

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета Фармации
Министерство здравоохранения
Республики Казахстан
от «08» 01 2019 г.
№N019196

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата**

ЛОЗАП

Торговое название

Лозап

Международное непатентованное название

Лозартан

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 50 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - лозартан калия 50 мг,

вспомогательные вещества: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, магния стеарат,

состав оболочки Сепифильм 752 белый: гидроксипропилметилцеллюлоза, целлюлоза микрокристаллическая, макрогола стеарат 2000, титана диоксид (E171), макрогол 6000

Описание

Таблетки овальной формы, двояковыпуклые, делимые пополам, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, размером около 11.0 x 5.5 мм

Фармакотерапевтическая группа

Сердечно-сосудистая система. Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ангиотензина II антагонисты. Лозартан
Код АТХ С09СА01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема внутрь, лозартан хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и подвергается пресистемному метаболизму с образованием карбоксильного метаболита и других неактивных метаболитов. Системная биологическая доступность лозартана в форме таблеток составляет около 33%. Средние максимальные концентрации лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 час и 3 - 4 часа, соответственно.

Распределение

Лозартан и его активный метаболит на ≥ 99 % связываются с белками плазмы крови, прежде всего с альбумином. Объем распределения лозартана составляет 34 литра.

Биотрансформация

Около 14 % лозартана при пероральном применении превращается в активный метаболит. Кроме активного метаболита также образуются неактивные метаболиты.

Выведение

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет 600 мл/минуту и 50 мл/минуту, соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет приблизительно 74 мл/минуту и 26 мл/минуту, соответственно. При пероральном применении лозартана приблизительно 4% дозы выделяется в неизменном виде с мочой, а приблизительно 6 % дозы выделяется с мочой в виде активного метаболита. Фармакокинетика лозартана и его активного метаболита линейная при пероральном применении лозартана калия в дозах до 200 мг.

После перорального применения концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения приблизительно 2 часа и 6 – 9 часов, соответственно. При применении один раз в сутки в дозе 100 мг не наблюдается выраженного накопления в плазме крови лозартана и его активного метаболита.

Лозартан и его активный метаболит выводятся с желчью и мочой. После перорального применения приблизительно 35 % и 43 % выводятся с мочой, а 58 % и 50% с калом, соответственно.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов:

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией существенно не отличаются от концентраций у молодых пациентов с артериальной гипертензией.

Концентрации лозартана в плазме крови в 2 раза выше у женщин с артериальной гипертензией, чем у мужчин. Концентрации активного метаболита у мужчин и женщин не отличались.

У пациентов с алкогольным циррозом печени легкой и умеренной степени тяжести концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме

крови были соответственно в 5 и 1,7 раз выше, чем у здоровых добровольцев.

Концентрации лозартана в плазме крови не изменялись у пациентов с клиренсом креатинина выше 10 мл/минуту. Показатель площади под кривой концентрация-время (AUC) в 2 раза выше у пациентов, которым проводят гемодиализ, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Плазменные концентрации активного метаболита не изменяются у пациентов с нарушениями функции почек или пациентов, которым проводят гемодиализ.

Лозартан и его активный метаболит не выводятся из организма при проведении гемодиализа.

Фармакодинамика

Механизм действия

Лозартан – это синтетический антагонист рецепторов ангиотензина II (типа AT₁) для перорального применения. Ангиотензин II – мощный вазоконстриктор – является активным гормоном ренин-ангиотензиновой системы и одним из важнейших факторов патофизиологии артериальной гипертензии. Ангиотензин II связывается с рецепторами AT₁, которые находятся в гладкой мускулатуре сосудов, в надпочечниках, в почках и в сердце), определяя ряд важных биологических эффектов, в том числе вазоконстрикцию и освобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток.

Лозартан селективно блокирует рецепторы AT₁. Лозартан и его фармакологически активный метаболит - карбоксильная кислота (Е-3174) блокируют физиологически значимые эффекты ангиотензина II, независимо от источника происхождения и пути синтеза.

Лозартан не оказывает агонистического действия и не блокирует другие рецепторы гормонов или ионные каналы, которые принимают участие в регуляции сердечно-сосудистой системы. Более того, лозартан не подавляет АПФ (киназазу II) – фермент, который способствует распаду брадикинина. Вследствие этого не наблюдается потенциации для возникновения побочных эффектов, опосредованных брадикинином.

Во время применения лозартана устранение негативной обратной реакции ангиотензина II на секрецию ренина приводит к повышению активности ренина в плазме крови (АРП). Такое повышение активности приводит к повышению уровня ангиотензина II в плазме крови. Несмотря на такое повышение, антигипертензивная активность и уменьшение концентрации альдостерона в плазме крови сохраняются, что свидетельствует об эффективной блокаде рецепторов ангиотензина II. После прекращения применения лозартана активность ренина в плазме крови и уровни ангиотензина II в течение 3 дней возвращаются к исходным показателям.

