ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛОЗАП® ПЛЮС

(LOZAP® PLUS)

Склад:

діючі речовини: лозартан калію, гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить лозартану калію 50 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, повідон, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол 6000, тальк, емульсія симетикону, титану діоксид (Е 171), хіноліновий жовтий (Е 104), Понсо 4R (Е 124).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: жовті овальні таблетки, вкриті оболонкою, з рискою з обох боків.

Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Антагоністи ангіотензину II і діуретики. Код АТХ C09D A01.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії.

Лозап® Плюс – це комбінація лозартану і гідрохлоротіазиду. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка лозартан, особливо у комбінації з гідрохлоротіазидом, зменшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань і летальності, що було доведено за допомогою оцінки комбінованої частоти розвитку серцево-судинних подій, інсульту та інфаркту міокарда.

Компоненти препарату виявляють адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи рівень артеріального тиску більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо. Внаслідок діуретичного ефекту гідрохлоротіазид підвищує активність реніну плазми крові (АРП), стимулює секрецію альдостерону, підвищує рівень ангіотензину II і знижує рівень калію в сироватці крові. Лозартан блокує всі фізіологічні ефекти ангіотензину II і внаслідок пригнічення ефектів альдостерону може сприяти зменшенню втрати калію, пов’язаної із застосуванням діуретика.

Лозартан чинить помірну урикозуричну дію, що минає в разі відміни препарату.

Гідрохлоротіазид незначною мірою підвищує рівень сечової кислоти у крові; комбінація лозартану та гідрохлоротіазиду послаблює гіперурикемію, спричинену діуретиком.

Фармакодинаміка.

Лозартан

Лозартан – це синтетичний антагоніст рецептора ангіотензину II (рецепторів типу $АТ_1$), призначений для перорального застосування. Ангіотензин II – потужна судинозвужувальна речовина – основний активний гормон ренін-ангіотензинової системи та визначальний фактор у патофізіології артеріальної гіпертензії. Ангіотензин II зв'язується з рецепторами $АТ_1$, які містяться у багатьох видах тканин (наприклад, у тканинах гладеньких м'язів судин, надниркових залоз, нирок та серця), що призводить до виникнення низки важливих біологічних ефектів, у тому числі звуження судин та стимуляції секреції альдостерону. Ангіотензин II також стимулює проліферацію клітин гладеньких м'язів. Лозартан селективно блокує рецептори $АТ_1$. Дослідженнями *in vitro* та *in vivo* доведено, що лозартан та його фармакологічно активний метаболіт карбонової кислоти Е-3174 блокують усі фізіологічно важливі ефекти ангіотензину II, незалежно від його джерела або походження. Лозартан не зв'язується з рецепторами інших гормонів і не блокує їх або іонні канали, важливі для серцево-судинної регуляції. Крім того, лозартан не інгібує АПФ (кіназу II) – фермент, який розкладає брадикінін. Відповідно, не відбувається посилення небажаних ефектів, опосередкованих брадикініном.

При застосуванні лозартану пригнічення негативного зворотного впливу ангіотензину II на секрецію реніну призводить до підвищення АРП. Підвищення АРП викликає збільшення концентрації ангіотензину II у плазмі крові. Незважаючи на збільшення концентрації цих речовин, антигіпертензивна активність та зменшення концентрації альдостерону у плазмі крові зберігаються, що свідчить про ефективне блокування рецепторів ангіотензину II. Після припинення прийому лозартану значення АРП та ангіотензину II знижуються до початкових рівнів у триденний період.

Як лозартан, так і його основний активний метаболіт, мають більшу афінність до рецепторів $АТ_1$, ніж до рецепторів $АТ_2$. Активний метаболіт у 10-40 разів активніший, ніж лозартан, при перерахунку на масу тіла.

За результатами дослідження, проведеного спеціально для оцінки частоти виникнення кашлю у пацієнтів, які приймали лозартан, порівняно з пацієнтами, які отримували інгібітори АПФ, частота виникнення кашлю у пацієнтів, які приймали лозартан або гідрохлоротіазид, була приблизно однаковою і в той же час статистично значущо нижчою, ніж у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ. Крім того, загальний аналіз 16 подвійних сліпих клінічних досліджень із загальною участю 4131 пацієнта показав, що частота спонтанних повідомлень про випадки виникнення кашлю у пацієнтів, які приймали лозартан (3,1 %), була подібною до частот таких повідомлень у пацієнтів, які отримували плацебо (2,6 %) або гідрохлоротіазид (4,1 %), тоді як частота виникнення кашлю у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, становила 8,8 %.

