

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
20.08.2021 № 1768
Ресстраційне посвідчення
№ UA/18672/01/02
UA/18672/01/02

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 (E 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. Прості препарати антагоністів рецепторів ангіотензину II.
Код АТХ C09C A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лозартан — це синтетичний антагоніст рецепторів ангіотензину II (типу AT₁) для перорального застосування. Ангіотензин II — потужний вазоконстриктор — є активним гормоном ренін-ангіотензинової системи і одним з найважливіших факторів патофізіології артеріальної гіпертензії. Ангіотензин II зв'язується з рецептором AT₁, який міститься у багатьох тканинах (наприклад у гладких м'язах судин, надниркових залозах, нирках і серці), визначаючи низку 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 (E 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 АТ₁-рецепторами, ніж з АТ₂-рецепторами. Активний метаболіт у 10–40 разів активніший, ніж лозартан.

У клінічних дослідженнях введення лозартану (1 раз на добу) пацієнтам із легкою та помірною есенціальною гіпертензією спричинило статистично значущі зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску. Антигіпертензивний ефект зберігався до одного року. Припинення прийому лозартану у пацієнтів з гіпертензією не призводило до різкого підвищення артеріального тиску (зворотної реакції). Незважаючи на помітне зниження артеріального тиску, лозартан не мав клінічно значущого впливу на частоту серцевих скорочень.

У пацієнтів з гіпертензією та протеїнурією, але без діабету, прийом лозартану калію зменшує протеїнурію, фракційне виведення альбуміну та IgG. Лозартан підтримує швидкість клубочкової фільтрації і зменшує фільтраційну фракцію. Лозартан викликає незначне зниження рівня сечової кислоти в сироватці крові, в тому числі при хронічній терапії.

У пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка дози лозартану 25 мг та 50 мг викликали позитивні гемодинамічні та нейрогормональні ефекти, що характеризувались підвищенням серцевого індексу та зниженням тиску в легеневих капілярах, системним судинним опором, середнім артеріальним тиском та частотою серцевих скорочень, а також зниженням циркулюючих рівнів альдостерону та норепінефрину відповідно. У таких пацієнтів із серцевою недостатністю поява артеріальної гіпотензії залежала від дози.

Лозартан однаково ефективний як для чоловіків, так і для жінок, для молодих пацієнтів (віком до 65 років) та пацієнтів літнього віку (старше 65 років), хворих на артеріальну гіпертензію. Хоча лозартан має антигіпертензивну дію у пацієнтів всіх рас, пацієнти негроїдної раси з гіпертензією мали нижчу середню реакцію на монотерапію лозартаном, ніж пацієнти європеїдної раси з гіпертензією, як при застосуванні всіх інших лікарських засобів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему.

Лікування лозартаном знижувало ризик інсульту на 25 % порівняно з атенололом. Частота серцево-судинної смерті та інфаркту міокарда суттєво не відрізнялась між групами лікування. У пацієнтів, які отримували лозартан, спостерігалось значно більше зниження значень гіпертрофії лівого шлуночка на ЕКГ порівняно з пацієнтами, які отримували атенолол.

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. Немає жодного клінічно значущого впливу на рівень концентрації лозартану в плазмі крові, коли препарат застосовується під час стандартного прийому їжі.

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. Дослідження *in vitro* показують, що цитохром P450 2C9 та 3A4 бере участь у метаболізмі лозартану. 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 через генетичний дефект утворення ферментів. Окрім активного метаболіту, утворюються і неактивні метаболіти, у тому числі два основних метаболіти, сформовані шляхом гідроксилування бутилового ланцюга, і другорядний метаболіт N-2 тетразол глюкуронід.

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 незмінену 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 ^{14}C -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 підвищеним вмістом креатиніну та протеїну в сироватці крові (частка альбуміну/креатиніну в сечі ≥ 300 мг/г).
- Лікування серцевої недостатності від легкого до помірного ступеню у дорослих, як правило, у поєднанні з діуретиками та препаратами наперстянки, коли застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) вважається неможливим з причини несумісності, особливо при кашлі, або протипоказане. Небажані явища, зумовлені терапією інгібітором АПФ, які виникають внаслідок загального впливу на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (наприклад, прогресуюча ниркова недостатність, гіперкаліємія), не є показанням для застосування лозартану.
- Зниження ризику розвитку інсульту у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка, що документально підтверджено за допомогою ЕКГ.

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.

Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Тяжка печінкова недостатність.

