

НД РБ  
7416 - 2019

<b>СОГЛАСОВАНО</b>	
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ	
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	
от « <u>21</u> » <u>10</u> 20 <u>19</u> г. № <u>1248</u>	
СЛС № <u>9</u>	от « <u>26</u> » <u>09</u> 20 <u>19</u> г.

## ИНСТРУКЦИЯ

### по медицинскому применению лекарственного средства

**Торговое название препарата:**

**СЕНТОР® (SENTOR®)**

**Международное непатентованное название (МНН):** лозартан (losartan)

**Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

#### **Состав**

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

##### **Действующее вещество:**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг: лозартан калия - 50 мг;

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг: лозартан калия - 100 мг.

##### **Вспомогательные вещества:**

**Ядро:** целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

**Пленочная оболочка:** Опадрай II 33G28523 белый (гипромеллоза, титана диоксид E171, лактозы моногидрат, макрогол 3350, глицерола триацетат).

#### **Описание**

##### **Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг:**

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, на одной стороне – риска, на другой – гравировка «50». Таблетка может быть разделена на две равные части.

##### **Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг:**

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, на одной стороне – гравировка «100», другая сторона – гладкая.

**Фармакотерапевтическая группа:** антагонист рецепторов ангиотензина II.

**Код АТХ:** C09CA01

#### **Фармакологические свойства**

##### **Фармакодинамика**

Лозартан является синтетическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (тип AT<sub>1</sub>), предназначенным для приема внутрь. Ангиотензин II – мощный вазоконстриктор – является основным активным гормоном ренин-ангиотензиновой системы и важнейшим фактором патофизиологии артериальной гипертензии. Ангиотензин II связывается с рецепторами AT<sub>1</sub>, обнаруживаемыми во многих тканях (например, в гладких мышцах сосудов, надпочечниках, почках и сердце) и вызывает ряд важных биологических эффектов, включая

вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию клеток гладкой мускулатуры.

Лозартан селективно блокирует рецепторы AT<sub>1</sub>. Лозартан и его фармакологически активный метаболит карбоновой кислоты (Е-3174) *in vitro* и *in vivo* блокируют все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, независимо от источника или пути его синтеза.

Лозартан не оказывает агонистического действия и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, играющие важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лозартан не подавляет АПФ (киназу II), фермент, расщепляющий брадикинин. Следовательно, не происходит усиления нежелательных эффектов, опосредствованных брадикинином.

При применении лозартана наблюдается подавление отрицательной обратной связи на секрецию ренина, что приводит к повышению активности ренина в плазме крови (АРП). Повышение АРП приводит к повышению концентрации ангиотензина II в плазме крови. Несмотря на это повышение, антигипертензивная активность и снижение концентрации альдостерона в плазме крови сохраняются, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. В течение 3 дней после прекращения лечения лозартаном показатели АРП и ангиотензина II снижаются до начальных уровней.

И лозартан, и его основной активный метаболит обладают большим сродством к рецепторам AT<sub>1</sub>, чем к рецепторам AT<sub>2</sub>. В пересчете на массу, активный метаболит в 10–40 раз активнее лозартана.

#### Исследования по артериальной гипертензии

В ходе контролируемых клинических исследований с участием пациентов, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией от легкой до умеренной степени тяжести и получавших лозартан один раз в день, отмечалось статистически значимое снижение систолического и диастолического давления. Измерение артериального давления через 24 часа после приема препарата и через 5–6 часов после приема показало снижение артериального давления в течение 24 часов; естественный суточный ритм был сохранен. Снижение артериального давления в конце интервала приема препарата составляло 70–80% от значений, наблюдавшихся через 5–6 часов после приема.

Прекращение лечения лозартаном не вызывало резкого повышения артериального давления у пациентов, страдающих артериальной гипертензией (рикошетной гипертензией). Несмотря на выраженное снижение артериального давления, применение лозартана не оказывает клинически значимого влияния на частоту сердечных сокращений.

Лозартан в равной степени эффективен для лечения мужчин и женщин, молодых (моложе 65 лет) и пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией.

#### Исследование LIFE

Исследование влияния лозартана на снижение риска конечной точки при артериальной гипертензии (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension – LIFE) являлось рандомизированным тройным слепым активно-контролируемым исследованием, в которое были включены 9 193 пациента в возрасте от 55 до 80 лет, страдающих артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, подтвержденной данными ЭКГ. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие один раз в день 50 мг лозартана, или один раз в день 50 мг атенолола. Если не удавалось достигнуть целевого артериального давления

НД РБ  
7416 - 2019

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНИЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Начальник Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
\_\_\_\_\_

(<140/90 мм рт. ст.), сначала схему лечения дополняли приемом гидрохлоротиазида (12,5 мг), и, при необходимости, увеличивали дозу лозартана или атенолола до 100 мг один раз в день. Другие гипотензивные препараты, за исключением ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензина II или бета-адреноблокаторов, назначались, если требовалось достичь целевого артериального давления.

Средняя продолжительность последующего медицинского наблюдения составляла 4,8 лет. Первичной конечной точкой являлась комбинированная точка числа летальных исходов от сердечно-сосудистых причин и снижение совокупной смертности от сердечно-сосудистых причин, инсультов и инфарктов миокарда. Артериальное давление было снижено в значительной степени до схожих показателей в обеих группах. Лечение лозартаном привело к снижению риска достижения конечной точки на 13,0% ( $p=0,021$ , 95% доверительный интервал 0,77–0,98) по сравнению с пациентами, получавшими атенолол. Главным образом, этот результат был достигнут за счет снижения количества инсультов. Лечение лозартаном снижало риск инсульта на 25% по сравнению с атенололом ( $p=0,001$ , 95% доверительный интервал 0,63–0,89). Уровень смертности от инфаркта миокарда и сердечно-сосудистых причин значимо не различался в обеих группах.

#### Раса

По результатам исследования LIFE пациенты негроидной расы, получавшие лозартан, имели более высокий риск достижения первичной комбинированной конечной точки, т.е. сердечно-сосудистого события (например, инфаркта или летального исхода от сердечно-сосудистых причин) и, в особенности, инсульта, чем пациенты негроидной расы, получавшие атенолол. Поэтому результаты, полученные в ходе исследования LIFE касательно лозартана по сравнению с атенололом в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости/смертности, неприменимы к пациентам негроидной расы с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка.