Застосування лозартану калію пацієнтам, які не хворіють на цукровий діабет та які страждають на артеріальну гіпертензію з протеїнурією, знижує рівень протеїнурії, а також фракційну екскрецію альбуміну та імуноглобуліну IgG на статистично значущу величину. Лозартан підтримує швидкість клубочкової фільтрації та зменшує фільтраційну фракцію плазми крові. Зазвичай лозартан знижує концентрацію сечової кислоти в сироватці крові (зазвичай <0,4

мг/дл), цей ефект стійкий при застосуванні тривалої терапії.

Лозартан не впливає на рефлекси вегетативної нервової системи та не має пролонгованого впливу на концентрацію норепінефрину у плазмі крові. У пацієнтів із недостатністю лівого шлуночка лозартан у дозах 25 мг та 50 мг виявляє позитивний гемодинамічний та нейрогормональний ефект, який характеризується підвищенням індексу об'ємної швидкості кровотоку серця та зниженням тиску у кінцевих капілярах легенів, зменшенням системного судинного опору, зниженням середнього системного артеріального тиску та швидкості серцевих скорочень, а також зменшенням рівнів циркулюючих у крові альдостерону та норепінефрину відповідно. У таких пацієнтів із серцевою недостатністю частота виникнення артеріальної гіпотензії була дозозалежною.

Дослідження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

У контрольованих клінічних випробуваннях застосування лозартану 1 раз на добу пацієнтам з легкою або помірною первинною артеріальною гіпертензією дозволяло досягти статистично значущого зниження систолічного та діастолічного тиску. Вимірювання артеріального тиску через 24 години після прийому дози порівняно з його вимірюванням через 5-6 годин після прийому дози продемонструвало, що ефект зниження артеріального тиску триває упродовж

24 годин. Природний добовий ритм організму зберігався. Зниження артеріального тиску наприкінці інтервалу між прийомами двох доз становить 70-80 % ефекту, що спостерігається через 5-6 годин після прийому дози.

Припинення застосування лозартану у пацієнтів з артеріальною гіпертензією не призводить до раптового підвищення артеріального тиску (феномен рикошету). Незважаючи на те, що лозартан викликає виражене зниження артеріального тиску, він суттєво не впливає на частоту серцевих скорочень.

Лозартан однаково ефективний у пацієнтів чоловічої та жіночої статі, а також у осіб молодшого (віком до 65 років) та старшого віку, які страждають на артеріальну гіпертензію.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид є тіазидним діуретиком. Механізм антигіпертензивної дії тіазидних діуретиків до кінця не вивчений. Тіазиди порушують механізм канальцевої реабсорбції електролітів у нирках, безпосередньо збільшуючи екскрецію натрію та хлориду у приблизно однакових обсягах. Діуретична дія гідрохлоротіазиду зменшує об'єм плазми крові, збільшує активність плазмового реніну та підвищує секрецію альдостерону, з відповідним збільшенням концентрації калію в сечі та втратою бікарбонату, а також збільшенням концентрації калію в сироватці крові. Ренін-альдостероновий ланцюг є опосередкованим ангіотензином II, тому одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину II може спричинити зворотну втрату калію, пов'язану із застосуванням тіазидних діуретиків.

Після перорального прийому діурез розпочинається у двогодинний період, досягає максимуму приблизно через 4 години і триває приблизно від 6 до 12 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається до 24 годин.

Немеланомний рак шкіри: На підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігається кумулятивний дозозалежний зв'язок між ГХТЗ і НМРШ. Одне дослідження включало популяцію, що складалася з 71533 випадків БКК та 8629 випадків ПКК, а контрольна група – з 1430833 і 172462 випадків, відповідно. Високий обсяг застосування ГХТЗ (>50000 мг кумулятивно) асоціювався зі скоригованим ВШ 1,29 (95% ДІ: 1,23–1,35) при БКК та 3,98 (95%

ДІ: 3,68–4,31) для ПКК. Чітка залежність «кумулятивна доза-відповідь» спостерігалася як для БКК, так і для ПКК. Інше дослідження продемонструвало наявність можливого взаємозв’язку між раком губи (ПКК) та застосовуванням ГХТЗ: 633 випадки раку губи відповідали 63067 випадкам у контрольній групі (використовувалася стратегія вибірки з урахуванням ризику). Залежність «кумулятивна доза-ефект» була продемонстрована за допомогою скоригованого відношення шансів (ВШ), яке становило 2,1 (95% ДІ: 1,7–2,6) зі збільшенням до ВШ 3,9 (3,0–4,9) для високого обсягу застосування (~25000 мг) та ВШ 7,7 (5,7–10,5) для найвищої кумулятивної дози (~100000 мг) (див. також розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Абсорбція

Лозартан

При пероральному прийомі лозартан добре всмоктується та піддається метаболізму при першому проходженні через печінку, внаслідок чого утворюється активний карбоксильований метаболіт та неактивні метаболіти. Системна біодоступність лозартану у таблетованій формі становить приблизно 33 %. Середні максимальні концентрації лозартану і його активного метаболіту досягаються через 1 годину і через 3-4 години відповідно. При застосуванні лозартану під час звичного вживання їжі клінічно значущого впливу на профіль концентрації лозартану у плазмі крові виявлено не було.