Как лозартан, так и его основной метаболит, обладают более высоким сродством к АТ₁-рецепторам, чем к АТ₂. Активный метаболит в 10 – 40 раз активнее, чем лозартан (при пересчете на массу).

Лозап снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), концентрацию в крови адреналина и альдостерона, артериальное давление, давление в малом круге кровообращения; уменьшает постнагрузку, оказывает диуретический эффект. Лозап препятствует развитию гипертрофии миокарда, повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с сердечной недостаточностью. После однократного приема Лозапа антигипертензивное действие (снижение систолического и диастолического АД) достигает максимума через 6 ч, затем в течение 24 ч постепенно снижается. Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 3-6 недель после начала приема Лозапа.

Фармакологические данные указывают на то, что концентрация лозартана в плазме крови у больных циррозом печени значительно увеличивается.

Показания к применению

- лечение эссенциальной гипертензии у взрослых
- лечение заболевания почек у взрослых пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа с протеинурией $\geq 0,5$ г/сутки как часть антигипертензивной терапии
- профилактика развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, подтвержденной ЭКГ исследованием
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, при непереносимости или неэффективности терапии ингибиторами АПФ)

Способ применения и дозы

Лозап принимают внутрь, вне зависимости от приема пищи, кратность приема - 1 раз в сутки.

При *эссенциальной артериальной гипертензии* средняя суточная доза составляет 50 мг один раз в сутки. Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 3 – 6 недель после начала лечения. У некоторых пациентов повышение дозы препарата до 100 мг в сутки (утром) может быть более эффективным.

Лозап может назначаться с другими антигипертензивными препаратами, особенно с диуретиками (например, гидрохлоротиазид).

Пациенты с гипертензией и сахарным диабетом II типа (протеинурия $\geq 0,5$ г/сутки)

Обычная начальная доза составляет 50 мг один раз в сутки. Дозу можно повысить до 100 мг один раз в сутки, в зависимости от показателей артериального давления через один месяц после начала лечения. Лозап

можно применять с другими антигипертензивными препаратами (например, диуретиками, блокаторами кальциевых каналов, блокаторами альфа- или бета-рецепторов, препаратами центрального действия), а также с инсулином и другими широко используемыми гипогликемическими препаратами (например, сульфонилмочевина, глитазоны и ингибиторы глюкозидазы).

Сердечная недостаточность

Начальная доза лозартана составляет 12,5 мг один раз в сутки. Как правило, доза титруется с недельным интервалом (т. е. 12,5 мг один раз в сутки, 25 мг один раз в сутки, 50 мг один раз в сутки, 100 мг один раз в сутки) до обычной поддерживающей дозы 50 мг один раз в сутки в зависимости от переносимости пациента.

Снижение риска развития инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, подтвержденной ЭКГ

Обычная начальная доза составляет 50 мг Лозап один раз в сутки. В зависимости от снижения уровня артериального давления, к лечению следует добавить гидрохлортиазид в низкой дозе и/или увеличить дозу Лозапа до 100 мг один раз в сутки.

Отдельные группы пациентов

Применение у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови

У пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (например, при приеме диуретиков в больших дозах) начальную дозу препарата следует снизить до 25 мг один раз в сутки (см. раздел Особые указания).

Применение у пациентов с нарушениями функции почек и у пациентов, которым проводят гемодиализ

Нет необходимости в коррекции начальной дозы для пациентов с нарушениями функции почек, а также для пациентов, которым проводят гемодиализ.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Для пациентов с нарушениями функции печени в анамнезе следует рассмотреть вопрос о назначении препарата в более низкой дозе. Нет опыта лечения пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому Лозап противопоказан этой группе пациентов.

Применение у пациентов пожилого возраста

Несмотря на то, что лечение пациентов старше 75 лет следует начинать с осторожностью, с 25 мг, как правило, нет необходимости в коррекции начальной дозы.

Побочные действия

Побочные действия представлены со следующей частотой: *Часто*: $\geq 1/100$ - $< 1/10$; *Нечасто*: $\geq 1/1000$ - $< 1/100$; *Редко*: $\geq 1/10000$ - $< 1/1000$; *Очень редко*: $< 1/10000$; *Не известно*: частота не может быть оценена на основе доступных данных.