#### Исследование RENAAL

Исследование RENAAL – снижение риска конечной точки у пациентов с инсулин-независимым сахарным диабетом (NIDDM – non insulin dependent diabetes mellitus) на фоне лечения лозартаном, антагонистом рецепторов ангиотензина II – являлось контролируемым клиническим исследованием, проводившимся во всем мире с участием 1 513 пациентов, страдающих сахарным диабетом II типа с протеинурией в сочетании с артериальной гипертензией или без нее. 751 пациент получал лечение лозартаном. Целью исследования было продемонстрировать, что кроме снижения артериального давления, лозартан калия оказывает защитное действие на почки (нефропротективное действие).

Пациенты с протеинурией и концентрацией креатинина в сыворотке в диапазоне 1,3–3,0 мг/дл были рандомизированы в группы, одна группа получала 50 мг лозартана один раз в день, (при необходимости проводилось титрование дозы), а другая – плацебо. Лечение проводилось на фоне обычной гипотензивной терапии, за исключением применения ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Исследователям были даны инструкции при необходимости увеличить дозу препарата до 100 мг; 72% пациентов принимали 100 мг один раз в день большую часть времени. Другие гипотензивные препараты (диуретики, блокаторы кальциевых каналов, альфа- и бета-

адреноблокаторы, а также гипотензивные средства центрального действия) разрешалось применять в качестве дополнительной терапии по требованию в обеих группах. Последующее медицинское наблюдение за пациентами длилось до 4,6 лет (в среднем 3,4 года).

Первичной конечной точкой являлась комбинированная точка удвоения концентрации креатинина в сыворотке и терминальная стадия почечной недостаточности (необходимость диализа или трансплантации почки) или смерть.

Результаты показали, что лечение лозартаном (327 случаев) по сравнению с плацебо (359 случаев) привело к 16,1% снижению ( $p=0,022$ ) количества пациентов, достигших первичной конечной точки. Полученные результаты также продемонстрировали значительное снижение риска в отношении следующих компонентов первичной комбинированной конечной точки: 25,3% снижение риска удвоения концентрации креатинина в сыворотке ( $p=0,006$ ); 28,6% снижение риска развития терминальной стадии почечной недостаточности ( $p=0,002$ ); 19,9% снижение риска развития терминальной стадии почечной недостаточности или смерти ( $p=0,009$ ); 21,0% снижение риска удвоения концентрации креатинина в сыворотке или развития терминальной стадии почечной недостаточности ( $p=0,01$ ).

Статистически значимых различий в уровне смертности от любой причины между двумя группами не наблюдалось. В ходе данного исследования лозартан, как правило, переносился хорошо, процент пациентов, прервавших терапию по причине нежелательных реакций, сопоставим с процентом, зарегистрированным в группе, получавшей плацебо.

#### Исследование HEAAL

Исследование HEAAL – оценка риска конечной точки у пациентов с сердечной недостаточностью на фоне лечения лозартаном, антагонистом рецепторов ангиотензина II – являлось контролируемым клиническим исследованием, проводившимся во всем мире с участием 3 834 пациентов в возрасте от 18 до 98 лет, страдающих сердечной недостаточностью (класс II–IV по классификации NYHA) и непереносимостью ингибиторов АПФ. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие один раз в день 50 мг или 150 мг лозартана, на фоне проведения обычной гипотензивной терапии, за исключением применения ингибиторов АПФ.

Медицинское наблюдение за пациентами длилось свыше 4 лет (в среднем 4,7 года). Первичной конечной точкой являлась комбинированная точка летальных исходов от любой причины или госпитализация в связи с сердечной недостаточностью.

Результаты показали, что лечение с использованием лозартана 150 мг (828 случаев) по сравнению с 50 мг (889 случаев) привело к 10,1% снижению риска ( $p=0,027$ , 95% доверительный интервал 0,82-0,99) в отношении количества пациентов, достигших первичной комбинированной конечной точки. Главным образом, этот результат был достигнут за счет снижения количества госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью. Лечение лозартаном 150 мг снижало риск госпитализации в связи с сердечной недостаточностью на 13,5% по сравнению с лозартаном 50 мг ( $p=0,025$ , 95% доверительный интервал 0,76–0,98). Значимых различий по проценту смертности от любой причины между двумя группами не наблюдалось. Нарушение функции почек, артериальная гипотензия и гиперкалиемия чаще наблюдались в группе, получавшей лозартан 150 мг,

однако эти побочные реакции не привели к значительно большему проценту пациентов, прервавших лечение в группе, получавшей 150 мг.

#### Исследования ELITE I и ELITE II

В ходе исследования ELITE I, длившегося свыше 48 недель и включавшего 722 пациента с сердечной недостаточностью (класс II–IV по классификации NYHA), никаких различий между пациентами, получавшими лечение лозартаном, и теми, кто получал лечение каптоприлом, в отношении первичной конечной точки, т. е. изменений функции почек при длительном применении, не наблюдалось. В ходе исследования было обнаружено, что при лечении лозартаном, по сравнению с лечением каптоприлом, отмечалось неожиданное снижение смертности, однако исследование ELITE II, описанное ниже, не подтвердило этого различия.

В рамках исследования ELITE II лозартан в дозировке 50 мг, принимаемый один раз в день (начальная доза составляла 12,5 мг один раз в день, затем доза была увеличена до 25 мг и впоследствии до 50 мг один раз в день), сравнивался с каптоприлом 50 мг, принимаемым три раза в день (начальная доза составляла 12,5 мг три раза в день, затем доза была увеличена до 25 мг и впоследствии до 50 мг три раза в день). Первичной конечной точкой этого проспективного исследования являлась смертность от любой причины.

В ходе данного исследования медицинское наблюдение, длившееся почти два года (в среднем 1,5 года), было установлено за 3 125 пациентами, страдающими сердечной недостаточностью (класс II–IV по классификации NYHA), с целью установить, приводит ли применение лозартана к снижению смертности от любой причины, по сравнению с каптоприлом. Конечная точка не подтвердила наличия статистически значимых различий между препаратами лозартан и каптоприл в отношении снижения уровня смертности от любой причины.