Розподіл

Лозартан

Лозартан і його активний метаболіт зв’язуються з білками плазми крові (в основному з альбуміном) більше ніж на 99 %. Обсяг розподілу лозартану становить 34 л. Дослідження на тваринах показали, що лозартан майже не проникає крізь гематоенцефалічний бар’єр.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид проникає крізь плацентарний (але не гематоенцефалічний) бар’єр і в грудне молоко.

Біотрансформація

Лозартан

Приблизно 14 % дози лозартану перетворюється на його активний метаболіт. Після перорального введення лозартану, міченого ^{14}C, радіоактивність циркулюючої плазми насамперед пов’язана з наявністю у ній лозартану та його активного метаболіту.

Крім активного метаболіту, утворюються біологічно неактивні, у тому числі два основних метаболіти, що утворюються внаслідок гідроксилювання бутилового бічного ланцюга, і один другорядний – N-2-тетразол-глюкуронід.

Виведення

Лозартан

Плазмовий кліренс лозартану і його активного метаболіту становить приблизно 600 мл/хв і 50

мл/хв відповідно. Нирковий кліренс лозартану і його активного метаболіту становить приблизно 74 мл/хв і 26 мл/хв відповідно. При пероральному прийомі лозартану майже 4 % дози виводиться у незміненому вигляді із сечею та майже 6 % дози виводиться із сечею у вигляді активного метаболіту. Лозартан і його активний метаболіт мають лінійну фармакокінетику при пероральному прийомі лозартану у дозах до 200 мг.

Після прийому плазмові концентрації лозартану і його активного метаболіту знижуються поліекспоненційно з кінцевим періодом напіввиведення приблизно 2 і 6-9 годин відповідно. При прийомі 100 мг препарату 1 раз на добу ні лозартан, ні його активний метаболіт істотно не накопичуються у плазмі крові.

Лозартан і його метаболіти виводяться із жовчю та сечею. Після перорального прийому лозартану, міченого ^{14}C, приблизно 35 % радіоактивності виявляється у сечі та 58 % – у калі.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид не піддається метаболізму та швидко виводиться нирками. При контролі рівня препарату у плазмі крові протягом як мінімум 24 годин період напіввиведення варіював від 5,6 до 14,8 години. Не менше 61 % прийнятої дози виводилося у незміненому вигляді протягом 24 годин.

Характеристики у пацієнтів

Лозартан-гідрохлоротіазид

Концентрації лозартану та його активного метаболіту у плазмі крові, а також рівень всмоктування гідрохлоротіазиду у пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензію статистично значущо не відрізняються від цих показників у молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Лозартан

У пацієнтів з легким або помірним алкогольним цирозом печінки концентрації лозартану та його активного метаболіту у плазмі крові після перорального застосування були відповідно у 5 та 1,7 раза вищими, ніж у молодих здорових добровольців чоловічої статі. Ані лозартан, ані його активний метаболіт не виводяться при гемодіалізі.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, у яких монотерапія лозартаном або гідрохлоротіазидом не дозволяє адекватно контролювати артеріальний тиск.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до лозартану або до будь-яких компонентів препарату.

Підвищена чутливість до похідних сульфаніламідів (таких як гідрохлоротіазид).

Резистентні до терапії гіпокаліємія або гіперкальціємія.

Анурія.

Тяжке порушення функції печінки: холестаз та розлади, пов’язані з непрохідністю жовчних шляхів.

Рефрактерна гіпонатріємія.

Симптоматична гіперурикемія/подагра.

Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хвилину).

Одночасне застосування препарату Лозап® Плюс із лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ [швидкість клубочкової фільтрації] <60 мл/хв/1,73 $м^2$) (див. розділи «Фармакодинаміка» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лозартан

Повідомлялося, що рифампіцин і флуконазол знижують рівень активного метаболіту. Клінічні наслідки цих взаємодій не вивчені.