Часто

- головокружение, астения, слабость
- гипотензия, в т.ч. ортостатическая
- гипогликемия, гиперкалиемия
- анемия
- нарушение функции почек, почечная недостаточность
- повышение уровня мочевины крови, креатинина в сыворотке крови и калия в сыворотке крови

Нечасто

- сонливость, головные боли, нарушения сна
- учащенное сердцебиение, трепетание, одышка, стенокардия
- симптоматическая гипотензия, дозозависимый ортостатический эффект
- абдоминальная боль, запоры, диарея, диспепсия, тошнота, рвота
- астения, слабость, отеки, отечность, боль в грудной клетке
- боль в спине, мышечные спазмы
- кашель, заложенность носа, фарингит, заболевание пазух, инфекции верхних дыхательных путей
- крапивница, зуд, сыпь
- диспноэ

Редко

- реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, ангионевротический отек, включая отек гортани и глотки, приводящие к обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка. У некоторых из этих пациентов в анамнезе имелись указания на ангионевротический отек при приеме ингибиторов АПФ
- парестезии
- обмороки, фибрилляция предсердий, цереброваскулярные нарушения, инсульт
- гепатит
- повышение АЛТ
- васкулит, включая пурпуру Шенлейн-Геноха

Неизвестно

- анемия, тромбоцитопения
- звон в ушах
- гриппоподобные симптомы, кашель
- ортостатическая гипотензия, мигрень
- инфекции мочевых путей
- недомогание
- нарушение функции печени
- фоточувствительность, эритродермия
- миалгия, артралгия, рабдомиолиз
- эректильная дисфункция, импотенция
- депрессия
- гипонатриемия

В большинстве случаев Лозап хорошо переносится, побочные эффекты носят преходящий характер и не требуют отмены препарата.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к вспомогательным веществам препарата
- печеночная недостаточность тяжелой степени
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- совместное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом

Лекарственные взаимодействия

Другие гипотензивные препараты могут усиливать гипотензивный эффект Лозапа. Одновременное применение с другими препаратами, которые могут индуцировать возникновение артериальной гипотензии как побочной реакции (трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства, баклофен и амифостин), может повышать риск возникновения гипотензии.

Лозартан метаболизируется, преимущественно, при участии системы цитохрома P450 (CYP) 2C9 до активного карбоксикислого метаболита. В клиническом исследовании было установлено, что флуконазол (ингибитор CYP2C9) снижает экспозицию активного метаболита приблизительно на 50%. Установлено, что одновременное лечение лозартаном и рифампицином (индуктор ферментов метаболизма) приводит к снижению на 40% концентрации активного метаболита в плазме крови. Клиническое значение этого эффекта неизвестно. Нет отличий в экспозиции при одновременном применении Лозапа с флувастатином (слабого ингибитора CYP2C9).

Так же, как и при применении других препаратов, которые блокируют ангиотензин II или его эффекты, сопутствующее применение препаратов, которые задерживают калий в организме (например, калийсохраняющие диуретики: спиронолактон, триамтерен, амилорид), или могут повышать уровни калия (например, гепарин), а также калийсодержащих добавок или заменителей соли, может привести к повышению содержания калия в сыворотке крови. Одновременное применение таких средств не рекомендовано.

Об обратимом повышении концентраций лития в сыворотке крови, а также о его токсичности сообщалось при одновременном применении лития с ингибиторами АПФ. Также очень редко сообщалось о случаях при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II. Одновременное лечение литием и лозартаном следует проводить с осторожностью. Если применение такой комбинации считается необходимым, рекомендовано проверять уровни лития в сыворотке крови на протяжении одновременного применения.

При одновременном применении антагонистов ангиотензина II и нестероидных противовоспалительных препаратов (например, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, неселективные НПВП), может ослабляться антигипертензивный эффект. Одновременное применение антагонистов ангиотензина II или диуретиков с НПВП может приводить к повышению риска ухудшения функции почек, включая возможное развитие острой почечной недостаточности, а также к повышению уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с существующими нарушениями функции почек. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. Пациентам следует проводить соответствующую гидратацию, а также следует рассмотреть вопрос относительно мониторинга функции почек после начала сопутствующей терапии, и в дальнейшем – периодически.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы блокаторами рецепторов ангиотензина, ингибиторами АПФ или алискиреном приводит к риску гипотонии, гиперкалиемии, а также к нарушениям функции почек (в том числе к острой почечной недостаточности), по сравнению с монотерапией. Необходим тщательный контроль АД, функции почек, и уровня электролитов у пациентов, принимающих Лозап и другие препараты, которые влияют на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Совместное применение алискирена и Лозапа противопоказано пациентам с сахарным диабетом. Не следует совместно назначать алискирен с Лозапом пациентам с почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин).

Особые указания

Гиперчувствительность

Ангионевротический отек. Следует часто контролировать состояние пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, горла и/или языка).

Артериальная гипотензия и водно-электролитный дисбаланс

Симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после применения первой дозы препарата или после повышения дозы, может возникать у пациентов со сниженным внутрисосудистым объемом и/или дефицитом натрия, вызванные применением сильных диуретиков, диетическим ограничением потребления соли, диареей или рвотой. Перед началом лечения Лозапом следует провести коррекцию таких состояний или применять препарат в более низкой начальной дозе.