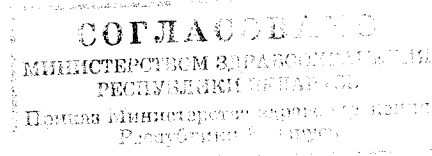
В обоих клинических исследованиях, контролируемых препаратом сравнения (не плацебо-контролируемых) с участием пациентов с сердечной недостаточностью, лозартан переносился лучше, чем каптоприл, что подтверждалось значительно более низким процентом пациентов, прервавших лечение по причине возникновения нежелательных реакций, и более низкой частотой возникновения кашля.

В ходе исследования ELITE II повышенный уровень смертности наблюдался в небольшой подгруппе пациентов (22% всех пациентов с сердечной недостаточностью), изначально получавших бета-адреноблокаторы.

В двух крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) исследовалась комбинация ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II.

В исследование ONTARGET были включены пациенты с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями или сахарным диабетом II типа, сопровождающимся признаками поражения органов-мишеней. В исследовании VA NEPHRON-D изучались пациенты с сахарным диабетом II типа и диабетической нефропатией. Эти исследования не показали существенного положительного эффекта в отношении почечных и/или сердечно-сосудистых исходов и смертности и, в то же время, выявили повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией указанными препаратами. На основании подобия

НД РБ  
7416 - 2019



фармакодинамики эти результаты также применимы в отношении других ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II. Таким образом, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II не должны совместно применяться у пациентов с диабетической нефропатией.

В исследовании ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) изучалось преимущество добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или антагонистом рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом II типа с хроническими заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием того и другого. Исследование было рано прекращено в связи с повышенным риском нежелательных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт встречались чаще в группе, получавшей алискирен, чем в группе плацебо. Серьезные побочные реакции, такие как гиперкалиемия, артериальная гипотензия и почечная недостаточность, также чаще встречались в группе, получающей алискирен, в сравнении с группой плацебо.

#### Пациенты детского возраста

##### *Артериальная гипертензия у детей*

Целью клинического исследования, в которое было включено 177 детей в возрасте от 6 до 16 лет, с массой тела  $\geq 20$  кг и уровнем клубочковой фильтрации  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, было установление антигипертензивного действия лозартана у детей. Пациенты с массой тела от  $\geq 20$  кг до  $< 50$  кг получали 2,5, 25 или 50 мг лозартана в день, а пациенты с массой тела  $\geq 50$  кг получали 5, 50 или 100 мг лозартана в день. Через три недели было обнаружено, что однократное ежедневное применение лозартана вызывало дозозависимое снижение АД.

В целом, ответ на лечение носил дозозависимый характер. Зависимость ответа на лечение от дозы особенно очевидна при сравнении группы, получавшей самую низкую дозу, и группы, получавшей среднюю дозу (период I: -6,2 мм рт. ст. vs. -11,65 мм рт. ст.), зависимость ослабевает при сравнении группы, получавшей среднюю дозу, и группы, получавшей самую высокую дозу (период I: -11,65 мм рт. ст. vs. -12,21 мм рт. ст.). Наименьшие из исследуемых доз, 2,5 и 5 мг, соответствующие средней ежедневной дозе 0,07 мг/кг, не оказывали устойчивого антигипертензивного действия.

Эти результаты подтвердились во II периоде исследования, когда после трех недель лечения пациенты были рандомизированы в группы, получавшие лозартан или плацебо. Различия в показателях повышения артериального давления увеличились по сравнению с группой, получавшей плацебо, и были наибольшими в группе, получавшей среднюю дозу (6,70 мм рт. ст. для средней дозы vs. 5,38 мм рт. ст. для наибольшей дозы). Минимальное повышение диастолического давления у пациентов, получавших плацебо, и пациентов, получавших лозартан в самой низкой дозе, было одинаковым, что вновь подтвердило предположение, что самая низкая доза лозартана не оказывает значимого антигипертензивного действия.

Воздействие длительного применения лозартана на рост, половое созревание и общее развитие не изучалось. Также не была установлена эффективность длительного лечения пациентов детского возраста лозартаном, проводимого с целью снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Влияние лозартана на протеинурию оценивалось в ходе плацебо-контролируемого и активно (амлодипин) контролируемого клинического исследования, длившегося 12 недель и

НД РБ  
7416 - 2019

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

включавшего детей с артериальной гипертензией (N=60) и нормальным артериальным давлением (N=246) в сочетании с протеинурией. У всех пациентов имелась протеинурия и скорость клубочковой фильтрации  $> 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Протеинурия определялась как состояние, при котором соотношение белка/креатинина составляло 0,3. Пациенты с артериальной гипертензией (в возрасте от 6 до 18 лет) были рандомизированы в группы, получавшие либо лозартан (n=30), либо амлодипин (n=30). Пациенты с нормальным артериальным давлением (в возрасте от 1 года до 18 лет) были рандомизированы в группы, получавшие либо лозартан (n=122), либо плацебо (n=124). Лозартан применялся в дозировке от 0,7 мг/кг до 1,4 мг/кг (до максимальной дозы 100 мг в день). Амлодипин применялся в дозировке от 0,05 мг/кг до 0,2 мг/кг (до максимальной дозы 5 мг в день).

В целом, после 12 недель лечения у пациентов, получавших лозартан, по сравнению с исходным уровнем наблюдалось статистически значимое снижение протеинурии на 36% против 1% повышения в группах, получавших плацебо/амлодипин (p=0,001). У пациентов с артериальной гипертензией, получавших лозартан, снижение протеинурии по сравнению с исходным уровнем составило -41,5% (95% ДИ -29,9;-51,1) против +2,4% (95% ДИ -22,2;14,1) в группе, получавшей амлодипин. Снижение диастолического и систолического давления было значительнее в группе, получавшей лозартан (-5,5/-3,8 мм рт. ст.), чем в группе, получавшей амлодипин (-0,1/+0,8 мм рт. ст.). У детей с нормальным артериальным давлением также наблюдалось небольшое снижение давления при приеме лозартана (-3,7/-3,4 мм рт. ст.) по сравнению с группой, получавшей плацебо. Значимой корреляции между снижением протеинурии и артериального давления отмечено не было, однако возможно, что снижение протеинурии в группе, получавшей лозартан, было частично обусловлено снижением артериального давления. Долгосрочный эффект снижения протеинурии у детей не изучался.

