может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек вплоть до развития острой почечной недостаточности. Обычно данный эффект обратим. Таким образом, одновременную терапию с НПВП следует проводить с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек.
Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушением функции почек (в том числе развитием острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих лозартан и другие лекарственные препараты, влияющие на РААС. Лозартан не должен применяться одновременно с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом. Следует избегать одновременного применения лозартана и алискирена у пациентов с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин).
При одновременном применении АРАII и лития возможно увеличение концентрации лития в плазме крови. Учитывая это, необходимо взвешивать пользу и риск совместного применения лозартана с препаратами лития. В случае необходимости одновременного применения препаратов, надо регулярно концентрацию лития в плазме крови.
Флуконазол, ингибитор изофермента цитохрома P450 2C9, снижает плазменные концентрации активного метаболита и повышает концентрации лозартана, однако, фармакодинамическая значимость этого феномена не установлена. Показано, что у пациентов, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфический дефект изофермента P450 2C9.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У пациентов со сниженным ОЦК (например, получающих лечение высокими дозами диуретиков) в начале лечения Лозартаном может возникнуть симптоматическая артериальная гипотензия (необходимо проводить коррекцию ОЦК до назначения лозартана или начинать лечение с более низкой дозы).
Нарушение водно-электролитного баланса является характерным для пациентов с нарушением функции почек с сахарным диабетом или без сахарного диабета, поэтому необходимо тщательное наблюдение за данными пациентами.
Во время терапии препаратом Лозартан пациенты не должны принимать препараты калия или калийсодержащие добавки без предварительного согласования с врачом.
У пациентов с циррозом печени концентрация лозартана в плазме крови значительно увеличивается, в связи с чем, при наличии заболеваний печени в анамнезе его следует назначать в более низких дозах.
В период лечения следует регулярно контролировать содержание калия в крови, особенно у пациентов пожилого возраста, при нарушении функции почек.
Лекарственные средства, оказывающие воздействие на РААС, могут увеличить концентрацию мочевины в крови и сывороточного креатинина у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.
Безопасность и эффективность препарата у детей до 18 лет не установлены.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С ТЕХНИКОЙ

Не проводилось специальных клинических исследований по оценке влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с техникой. Следует иметь в виду возможность появления сонливости и головокружения, поэтому необходимо соблюдать осторожность при выполнении работ, требующих повышенного внимания, особенно в начале лечения, при повышении дозы препарата и при управлении транспортными средствами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 12,5 мг, 50,0 мг, 100,0 мг.
По 10, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.
По 10, 20, 30, 40, 50, 60 или 100 таблеток в банки полимерные для лекарственных средств.
Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).
Условия хранения
В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности
3 года. Не использовать после истечения срока годности.
Условия отпуска
По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ООО «Озон»

Юридический адрес: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, д. 11.
Адрес места производства (адрес для переписки, в том числе для приема претензий):
445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6
Тел./факс: (84862) 3-41-09, 7-18-51
E-mail: ozon_pharm@samtel.ru
www.ozonpharm.ru