Поєднання лозартану, як і інших засобів, що блокують ангіотензин II або його ефекти, з калійзберігаючими діуретиками (наприклад, спіронолактон, тріамтерен, амілорид), добавками із вмістом калію або калійвмісними замінниками солі можуть призводити до підвищення рівня калію в сироватці крові. Супутнє застосування таких засобів не рекомендоване. Як і у випадку з іншими лікарськими засобами, які погіршують виведення натрію з організму, даний препарат може знижувати виведення літію. Тому, якщо планується супутнє введення солей літію та антагоністів рецепторів ангіотензину II, необхідно ретельно контролювати сироваткові рівні літію.

При застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II разом із нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) (наприклад, селективними інгібіторами циклооксигенази (ЦОГ-2), ацетилсаліциловою кислотою у протизапальних дозах та неселективними НПЗП) можливе послаблення антигіпертензивного ефекту. Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II або діуретиків та НПЗП може призвести до підвищення ризику погіршення функції нирок, у тому числі до можливої гострої ниркової недостатності, а також до підвищення концентрації калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з існуючою зниженою функцією нирок. Таку комбінацію лікарських засобів слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнт повинен отримувати достатньо рідини, також слід розглянути можливість контролю функції нирок одразу після початку одночасного застосування цих препаратів та періодично – у подальшому.

У деяких пацієнтів із порушеннями функції нирок, які лікувалися НПЗП (включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2), терапія антагоністами рецепторів ангіотензину II може спричиняти подальше погіршення функції нирок. Ці ефекти зазвичай оборотні.

Інші речовини, що викликають артеріальну гіпотензію (трициклічні антидепресанти, антипсихотики, баклофен, аміфостин) при одночасному застосуванні з цими засобами, які сприяють зниженню артеріального тиску через терапевтичний ефект або побічні ефекти, може підвищуватися ризик виникнення артеріальної гіпотензії.

Подвійна блокада (наприклад, застосування інгібітора АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II) повинна обмежуватися окремо визначеними випадками з ретельним контролем артеріального тиску, функції нирок та рівня електролітів. Дані клінічних досліджень продемонстрували, що у пацієнтів з атеросклерозом, серцевою недостатністю або цукровим діабетом з ураженням органів-мішеней подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) пов’язується з більш високою частотою виникнення артеріальної гіпотензії, гіперкаліємією та погіршенням функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно із застосуванням одного засобу (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Не слід застосовувати аліскірен одночасно з препаратом Лозап® Плюс пацієнтам із цукровим діабетом. Слід уникати застосування аліскірену разом із препаратом пацієнтам з нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв).

Гідрохлоротіазид

При сумісному застосуванні тіазидних діуретиків з:

алкоголем, барбітуратами, наркотичними засобами та антидепресантами може підвищуватися ризик розвитку ортостатичної артеріальної гіпотензії;

протидіабетичними засобами (пероральними та інсуліном) застосування тіазиду може впливати на толерантність до глюкози. Може знадобитися корекція дози *протидіабетичних* засобів. Метформін слід застосовувати з обережністю через ризик виникнення лактатацидозу, викликаного функціональною нирковою недостатністю, яка може виникнути під дією гідрохлоротіазиду;

іншими антигіпертензивними засобами – адитивний ефект;

холестираміновими та холестиполовими смолами – у присутності аніонних обмінних смол усмоктування гідрохлоротіазиду послаблюється. Разові дози холестирамінових та холестиполових смол зв’язують гідрохлоротіазид і зменшують його всмоктування у шлунково-кишковому тракті на 85 і 43 % відповідно;

кортикостероїдами, адренокортикотропним гормоном (АКТГ) – виражене зниження рівня електролітів, зокрема гіпокаліємія;

пресорними амінами (наприклад, адреналіном) – можливе зниження вираженості відповіді на застосування пресорних амінів, але недостатнє для того, щоб виключити їхнє застосування;

міорелаксантами недеполяризуючого типу дії (наприклад, тубокурарином) – можливе

посилення ефекту міорелаксанту;

літієм – діуретики знижують нирковий кліренс літію та підвищують ризик виникнення токсичної дії літію; їх комбіноване застосування не рекомендується.

Лікарські засоби для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол)

Може знадобитися корекція дози урикозуричних лікарських засобів (для виведення сечової кислоти з організму), оскільки гідрохлоротіазид може викликати підвищення рівня сечової кислоти у сироватці крові. Може знадобитися збільшення дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне введення з тіазидами може збільшувати кількість випадків виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Антихолінергічні засоби (наприклад, атропін, біпериден)

Збільшення біодоступності тіазидових діуретиків через зниження моторики шлунково-кишкового тракту та швидкості випорожнення шлунка.

Цитотоксичні засоби (наприклад, циклофосфамід, метотрексат)

Тіазиди можуть зменшувати виведення цитотоксичних лікарських засобів нирками та потенціювати їхні мієлосупресивні ефекти.