## **Фармакокинетика**

### *Всасывание*

После приема внутрь лозартан хорошо всасывается и подвергается первичному метаболизму в печени (эффект «первого прохождения»), при котором образуется активный метаболит карбоновой кислоты и другие неактивные метаболиты. Системная биодоступность лозартана составляет приблизительно 33%. Средние максимальные концентрации лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 час и через 3–4 часа после приема соответственно.

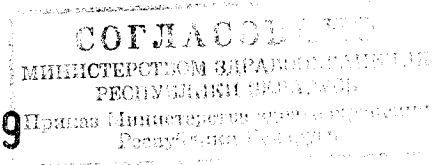
### *Распределение и связывание с белками плазмы крови*

И лозартан, и его активный метаболит более чем на 99% связываются с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином. Объем распределения лозартана составляет 34 литра.

### *Метаболизм*

Около 14% перорально или внутривенно введенной дозы лозартана преобразуется в активный метаболит. После перорального или внутривенного введения меченного радиоактивным углеродом (<sup>14</sup>C) лозартана калия радиоактивность циркулирующей плазмы крови обусловлена в основном лозартаном и его активным метаболитом. Лозартан в минимальной степени преобразуется в активный метаболит приблизительно у 1% обследованных лиц.

НД РБ  
7416 - 2019



Кроме активного метаболита, образуются и неактивные метаболиты.

#### *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 приблизительно 74 мл/мин и 26 мл/мин соответственно. При приеме лозартана внутрь около 4% дозы выводится в неизменном виде с мочой и около 6% от дозы выводится с мочой в виде активного метаболита. Лозартан и его активный метаболит имеют линейную фармакокинетику при приеме лозартана калия внутрь в дозах до 200 мг.

После приема внутрь концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения приблизительно 2 часа и 6–9 часов соответственно. При приеме препарата в дозе 100 мг 1 раз в день не происходит значимой кумуляции в плазме крови ни лозартана, ни его активного метаболита. Выведение лозартана и его метаболитов происходит с желчью и мочой. После перорального/внутривенного введения лозартана, меченного углеродом  $^{14}\text{C}$ , около 35%/43% радиоактивной метки обнаруживается в моче и 58%/50% – в каловых массах.

#### Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Значимых различий в концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у молодых и пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией, не наблюдается.

У женщин, страдающих артериальной гипертензией, плазменные концентрации лозартана были почти в два раза выше, чем у мужчин, страдающих артериальной гипертензией, в то время как плазменные концентрации активного метаболита у мужчин и женщин существенно не отличались.

После приема лозартана внутрь у больных с циррозом печени алкогольного генеза легкой и средней степени тяжести концентрация лозартана в плазме крови была в 5 раз выше, а концентрация активного метаболита – в 1,7 раза выше по сравнению с показателями молодых добровольцев мужского пола (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Меры предосторожности»).

Концентрация лозартана в плазме не меняется у пациентов с клиренсом креатинина выше 10 мл/минуту. По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, у пациентов, находящихся на гемодиализе, АUC лозартана примерно в 2 раза выше.

Концентрация активного метаболита в плазме не меняется у пациентов с нарушением функции почек, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Ни лозартан, ни его активный метаболит не удаляются из организма с помощью гемодиализа.

#### Фармакокинетика у пациентов детского возраста

Фармакокинетика лозартана исследовалась с участием 50 пациентов детского возраста, страдающих артериальной гипертензией, в возрасте от > 1 месяца до < 16 лет, после применения препарата один раз в день в дозе приблизительно от 0,54 до 0,77 мг/кг (средние дозы).

Полученные результаты показали, что образование активного метаболита лозартана происходит во всех возрастных группах. Согласно полученным результатам, фармакокинетические параметры лозартана после приема внутрь приблизительно одинаковы у младенцев, детей до 3 лет, детей дошкольного, школьного возраста и подростков.



НД РБ

7416 - 2019

Фармакокинетические параметры метаболита по возрастным группам отличались в большей степени. При сравнении детей дошкольного возраста и подростков это различие становилось статистически значимым. Концентрация у младенцев/детей до 3 лет была сравнительно высокой.

#### Доклинические данные о безопасности

Согласно данным доклинических исследований безопасности, полученным в ходе стандартных исследований, рассматривавших общую фармакологию, генотоксичность и канцерогенный потенциал, препарат не представляет особой опасности для человека. В ходе исследований токсичности многократных доз применение лозартана вызывало снижение параметров красных кровяных клеток (эритроцитов, гемоглобина, гематокрита), повышение концентрации мочевины-N в плазме крови, эпизодическое повышение креатинина в сыворотке, снижение массы сердца (не коррелирующее с гистологией) и изменения в желудочно-кишечном тракте (поражения слизистой оболочки, язвы, эрозии, геморрагии). Как и другие препараты, оказывающие прямое воздействие на ренин-ангиотензиновую систему, лозартан оказывает негативное воздействие на развитие плода, приводит к гибели или патологии плода.

#### **Показания к применению**

- Лечение первичной артериальной гипертензии у взрослых, а также у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет.
- Лечение заболевания почек у взрослых пациентов, страдающих артериальной гипертензией и сахарным диабетом II типа в сочетании с протеинурией  $\geq 0,5$  г/день, в качестве составной части антигипертензивной терапии.
- Лечение хронической сердечной недостаточности у взрослых пациентов, когда лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) невозможно в силу непереносимости препаратов, *особенно при возникновении кашля* или наличии противопоказаний. Если состояние пациента с сердечной недостаточностью стабилизировалось на фоне лечения ингибиторами АПФ, его не следует переводить на лечение лозартаном. Пациенты должны получать лечение хронической сердечной недостаточности по установленной схеме, состояние их должно быть стабильным, а фракция выброса левого желудочка у пациентов должна составлять  $\leq 40\%$ .
- Снижение риска инсульта у взрослых пациентов, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с гипертрофией левого желудочка, подтвержденной данными ЭКГ (см. раздел «Фармакодинамика», «Исследование LIFE», «Раса»).

#### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав».
- 2-й и 3-й триместры беременности (см. разделы «Меры предосторожности» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Тяжелая печеночная недостаточность.
- Одновременное применение блокаторов рецепторов АТII с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или умеренной / тяжелой почечной недостаточностью (СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) противопоказано ( см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными

препаратами», «Фармакологические свойства»).