Однчасне застосування лозартану разом з лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²).

Період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Відомі індуктори ферментів та інгібітори впливають на метаболізм лозартану.

У клінічних дослідженнях фармакокінетики не спостерігалось клінічно значущої дії із такими речовинами, як гідрохлоротіазид, дигоксин, варфарин, циметидин, фенобарбітал, кетоконазол та еритроміцин.

Інші антигіпертензивні препарати можуть посилювати гіпотензивний ефект лозартану. До препаратів, що можуть спричиняти артеріальну гіпотензію, належать трициклічні антидепресанти, антипсихотичні засоби, баклофен, аміфостин. Однчасне 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 однчасне 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 однчасному застосуванні лозартану та флувастатину (слабкого інгібітору CYP2C9).

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

Фенобарбітал як індуктор ферментів спричиняв зменшення AUC лозартану та його активного метаболіту на 20 %. Циметидин як інгібітор ферменту спричиняв підвищення AUC лозартану, але не його активного метаболіту, на 18 %. Ці ефекти не вважались клінічно значущими.

Потенційна взаємодія Лозартану Сандоз з пероральними антикоагулянтами аценокумаролом та фенпрокумоном не досліджувалась.

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.

При подвійній блокаді лікарськими засобами (наприклад додавання інгібітору АПФ до застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II) необхідно проводити ретельне спостереження за функцією нирок та при необхідності обмежити супутній прийом препаратів. Інгібітори АПФ та антагоністи рецепторів ангіотензину II не слід одночасно застосовувати у пацієнтів з діабетичною нефропатією.

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. Тому подвійна блокада РААС внаслідок комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується. Якщо подвійна блокадна терапія вважається абсолютно необхідною, вона повинна проводитись виключно під наглядом спеціаліста та за умови частого ретельного контролю функції нирок, електролітів та артеріального тиску.

Особливості застосування.

Підвищена чутливість

Слід особливо контролювати стан пацієнтів з ангіоневротичним набряком (набряки обличчя, губ, горла та/або язика) в анамнезі.

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.

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). Ці зміни функції нирок можуть бути оборотні після припинення лікування.

При нирковому артеріальному стенозі цей препарат може призвести до серйозної гіпотензії.

При вираженій нирковій недостатності (кліренс креатиніну <10 мл/хв) лозартан слід з обережністю застосовувати у пацієнтів з ознаками гіповолемії, які отримують діуретики у високих дозах.

Початкову дозу слід зменшити.

Препарати, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, можуть спричиняти підвищення рівнів сечовини крові та креатиніну сироватки крові у хворих з 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.

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

Одночасне застосування лозартану та інгібіторів АПФ погіршує функцію нирок, тому така комбінація не рекомендована.

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.

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 вагітним або жінкам, які планують завагітніти. 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Протипоказано застосування вагітним і жінкам, які планують завагітніти.

Пацієнтки, які планують завагітніти, мають бути переведені на альтернативні антигіпертензивні препарати зі встановленим профілем безпеки для застосування у період вагітності. При підтвердженні вагітності лікування лозартаном слід негайно припинити та, якщо потрібно, розпочати терапію альтернативними засобами.

У рідкісних випадках, коли відповідна альтернатива лозартану для відповідної пацієнтки не доступна, матір слід повідомити про можливі ризики для плоду. Необхідно регулярно проводити ультразвукове обстеження для оцінки внутрішньоамніотичного середовища. Якщо розвивається олігогідрамніоз, лозартан необхідно відмінити, якщо лікування не вважається життєво важливим для матері. Залежно від тижня гестації, можуть бути показані ембріональні дослідження. Пацієнтка та лікар повинні усвідомлювати, що плід міг вже зазнати постійних незворотних ушкоджень до появи олігогідрамніозу.

Встановлено, що застосування АРАІІ 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) та смертність.

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

Зазвичай ці небажані явища пов'язані з застосуванням цього препарату у другому та третьому триместрі. Більшість епідеміологічних досліджень, в яких досліджувались порушення розвитку плода після антигіпертензивної терапії в першому триместрі, не виявили відмінностей між антигіпертензивними засобами, які впливають на ренін-ангіотензинову систему, та іншими антигіпертензивними засобами. Відповідне лікування гіпертензії у матері є важливим під час вагітності для оптимізації наслідків як для матері, так і для плоду.