Саліцилати

При застосуванні саліцилатів у високих дозах у поєднанні з гідрохлоротіазидом може посилюватися токсичний вплив саліцилатів на центральну нервову систему.

Метилдопа

Зафіксовані окремі повідомлення про випадки виникнення гемолітичної анемії під час одночасного застосування гідрохлоротіазиду та метилдопи.

Циклоспорин

Одночасне застосування з циклоспорином може підвищувати ризик гіперурикемії та подагроподібних ускладнень.

Глікозиди наперстянки

Індукована тіазидом гіпокаліємія або гіпомагніємія можуть спричиняти виникнення дигіталісних серцевих аритмій.

Лікарські засоби, на які впливають зміни концентрації калію в сироватці крові

Рекомендується проводити періодичний контроль концентрації калію в сироватці крові та виконання ЕКГ, коли лозартан/гідрохлоротіазид застосовуються одночасно з лікарськими засобами, на які впливають зміни концентрації калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні засоби) та коли у подальшому застосовуються лікарські засоби, що викликають поліморфну шлуночкову тахікардію (*torsades de pointes*) (у тому числі деякі антиаритмічні засоби); гіпокаліємія є фактором, що сприяє розвитку *torsades de pointes* (поліморфної шлуночкової тахікардії):

– антиаритмічні засоби класу Іа (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);

– антиаритмічні засоби класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);

– деякі антипсихотики (наприклад, тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амісульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);

– інші засоби (наприклад, бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін для внутрішньовенного введення).

Солі кальцію

Тіазидні діуретики можуть підвищувати сироваткові рівні кальцію через зниження його виведення з організму. Якщо застосування препаратів кальцію необхідне, слід контролювати рівень кальцію в сироватці крові, а також відкоригувати дозу кальцію.

Вплив препарату на результати лабораторних досліджень

У зв’язку із впливом тіазидів на метаболізм кальцію їх прийом може змінити результати дослідження функції паращитоподібних залоз (див. розділ «Особливості застосування»).

Карбамазепін

Існує ризик виникнення симптоматичної гіпонатріємії. Необхідні клінічний та біологічний контроль.

Йодовмісні контрастні засоби

При наявності обумовленої діуретиками дегідратації існує підвищений ризик виникнення гострої ниркової недостатності, особливо при застосуванні продуктів йоду у високих дозах. Перед введенням препарату необхідно компенсувати зневоднення організму у пацієнтів.

Амфотерицин В (для парентерального введення), кортикостероїди, АКТГ, стимулюючі проносні засоби або гліциризин (міститься у локриці)

Гідрохлоротіазид може погіршувати електролітний дисбаланс, а саме погіршувати стан при гіпокаліємії, гіпонатріємії, гіпохлоремії, алкалозі, підвищеному рівні азоту сечовини в крові (в основному при нирковій недостатності).

Бета-блокатори та діазоксид

Одночасне застосування тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, з бета-блокаторами може підвищувати ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діазоксиду.

Амантадин

Тіазиди, у тому числі гідрохлоротіазид, можуть збільшувати ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

Особливості застосування.

Лозартан

Ангіоневротичний набряк

Стан пацієнтів з ангіоневротичним набряком в анамнезі (припухлість обличчя, губ, глотки та/або язика) необхідно постійно контролювати (див. розділ «Побічні реакції»).

Артеріальна гіпотензія та внутрішньосудинна гіповолемія

Симптоматична артеріальна гіпотензія, особливо після прийому першої дози, може виникнути у пацієнтів з гіповолемією та/або гіпонатріємією через агресивну терапію діуретиками, дієтичні обмеження споживання солі, діарею або блювання. Такі стани необхідно відкоригувати перед початком застосування препарату Лозап® Плюс (див. розділи «Протипоказання», «Спосіб застосування та дози»).

Електролітний дисбаланс

Електролітний дисбаланс часто спостерігається у пацієнтів із порушеннями функції нирок, на тлі цукрового діабету або без нього. Необхідно ретельно контролювати показники концентрації калію у плазмі крові, а також кліренсу креатиніну, особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю та кліренсом креатиніну у межах 30-50 мл/хвилину. Не рекомендується одночасне застосування лозартану/гідрохлоротіазиду з калійзберігаючими діуретиками, харчовими добавками із вмістом калію, а також замінниками солі, що містять калій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення функції печінки