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### **Беременность**

Не рекомендуется применять лозартан в течение первого триместра беременности (см. раздел «Меры предосторожности»). В течение 2-го и 3-го триместра беременности применение лозартана противопоказано (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»). Убедительных эпидемиологических доказательств риска тератогенного действия при применении ингибиторов АПФ в течение первого триместра беременности нет; однако нельзя исключать небольшое его повышение. Пока не будет получено данных контролируемых эпидемиологических исследований касательно риска применения антагонистов рецепторов ангиотензина II (Angiotensin II Receptor Inhibitors-AIRAs), следует считать, что для этого класса препаратов такие риски могут существовать. В тех случаях, когда лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II не является обязательным, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативные гипотензивные препараты, которые имеют подтвержденные данные о безопасности применения во время беременности. При подтверждении беременности лечение лозартаном следует немедленно прекратить и, при необходимости, перейти на альтернативное лечение.

Известно, что терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II в течение второго и третьего триместров беременности оказывает токсическое влияние на эмбрион (снижение функции почек, многоводие, замедление формирования костной ткани черепа) и на организм новорожденного ребенка (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия) (также см. раздел «Доклинические данные о безопасности»). Если терапия лозартаном была начата со второго триместра беременности, рекомендовано ультразвуковое исследование функции почек и строения черепа новорожденного.

За новорожденными, чьи матери принимали лозартан, следует установить медицинское наблюдение с целью своевременного выявления и коррекции артериальной гипотензии (также см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

### **Грудное вскармливание**

Так как информация о применении лозартана в период кормления грудью отсутствует, лечение лозартаном не рекомендуется, пациентку следует перевести на альтернативные препараты, имеющие подтвержденные данные о безопасности применения во время кормления грудью, особенно если пациентка кормит грудью новорожденного или ребенка, родившегося преждевременно.

## **Способ применения и дозы**

### **Дозы**

#### *Артериальная гипертензия*

Как правило, начальная и поддерживающая доза для большинства пациентов составляет 50 мг один раз в день. Максимальный антигипертензивный эффект достигается через 3–6 недель после начала лечения. У некоторых пациентов можно достичь лучшего эффекта при увеличении дозы до 100 мг один раз в день (утром). Лозартан можно применять в сочетании с

другими гипотензивными препаратами, особенно с диуретиками (например, гидрохлоротиазидом).

*Артериальная гипертензия у пациентов с сахарным диабетом II типа в сочетании с протеинурией  $\geq 0,5$  г/день*

Как правило, начальная доза составляет 50 мг один раз в день. Эта доза может быть увеличена до 100 мг в день, в зависимости от показателей артериального давления, примерно через месяц после начала лечения. Лозартан можно применять с другими гипотензивными средствами (например, диуретиками, блокаторами кальциевых каналов, альфа- или бета-адреноблокаторами и препаратами центрального действия), а также с инсулином и другими часто применяемыми гипогликемическими средствами (например, препаратами сульфонилмочевины, глитазонами и ингибиторами глюкозидазы).

*Сердечная недостаточность*

Обычно начальная доза лозартана для лечения пациентов с сердечной недостаточностью составляет 12,5 мг\* один раз в день. Как правило, дозу увеличивают с недельными интервалами (например, 12,5 мг\* в день, 25 мг\*\* в день, 50 мг в день, 100 мг в день и до максимальной дозы 150 мг один раз в день), с учетом индивидуальной переносимости препарата.

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

Обычно начальная доза составляет 50 мг лозартана один раз в день. Затем следует дополнить лечение низкой дозой гидрохлоротиазида и/или увеличить дозу лозартана до 100 мг один раз в день, в зависимости от показателей артериального давления.

*Отдельные группы пациентов*

*Применение для лечения пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК)*

Для пациентов со сниженным ОЦК (например, получающих лечение высокими дозами диуретиков), в качестве начальной дозы следует рассмотреть дозу, равную 25 мг\*\*, один раз в день (см. раздел «Меры предосторожности»).

*Применение для лечения пациентов с нарушением функции почек и пациентов, находящихся на гемодиализе*

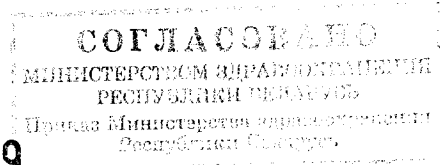
Для пациентов с нарушением функции почек и пациентов, находящихся на гемодиализе, не требуется коррекции начальной дозы.

*Применение для лечения пациентов с нарушением функции печени*

Пациентам с нарушением функции печени в анамнезе следует назначать более низкие дозы препарата. Опыта применения препарата для лечения пациентов с тяжелым нарушением функции печени нет, поэтому лозартан противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

*Применение для лечения пациентов пожилого возраста*

НД РБ  
7416 - 2019



Несмотря на то, что для лечения пациентов старше 75 лет следует рассмотреть применение начальной дозы, равной 25 мг\*\*, как правило, корректировки дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

#### *Применение для лечения пациентов детского возраста*

Данные об эффективности и безопасности применения лозартана для лечения артериальной гипертензии у детей и подростков в возрасте 6–18 лет ограничены (см. раздел «Фармакодинамика»). Ограниченные фармакокинетические данные имеются в отношении детей с артериальной гипертензией в возрасте старше одного месяца (см. раздел «Фармакокинетика»).

Для пациентов, которые могут глотать таблетки и чья масса тела составляет > 20 до < 50 кг, рекомендуемая доза составляет 25 мг\*\* один раз в день. В исключительных случаях эта доза может быть максимально увеличена до 50 мг один раз в день. Дозировку следует корректировать в зависимости от показателей артериального давления.

Для пациентов, чья масса тела составляет > 50 кг, обычная доза составляет 50 мг один раз в день. В исключительных случаях эта доза может быть максимально увеличена до 100 мг один раз в день. Применение доз, превышающих 1,4 мг/кг (или свыше 100 мг) в день не изучалось у детей.

Не рекомендуется применять лозартан для лечения детей в возрасте до 6 лет, так как данные об опыте применения в этой возрастной группе ограничены.

Не рекомендуется применять препарат для лечения детей со скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, так как данные об опыте применения в этой группе пациентов отсутствуют (см. раздел «Меры предосторожности»).