Электролитный дисбаланс

Электролитный дисбаланс часто наблюдается у пациентов с нарушениями функции почек (с или без сахарного диабета), что следует принимать во внимание. У пациентов с сахарным диабетом II типа и нефропатией, частота

возникновения гиперкалиемии была выше в группах применения Лозапа, чем в группе применения плацебо. Поэтому следует часто проверять концентрацию калия в плазме крови и показатели клиренса креатинина, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью и клиренсом креатинина 30 – 50 мл/минуту.

Не рекомендовано одновременное применение препарата Лозап и калийсохраняющих диуретиков, добавок калия и заменителей соли, содержащих калий.

Нарушение функции печени

Принимая во внимание данные о фармакокинетике, указывающие на существенное повышение концентраций Лозапа в плазме крови у пациентов с циррозом печени, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата для пациентов нарушениями функции печени в анамнезе. Препарат Лозап не следует применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени ввиду отсутствия опыта применения.

Нарушение функции почек

Сообщалось об изменениях функции почек, включая почечную недостаточность, связанных с угнетением ренин-ангиотензиновой системы (особенно у пациентов с зависимостью функции почек от системы ренин-ангиотензин-альдостерон, то есть пациенты с тяжелыми нарушениями функции сердца или с уже существующими нарушениями функции почек). Как и при применении других препаратов, влияющих на систему ренин-ангиотензин-альдостерон, сообщалось о повышении уровней мочевины крови и креатинина сыворотки крови у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки. Эти изменения функции почек могут быть обратимыми после прекращения терапии. Следует с осторожностью применять Лозап у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки.

Одновременное применение Лозапа и ингибиторов АПФ ухудшает функцию почек, потому такая комбинация не рекомендована.

Трансплантация почки

Нет опыта применения препарата у пациентов, которым недавно была проведена трансплантация почки.

Первичный гиперальдостеронизм

У пациентов с первичным альдостеронизмом, в большинстве случаев, отсутствует ответ на гипотензивные лекарственные средства, действующие посредством ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Следовательно, применение лозартана не рекомендуется.

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания

Как и в случае применения других антигипертензивных средств, чрезмерное снижение артериального давления у пациентов с ишемической болезнью

сердца и цереброваскулярными заболеваниями может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Сердечная недостаточность

Как и при применении других препаратов, которые влияют на ренин-ангиотензиновую систему, у пациентов с сердечной недостаточностью с/без нарушения функции почек существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии и (часто острого) нарушения функции почек.

Нет достаточного терапевтического опыта применения Лозапа у пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующим тяжелым нарушением функции почек, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (класс IV по NYHA), а также у пациентов с сердечной недостаточностью и симптоматической, опасной для жизни аритмией сердца. Поэтому Лозап следует применять с осторожностью в этой группе пациентов. Следует с осторожностью одновременно применять Лозап и бета-блокаторы.

Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия.

Как и при применении других вазодилататоров, с особенной осторожностью назначают препарат пациентам со стенозом аортального и митрального клапанов или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Вспомогательные вещества

В состав препарата входит лактоза. Пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа и глюкозо-галактозная мальабсорбция, не следует применять данный препарат.

Применение в педиатрической практике

Эффективность и безопасность препарата для детей не была исследована.

Беременность и период лактации

Лозап не следует назначать в период беременности. Если лечение лозартаном не является жизненно необходимым, то пациенткам, планирующим беременность, следует назначить иные антигипертензивные средства безопасные при беременности. В случае беременности, лечение Лозапом следует немедленно прекратить и обеспечить контроль артериального давления альтернативными методами лечения.

При назначении препарата в период лактации следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении лечения Лозапом.

Особенности влияния лекарственного средства при управлении автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами

Не проводилось никаких исследований по влиянию на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Тем не менее, при вождении автотранспортом и работе с механизмами нужно помнить о том, что при приеме гипотензивных средств иногда может возникать головокружение или сонливость, особенно в начале лечения или при увеличении дозы.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение артериального давления и тахикардия; из-за парасимпатической (вагусной) стимуляции может появляться брадикардия.

Лечение: форсированный диурез, симптоматическая терапия (активированный уголь); гемодиализ неэффективен.

Форма выпуска

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/полидивинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 или 9 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

По 15 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/полидивинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 или 6 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Санека Фармасьютикалс а.с., Нитрианска 100, 92027 Глоговец

Словацкая Республика

Держатель регистрационного удостоверения

ТОО «Санофи-авентис Казахстан», Республика Казахстан

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, пр. Н. Назарбаев 187 Б
телефон: +7(727) 244-50-96
факс: +7 (727) 258-25-96
е-mail: quality.info@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, пр. Н. Назарбаев 187 Б
телефон: +7(727) 244-50-96
факс: +7 (727) 258-25-96
е-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com