Фармакокінетичні дані свідчать про те, що у пацієнтів із цирозом печінки значно підвищується концентрація лозартану у плазмі крові, тому препарат Лозап® Плюс слід застосовувати з обережністю пацієнтам з легкими та помірними порушеннями функції печінки в анамнезі. Терапевтичний досвід застосування лозартану пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки відсутній. Тому препарат Лозап® Плюс протипоказаний для пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання», «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції нирок

Повідомлялося про випадки погіршення функції нирок, у тому числі ниркову недостатність, внаслідок інгібування РААС, зокрема у пацієнтів, ниркова функція яких залежна від РААС, таких як пацієнти з тяжкою серцевою недостатністю або існуючою нирковою дисфункцією. Як і при застосуванні інших лікарських засобів, що впливають на РААС, також повідомлялося про збільшення рівня сечовини крові та креатиніну сироватки крові у пацієнтів з білатеральним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки. Ці зміни ниркової функції можуть бути зворотними після припинення застосування препарату.

Лозартан слід з обережністю застосовувати пацієнтам з білатеральним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки.

Трансплантація нирки

Досвід застосування препарату хворим, які недавно перенесли трансплантацію нирки,

відсутній.

Первинний гіперальдостеронізм

Зазвичай у пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом не спостерігається відповіді на терапію антигіпертензивними препаратами, механізм дії яких полягає в інгібуванні ренін-ангіотензинової системи. Тому застосування препарату Лозап® Плюс їм не рекомендоване.

Ішемічна хвороба серця та цереброваскулярні розлади

Надмірне зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічними захворюваннями серцево-судинної системи та цереброваскулярними розладами може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Серцева недостатність

У пацієнтів із серцевою недостатністю, що супроводжується або не супроводжується порушеннями функції нирок, як і при застосуванні інших препаратів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, існує ризик виникнення тяжкої артеріальної гіпотензії та (часто гострої) ниркової недостатності.

Стеноз аорти та мітрального клапана серця, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і у випадку з іншими судинорозширювальними засобами, застосовувати препарат пацієнтам, які страждають на стеноз аорти та мітрального клапана серця або обструктивну гіпертрофічну кардіоміопатію, слід з особливою обережністю.

Вплив факторів етнічного характеру

Як і всі інгібітори АПФ, лозартан та інші антагоністи ангіотензину значно менш ефективні для зниження артеріального тиску у представників негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Можливо, це зумовлено тим, що у популяції темношкірих пацієнтів з артеріальною гіпертензією переважає низькоренінова форма артеріальної гіпертензії.

Вагітність

Не слід застосовувати антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II) як початкову терапію у період вагітності. Якщо продовження терапії препаратами АРА II не визнано вкрай необхідним, пацієнток, які планують завагітніти, слід перевести на альтернативний антигіпертензивний лікарський засіб із підтвердженим профілем безпеки для застосування у період вагітності.

У разі діагностування вагітності АРА II слід негайно відмінити та, у разі необхідності, призначити альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Подвійна блокада РААС

Існують доказові дані, які свідчать про те, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та порушення функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). У зв’язку з цим подвійна блокада РААС шляхом одночасного застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Фармакодинаміка», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види

взаємодій»).

Якщо терапія у вигляді такої подвійної блокади є абсолютно необхідною, то вона повинна здійснюватися під наглядом спеціаліста та за умови частого і ретельного контролю функції нирок, вмісту електролітів та рівня артеріального тиску.

Інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II не можна одночасно застосовувати пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Гідрохлоротіазид

Артеріальна гіпотензія та порушення водно-електролітного балансу

Як і при прийомі будь-яких антигіпертензивних засобів, у деяких пацієнтів може спостерігатися симптоматична артеріальна гіпотензія. Пацієнти повинні перебувати під наглядом з метою своєчасного виявлення клінічних ознак порушення водно-електролітного балансу, наприклад зневоднення, гіпонатріємії, гіпохлоремічного алкалозу, гіпомагніємії або гіпокаліємії, які можуть розвиватися при супутній діареї або блюванні. У таких пацієнтів необхідно здійснювати контроль рівня електролітів сироватки крові. У пацієнтів, які страждають на набряки, у жарку погоду може розвинутися гіпонатріємія розведення.

Метаболічні та ендокринні ефекти

Терапія тіазидами може порушувати толерантність до глюкози. У деяких випадках може знадобитися корекція дози гіпоглікемічних засобів, у тому числі інсуліну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Під час терапії тіазидами цукровий діабет може з латентної форми перейти у явно виражену.

Тіазиди можуть зменшувати виведення кальцію із сечею та спричиняти епізодичне та незначне підвищення рівня кальцію сироватки крові. Виражена гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз. Треба припинити прийом тіазидного діуретика перед дослідженням функцій паращитоподібних залоз.