Лозартан не рекомендован для лечения детей с нарушениями функции печени (см. раздел «Меры предосторожности»).

\* Доза 12,5 мг не может быть обеспечена данным препаратом.

\*\* Доза 25 мг может быть обеспечена путем деления на две равные части таблетки, покрытой пленочной оболочкой, 50 мг.

#### Способ применения

Таблетки лозартана следует проглатывать, запивая стаканом воды.

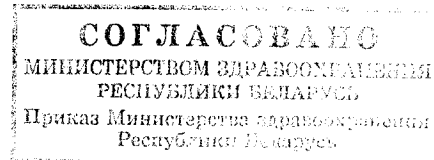
Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

#### **Побочное действие**

Лозартан изучался в рамках следующих клинических исследований:

- Контролируемое клиническое исследование с участием >3 000 взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией.
- Контролируемое клиническое исследование с участием 177 детей и подростков в возрасте от 6 до 16 лет, страдающих артериальной гипертензией.
- Контролируемое клиническое исследование с участием >9 000 пациентов в возрасте от 55 до 80 лет, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с гипертрофией левого желудочка (см. раздел 5.1 «Исследование LIFE»).

НД РБ  
7416 - 2019



- Контролируемое клиническое исследование с участием >7 700 взрослых пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (см. раздел 5.1 «Исследование ELITE I», «Исследование ELITE II», «Исследование HEAAL» ).
- Контролируемое клиническое исследование с участием >1 500 пациентов в возрасте от 31 года и старше, страдающих сахарным диабетом II типа в сочетании с протеинурией (см. раздел 5.1 «Исследование RENAAL»).

Наиболее часто наблюдаемой в рамках этих исследований нежелательной побочной реакцией являлось головокружение.

Перечисленные ниже нежелательные реакции классифицированы по частоте в соответствии с общепринятыми критериями оценки: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\ 000$  и  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000$  и  $< 1/1\ 000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Таблица 1. Частота побочных реакций, выявленных в плацебо-контролируемых клинических исследованиях и в постмаркетинговый период

Побочные реакции	Частота побочных реакций				Другое
	Пациенты с артериальной гипертензией	Пациенты с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка	Пациенты с хронической сердечной недостаточностью	Пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа и почечной недостаточностью	
<b>Со стороны крови и лимфатической системы</b>					
анемия			часто		частота неизвестна
тромбоцитопения					частота неизвестна
<b>Со стороны иммунной системы</b>					

Побочные реакции	Частота побочных реакций				Другое
	Пациенты с артериальной гипертензией	Пациенты с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка	Пациенты с хронической сердечной недостаточностью	Пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа и почечной недостаточностью	
реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, ангионевротический отек* и васкулит**					редко
<b>Психические нарушения</b>					
депрессия					частота неизвестна
<b>Со стороны нервной системы</b>					
головокружение	часто	часто	часто	часто	
сонливость	нечасто				
головная боль	нечасто		нечасто		
нарушение сна (бессонница)	нечасто				
парестезия			редко		
мигрень					частота неизвестна
дисгевзия					частота неизвестна
<b>Со стороны органа слуха и лабиринта</b>					
вертиго	часто	часто			
звон в ушах					частота неизвестна
<b>Со стороны сердца</b>					
ощущение сердцебиения	нечасто				

НД РБ

7416 - 2019

СОГЛАСОВАНО  
 МИНИСТЕРСТВОМ АДМИНИСТРАЦИИ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства административных  
 Республики Беларусь

Побочные реакции	Частота побочных реакций				Другое
	Пациенты с артериальной гипертензией	Пациенты с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка	Пациенты с хронической сердечной недостаточностью	Пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа и почечной недостаточностью	
стенокардия	нечасто				Постмаркетинговые наблюдения
обморок			редко		
фибрилляция предсердий			редко		
инсульт			редко		
<b>Со стороны сосудов</b>					
ортостатическая артериальная гипотензия (в т.ч. дозозависимый ортостатический эффект) <sup>  </sup>	нечасто		часто	часто	
<b>Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>					
диспноэ			нечасто		
кашель			нечасто		частота неизвестна
<b>Со стороны желудочно-кишечного тракта</b>					
боль в животе	нечасто				
запор	нечасто				
диарея			нечасто		частота неизвестна
тошнота			нечасто		
рвота			нечасто		
<b>Со стороны гепатобилиарной системы</b>					
панкреатит					частота неизвестна
гепатит					редко

НД РБ  
7416 - 2019

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАЩЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Побочные реакции	Частота побочных реакций				Другое
	Пациенты с артериальной гипертензией	Пациенты с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка	Пациенты с хронической сердечной недостаточностью	Пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа и почечной недостаточностью	
					Постмаркетинговые наблюдения
нарушения функции печени					частота неизвестна
<b>Со стороны кожи и подкожной ткани</b>					
крапивница			нечасто		частота неизвестна
зуд			нечасто		частота неизвестна
сыпь	нечасто		нечасто		частота неизвестна
светочувствительность					частота неизвестна
<b>Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани</b>					
миалгия					частота неизвестна
артралгия					частота неизвестна
рабдомиолиз					частота неизвестна
<b>Со стороны почек и мочевыводящих путей</b>					
нарушения функции почек			часто		
почечная недостаточность			часто		
<b>Со стороны репродуктивной системы и молочных желез</b>					
эректильная дисфункция/импотенция					частота неизвестна
<b>Общие нарушения и нарушения, связанные со способом применения препарата</b>					



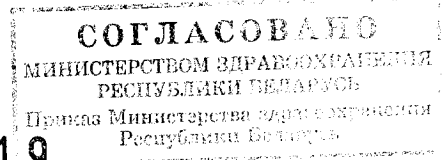
Побочные реакции	Частота побочных реакций				Другое
	Пациенты с артериальной гипертензией	Пациенты с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка	Пациенты с хронической сердечной недостаточностью	Пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа и почечной недостаточностью	
астения	нечасто	часто	нечасто	часто	
слабость	нечасто	часто	нечасто	часто	
отеки	нечасто				
недомогание					частота неизвестна
<b>Результаты лабораторных исследований</b>					
гиперкалиемия	часто		нечасто †	часто ‡	
повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛАТ) §	редко				
повышение уровня мочевины в крови, креатинина и калия в сыворотке крови			часто		
гипонатриемия					частота неизвестна
гипогликемия				часто	

\* В том числе отек гортани, глотки, лица, губ, голосовой щели и/или языка (что приводит к обструкции дыхательных путей); у некоторых пациентов в анамнезе был ангионевротический отек (отек Квинке), связанный с применением других препаратов, в том числе ингибиторов АПФ.