Немовлята, матері яких у період вагітності приймали лозартан, повинні перебувати під ретельним наглядом з метою виявлення ознак артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії. Наслідковий олігогідрамніон може бути пов'язаний з гіпоплазією легенів або деформаціями скелета у плода. Потенційні небажані ефекти у новонароджених включають гіпоплазію черепа, анурію, гіпотензію, ниркову недостатність та смерть. При виникненні олігурії або гіпотензії пріоритет слід віддати підтримці артеріального тиску та нирковій перфузії. Для коригування гіпотензії та/або ниркової дисфункції може вимагатись обмінне переливання крові або діаліз.

Годування груддю

Лозартан не слід застосовувати у період годування груддю. У період лактації призначати альтернативні лікарські засоби з краще вивченими профілями безпеки щодо застосування під час годування груддю.

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. З огляду на можливі небажані явища, слід дотримуватись обережності при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

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 підвищеним вмістом креатиніну та протеїну в сироватці крові

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.

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.

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.

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 понад 75 років.

Діти.

Лозартан застосовується лише дорослим пацієнтам внаслідок відсутності досвіду застосування дітям.

Передозування.*Симптоми*

При пероральному застосуванні виявлялася значна летальність у мишей при дозі 1000 мг/кг (3000 мг/м²) та щурів – 2000 мг/кг (11800 мг/м²), що в 500 разів/1000 разів перевищує рекомендовану добову дозу у людини відповідно (розраховано на пацієнта з масою тіла 50 кг). 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.

Небажані явища класифіковані за класами органів та перераховані в порядку зменшення частоти: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000 - < 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$, включаючи повідомлення про окремі випадки).

Найчастішим небажаним явищем при застосуванні лозартану було запаморочення.

Інфекції та інвазії

Часті: інфекції верхніх дихальних шляхів.

З боку імунної системи

реакції гіперчутливості, анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк*.

З боку психіки

Часті: безсоння.

Рідкісні: депресія.

З боку нервової системи

Дуже часті: головний біль.

Часті: запаморочення.

Рідкісні: сонливість, порушення сну, парестезія, мігрень, дисгевзія.

З боку органів слуху та рівноваги

Часті: вертиго.

Рідкісні: дзвін у вухах.

З боку серцево-судинної системи

Часті: прискорене серцебиття, тахікардія, ортостатична гіпотензія**.

Нечасті: дозозалежні ортостатичні ефекти^{II}.

Поодинокі: васкуліт, включаючи хворобу Шенлейна-Геноха.

Рідкісні: стенокардія, синкопальний стан, фібриляція передсердь, гостре порушення мозкового кровообігу.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Часті: кашель, фарингіт, закладеність носа, порушення функції синусів.

Рідкісні: задишка.

З боку травної системи

Часті: біль у животі, діарея, нудота, диспепсія, блювання.

Рідкісні: кишкова непрохідність.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Нечасті: висип.

Рідкісні: кропив'янка, свербіж, еритродермія, фоточутливість.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин

Часті: біль у спині, м'язові судоми.

Рідкісні: міалгія, артралгія, рабдоміоліз.

Загальні розлади та реакції у місці введення

Часті: астения, втомлюваність, набряк, біль у грудях, нездужання.

Результати досліджень

Часті: гіперкаліємія, протеїнурія, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ)[§].

Рідкісні: підвищення рівня сечовини крові, сироваткового креатиніну та сироваткового калію, гіпонатріємія, гіпоглікемія.

З боку кровоносної та лімфатичної системи

Поодинокі: анемія, мегалобластна анемія, тромбоцитопенія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

еректильна дисфункція/імпотенція.

Гепатобіліарні розлади

Поодинокі: гепатит.

Рідкісні: панкреатит, порушення функції печінки.

З боку нирок та сечовидільної системи

Рідкісні: порушення функції нирок, ниркова недостатність.

*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.

**Гіпотензія не є поширеним побічним ефектом серед пацієнтів з гіпертензією, проте поширена серед пацієнтів із серцевою недостатністю та серед пацієнтів з діабетом II типу, які страждають на захворювання нирок та на артеріальну гіпертензію.

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

[§]Зазвичай зникає після припинення лікування.

У пацієнтів, які застосовували лозартан, частіше, ніж у хворих, які отримували плацебо, виникали такі додаткові побічні реакції: 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.

Застосування у педіатрії

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

Термін придатності. 48 місяців.

Умови зберігання. Зберігати при кімнатній температурі (15-25 °С) 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.

Дата останнього перегляду.

Текст узгоджено
[підпис] Боголюбов А.А.
11.02.2021