Підвищення рівня холестерину та тригліцеридів крові також може бути пов’язане з терапією тіазидними діуретиками.

У деяких пацієнтів терапія тіазидами може прискорювати розвиток гіперурикемії та/або подагри. Оскільки лозартан знижує рівень сечової кислоти, лозартан у комбінації з гідрохлоротіазидом зменшує прояви гіперурикемії, зумовленої застосуванням діуретиків.

Порушення функції печінки

Тіазиди слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки або з прогресуючим захворюванням печінки, оскільки вони можуть викликати появу внутрішньопечінкового холестазу, і невеликі відхилення від норми з боку рідинного та електролітного балансу можуть прискорювати виникнення печінкової коми.

Препарат Лозап® Плюс протипоказаний пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання»).

Немеланомний рак шкіри

У двох епідеміологічних дослідженнях, заснованих на даних Датського національного реєстру

онкологічних захворювань, було виявлено підвищений ризик розвитку немеланомного раку шкіри (НМРШ) [базальноклітинної карциноми (БКК) і плоскоклітинної карциноми (ПКК)] при збільшенні кумулятивної дози гідрохлортіазиду (ГХТЗ). В якості можливого механізму розвитку НМРШ може виступати фотосенсибілізуюча дія ГХТЗ.

Пацієнтів, які приймають ГХТЗ, слід поінформувати про ризик НМРШ і порадити регулярно перевіряти стан шкірних покривів на наявність нових утворень, і негайно повідомляти про появу будь-яких підозрілих утворень на шкірі. З метою зменшення ризику розвитку раку шкіри пацієнтів слід повідомити про можливі запобіжні заходи, такі як обмеження впливу сонячних і ультрафіолетових променів та забезпечення належного захисту шкіри у разі такого впливу. Необхідно якнайшвидше провести дослідження підозрілих утворень на шкірі, в тому числі виконати біопсію з гістологічним дослідженням матеріалу. Застосування ГХТЗ може також потребувати перегляду у пацієнтів, у яких раніше був наявним НМРШ (див. також розділ «Побічні реакції»).

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія, та/або вторинна гостра закритокутова глаукома

Гідрохлоротіазид є сульфаніламідом. Лікарські засоби, які є сульфаніламідами або похідними сульфаніламідів, можуть обумовлювати ідіосинкратичні реакції, які можуть призводити до хоріоїдального випоту з дефектом поля зору, транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоматика характеризується гострим початком зниження гостроти зору або болю в очах і зазвичай розвивається протягом періоду від кількох годин до кількох тижнів від початку застосування препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призводити до незворотної втрати зору. Первинні лікувальні заходи передбачають відміну препарату якомога швидше. У випадку якщо внутрішньоочний тиск залишиться після цього неконтрольованим, може знадобитися зважити доцільність негайного медикаментозного або хірургічного втручання. До факторів ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть належати алергія на сульфаніламіди або пеніцилін в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Гостра респіраторна токсичність

Після приймання гідрохлоротіазиду повідомлялося про дуже рідкісні тяжкі випадки гострої респіраторної токсичності, зокрема про гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Набряк легенів зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після приймання гідрохлоротіазиду. На початку симптоми включають задишку, лихоманку, порушення функції легень і гіпотензію. Якщо є підозра на діагноз ГРДС, слід відмінити препарат і призначити відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після приймання гідрохлоротіазиду.

Лабораторні дослідження

Препарат може знижувати рівень йоду у плазмі крові. Лікування препаратом слід припинити перед проведенням лабораторного обстеження з метою оцінки функції паращитовидних залоз. Цей лікарський засіб здатний підвищувати концентрацію вільного білірубіну в сироватці крові.

Інші ефекти

У пацієнтів, які застосовують тіазидні діуретики, реакції гіперчутливості можуть спостерігатися навіть у випадку відсутності проявів алергії або бронхіальної астми в анамнезі. Є повідомлення про розвиток загострення або прогресування системного червоного вовчака при застосуванні тіазидних діуретиків.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить барвник Понсо 4R, який може викликати алергічні реакції.

Цей лікарський засіб містить менше як 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично «не містить натрію».

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Період годування груддю

Антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРА II)

Інформація щодо застосування препарату Лозап® Плюс під час годування груддю відсутня, тому не рекомендується застосовувати препарат у цей період. Бажано підібрати альтернативний препарат з більш стабільним профілем безпеки для застосування під час годування груддю, особливо новонароджених та недоношених дітей.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид екскретується у грудне молоко людини у невеликій кількості. Тіазиди у високих дозах, викликаючи збільшення діурезу, можуть пригнічувати секрецію грудного молока. Застосування препарату Лозап® Плюс у період годування груддю не рекомендується. Якщо Лозап® Плюс все ж таки застосовується у цей період, його доза повинна бути якомога нижчою, наскільки це можливо.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дослідження щодо вивчення впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводилися. Однак пацієнтам, які планують керувати транспортом або працювати з механізмами, слід пам’ятати, що на тлі антигіпертензивної терапії іноді можуть виникати запаморочення або сонливість, зокрема на початку лікування та при збільшенні дози.