\*\*Включая пурпуру Шенляйн-Геноха.

‡ Особенно у пациентов с внутрисосудистой дегидратацией, например пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью или при лечении диуретиками в высоких дозах.

НД РБ  
7416 - 2019



† Часто наблюдается у пациентов, которые принимали 150 мг лозартана вместо 50 мг.

‡ В клиническом исследовании, проведенном у больных с сахарным диабетом 2 типа с нефропатией, гиперкалиемия  $> 5,5$  ммоль/л наблюдалась у 9,9% пациентов, получавших лозартан таблетки, и 3,4% пациентов, получавших плацебо.

§ Как правило обратимы при прекращении терапии.

Следующие дополнительные побочные реакции возникали чаще у пациентов, получавших лозартан, чем плацебо (частота неизвестна): боль в спине, инфекции мочевыводящих путей, и гриппоподобные симптомы.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* как следствие ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, сообщалось об изменениях функции почек, включая почечную недостаточность у пациентов группы риска; такие изменения почек могут быть обратимыми при прекращении терапии (см. раздел «Особенности применения»).

*Дети:* профиль побочных реакций у детей подобен профилю у взрослых пациентов. Данные о побочных реакциях у детей ограничены.

#### Отчетность о подозреваемых побочных реакциях

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях лекарственного средства имеет важное значение. Это обеспечивает непрерывный мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему отчетности.

### **Передозировка**

#### *Симптомы интоксикации*

Имеются ограниченные данные относительно передозировки лозартана у человека. Наиболее вероятными симптомами передозировки следует считать артериальную гипотензию и тахикардию. В результате парасимпатической (вагусной) стимуляции может возникнуть брадикардия.

#### *Лечение интоксикации*

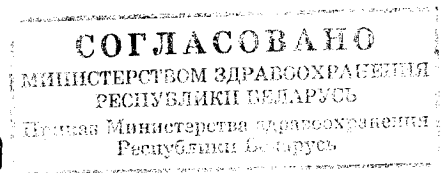
При возникновении симптоматической артериальной гипотензии следует проводить поддерживающую терапию. Лечебные мероприятия зависят от времени, которое прошло с момента приема препарата, типа и тяжести симптомов. Первоочередной задачей является стабилизация работы сердечно-сосудистой системы. В случае передозировки при применении препарата внутрь рекомендуется принять достаточное количество активированного угля. После этого следует установить тщательное наблюдение за показателями жизненно важных функций. При необходимости следует провести коррекцию жизненно важных функций.

Ни лозартан, ни его активный метаболит не удаляются из организма при помощи гемодиализа.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Другие гипотензивные препараты могут усиливать гипотензивный эффект лозартана. Одновременное применение с другими препаратами, которые могут индуцировать

НД РБ  
7416 - 2019



возникновение артериальной гипотензии как побочной реакции (такими как трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства, баклофен и амифостин), может повышать риск возникновения артериальной гипотензии.

Лозартан метаболизируется преимущественно при участии системы цитохрома P450 (CYP) 2C9 до активного метаболита карбоновой кислоты. В клиническом исследовании было установлено, что флуконазол (ингибитор CYP2C9) снижает концентрацию активного метаболита приблизительно на 50%. Установлено, что одновременное лечение лозартаном и рифампицином (индуктором ферментов метаболизма) приводит к 40% снижению концентрации активного метаболита в плазме крови. Клиническое значение этого эффекта неизвестно. При одновременном применении лозартана и флувастатина (слабого ингибитора CYP2C9) различий в концентрации препарата не наблюдалось.

Как и в случае применения других лекарственных препаратов, блокирующих ангиотензин II или его действие, одновременное назначение препаратов, способных задерживать калий в организме (например, калийсберегающих диуретиков: амилорида, триамтерена, спиронолактона), или препаратов, увеличивающих содержание калия (например, гепарина), а также калийсодержащих пищевых добавок или заменителей соли, может привести к увеличению содержания калия в сыворотке крови. Одновременное применение этих препаратов не рекомендовано.

Об обратимом повышении концентраций лития в сыворотке крови, а также о его токсичности, сообщалось при одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ. Также были очень редкие сообщения об аналогичных случаях при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II. Лозартан следует с осторожностью применять в сочетании с препаратами лития. Если применение такой комбинации является необходимым, рекомендовано контролировать концентрации лития в сыворотке крови на протяжении всего периода лечения этими препаратами.

При совместном применении антагонистов ангиотензина II и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (например, селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловой кислоты в противовоспалительных дозах и неселективных НПВП), может наблюдаться ослабление антигипертензивного действия. Совместное применение антагонистов ангиотензина II или диуретиков и НПВП может повышать риск развития нарушения функции почек, в том числе риск развития острой почечной недостаточности, а также приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с существующими нарушениями функции почек. Эта комбинация препаратов должна назначаться с осторожностью, в особенности лицам пожилого возраста. Пациенты должны употреблять достаточное количество жидкости, также после начала комбинированной терапии необходимо провести контроль функции почек, и далее проводить его регулярно.

*Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) блокаторами рецепторов ангиотензина, ингибиторами АПФ или алискиреном ассоциируется с повышенным риском возникновения гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), в сравнении с монотерапией. Следует постоянно контролировать артериальное давление, функцию почек и электролиты пациентам, принимающим лозартан и другие средства, влияющие на РААС. Пациентам, больным сахарным диабетом, не назначают одновременно алискирен и лозартан. Следует*

7416 - 2019

избегать применения алискирена и лозартана одновременно пациентам с почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин). В отдельных случаях, когда совместное применение иАПФ и БРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления.

### **Меры предосторожности**

#### *Гиперчувствительность*

Ангионевротический отек: Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, гортани и/или языка) должны находиться под тщательным наблюдением (см. раздел «Побочное действие»).

#### *Артериальная гипотензия и нарушения водно-электролитного баланса*

У пациентов со сниженным ОЦК и/или содержанием натрия в результате проведения усиленной диуретической терапии, ограничения потребления соли, диареи и рвоты может развиваться симптоматическая гипотензия. Данные состояния должны быть скорректированы до приема лозартана или должна быть снижена начальная доза препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»). Также это относится и к детям в возрасте от 6 до 18 лет.

#### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы*

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ассоциируется с повышенным риском развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с монотерапией. Двойная блокада РААС с применением иАПФ, БРА II или алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией.

В отдельных случаях, когда совместное применение иАПФ и БРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления. Это относится к назначению кандесартана или валсартана в качестве дополнительной терапии к ингибиторам АПФ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Проведение двойной блокады РААС под тщательным наблюдением специалиста и обязательным мониторингом функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления, возможно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при непереносимости антагонистов альдостерона (спиронолактона), у которых наблюдается персистирование симптомов хронической сердечной недостаточности, несмотря на проведение иной адекватной терапии.

#### *Нарушения электролитного баланса*

Следует учитывать, что нарушения электролитного баланса довольно часто встречаются у пациентов с нарушением функции почек и сопутствующим сахарным диабетом или без него. Согласно данным клинического исследования, в котором принимали участие пациенты, страдающие сахарным диабетом II типа и нефропатией, частота развития гиперкалиемии в группе, получавшей лозартан, была выше по сравнению с группой, получавшей плацебо (см. раздел «Побочное действие»). Поэтому следует тщательно контролировать содержание калия в плазме крови и клиренс креатинина, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью и клиренсом креатинина 30–50 мл/мин.

Не рекомендуется принимать лозартан совместно с калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими добавками и калийсодержащими заменителями соли (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### *Нарушение функции печени*

Согласно фармакокинетическим данным, у больных с циррозом печени выявлено значительное повышение концентрации лозартана в плазме крови, следовательно, пациентам с нарушением функции печени в анамнезе следует назначать более низкие дозы препарата. Опыта применения препарата для лечения пациентов с тяжелым нарушением функции печени нет, поэтому лозартан не следует применять для лечения пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

Лозартан не рекомендован для лечения детей с нарушением функции печени (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Нарушение функции почек*

Вследствие ингибирования ренин-ангиотензиновой системы, при приеме препарата были отмечены нарушения функции почек, включая почечную недостаточность (в частности, у пациентов, у которых функция почек зависит от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, например, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или пациентов с существующим нарушением функции почек). Как и при применении других лекарственных препаратов, оказывающих воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, сообщалось о повышении концентрации мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки; данные изменения функции почек могут быть обратимы после прекращения терапии. Лозартан следует с осторожностью применять для лечения пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

#### *Применение для лечения пациентов детского возраста с нарушением функции почек*

Не рекомендуется применять лозартан для лечения детей со скоростью клубочковой фильтрации  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, так как данные об опыте применения в этой группе пациентов отсутствуют (см. раздел «Способ применения и дозы»).

При лечении лозартаном следует регулярно контролировать функцию почек, так как возможно ее снижение. В частности, это относится к тем случаям, когда лозартан используется на фоне других состояний (повышенная температура, обезвоживание), которые могут нарушить функцию почек.

Доказано, что применение лозартана в сочетании с ингибиторами АПФ ухудшает функцию почек. По этой причине совместное применение этих препаратов не рекомендовано.

#### *Трансплантация почки*

Нет опыта применения препарата для лечения пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки.

*Первичный гиперальдостеронизм*

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не отвечают на терапию гипотензивными препаратами, которые действуют посредством ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому применение лозартана не рекомендовано.

*Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания*

Как и при применении других гипотензивных препаратов, чрезмерное снижение артериального давления у пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями может приводить 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 нарушением функции почек или без него, существует риск развития выраженной артериальной гипотензии и (часто острого) нарушения функции почек.

Нет достаточного терапевтического опыта применения лозартана у пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующим тяжелым нарушением функции почек, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (класс IV по классификации NYHA), а также у пациентов с сердечной недостаточностью и симптоматической, опасной для жизни сердечной аритмией. Поэтому лозартан следует применять с осторожностью в этой группе пациентов. Следует с осторожностью применять лозартан в комбинации с бета-адреноблокаторами (см. раздел «Фармакодинамика»).

*Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия*

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

*Беременность*

Лечение лозартаном не следует начинать во время беременности. За исключением тех случаев, когда лечение лозартаном является необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на прием альтернативных гипотензивных препаратов, имеющих подтвержденные данные о безопасности применения во время беременности. При подтверждении беременности лечение лозартаном следует немедленно прекратить и, при необходимости, перейти на альтернативное лечение (см. разделы «Противопоказания» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

*Другие предупреждения и меры предосторожности*

Установлено, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, лозартан и другие антагонисты ангиотензина значительно менее эффективны для снижения артериального давления у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас; возможно, это

обусловлено тем, что среди пациентов негроидной расы, страдающих артериальной гипертензией, преобладают лица с пониженным содержанием ренина.

*Непереносимость лактозы*

Сентор® 50 мг и 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержат 1,05 мг и 2,1 мг лактозы моногидрата в расчете на каждую таблетку соответственно, что следует принимать во внимание при непереносимости лактозы.

Пациентам с такой редкой наследственной патологией, как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа или мальабсорбция глюкозы-галактозы, не следует принимать данный препарат.

**Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами**

Исследования о влиянии препарата на способность управления автомобилем и на работу с механизмами не проводились. Тем не менее, при управлении транспортным средством или работе с механизмами необходимо принимать во внимание, что при приеме гипотензивных препаратов возможно внезапное возникновение головокружения или сонливости, особенно в начале лечения или при повышении дозы.

**Упаковка**

10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ-плёнки и фольги алюминиевой.

1 или 3 блистера в картонной коробке с приложенной инструкцией по применению.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке для защиты от воздействия влаги.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг: 5 лет.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг: 5 лет.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Информация о производителе**

ООО «Гедеон Рихтер Польша»

05-825, г. Гродзиск Мазовецкий, ул. кн. Ю. Понятовского, 5, Польша

**Владелец регистрационного удостоверения**

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

НД РБ

7416 - 2019

**Компания, представляющая интересы производителя и заявителя**

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Телефон горячей линии (звонок бесплатный): 7-800-555-00777

Электронный адрес: [drugsafety@g-richter.ru](mailto:drugsafety@g-richter.ru)