Спосіб застосування та дози.

Лозап® Плюс можна застосовувати незалежно від вживання їжі. Таблетку слід ковтати цілою, запиваючи склянкою води.

Артеріальна гіпертензія

Комбінація лозартану та гідрохлоротіазиду не призначена для застосування у якості початкової терапії. Вона показана тільки пацієнтам, у яких артеріальний тиск не вдається адекватно контролювати за допомогою монотерапії лозартаном калію або монотерапії гідрохлоротіазидом. Рекомендується здійснити титрування дози для кожного компонента окремо (для лозартану та гідрохлоротіазиду). У клінічно прийнятних випадках доцільність безпосереднього переходу від монотерапії до фіксованої комбінації може розглядатися у пацієнтів, у яких не вдається належним чином контролювати рівень артеріального тиску.

Звичайна підтримуюча доза – 1 таблетка 1 раз на добу. Для пацієнтів без адекватної терапевтичної відповіді доза препарату може бути збільшена до 2 таблеток 1 раз на добу.

Максимальна доза – 2 таблетки 1 раз на добу. Зазвичай стабільний антигіпертензивний ефект досягається протягом 3-4 тижнів від початку лікування.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції нирок та пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі

У пацієнтів із помірними порушеннями функції нирок (тобто коли кліренс креатиніну становить 30-50 мл/хвилину) корекція початкової дози не потрібна. Не рекомендується застосовувати таблетки, які містять лозартан та гідрохлоротіазид, пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі. Не слід застосовувати Лозап® Плюс пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (тобто коли кліренс креатиніну < 30 мл/хвилину) (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування пацієнтам із внутрішньосудинною гіповолемією

Перед тим як застосовувати Лозап® Плюс, необхідно спочатку відкоригувати внутрішньосудинну гіповолемію та/або гіпонатріємію.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки

Лозап® Плюс протипоказаний пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування пацієнтам літнього віку

При застосуванні препарату літнім пацієнтам корекція дози зазвичай не потрібна.

Застосування дітям

Досвід застосування препарату дітям та підліткам відсутній, тому препарат не слід застосовувати цій категорії пацієнтів.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям та підліткам не встановлені, тому Лозап® Плюс не слід застосовувати цій категорії пацієнтів.

Передозування.

Немає даних про специфічне лікування передозування препаратом. У разі передозування терапію слід припинити, а за пацієнтом слід встановити спостереження. Якщо препарат прийнято нещодавно, потрібно викликати блювання і вжити заходів, спрямованих на усунення дегідратації, електролітних порушень, печінкової коми та артеріальної гіпотензії. Лікування симптоматичне і підтримуюче.

Лозартан

Дані про передозування препарату у людей обмежені. Найімовірнішими проявами передозування є артеріальна гіпотензія, тахікардія; брадикардія може бути наслідком парасимпатичної (вагусної) стимуляції. У випадку симптоматичної артеріальної гіпотензії показана підтримуюча терапія. Лозартан і його активний метаболіт не видаляються шляхом гемодіалізу.

Гідрохлоротіазид

Найчастіші симптоми передозування є наслідком дефіциту електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія) і дегідратації внаслідок надмірного сечовиділення (поліурія, олігурія), або анурія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини крові (в основному ниркова недостатність). При одночасному прийомі серцевих глікозидів гіпокаліємія може спричинити посилення аритмії, тахікардію, артеріальну гіпотензію, шок, також можуть спостерігатися слабкість, нудота, блювання, спрага, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м’язів, парестезія, виснаження, розлади свідомості. Гідрохлоротіазид видаляється шляхом гемодіалізу, проте ступінь видалення не встановлений.

Побічні реакції.

Небажані реакції перелічені нижче відповідно до категорій «Система-Орган-Клас» та частоти їхнього виникнення, яка визначалася відповідно до таких критеріїв: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10 000); частота невідома (не може бути оцінена на основі наявних даних).

У клінічних дослідженнях калієвої солі лозартану та гідрохлоротіазиду не спостерігалося жодних небажаних реакцій, специфічних для комбінації цих діючих речовин. Виявлені побічні реакції обмежувалися такими, про які повідомлялося раніше при застосуванні лозартану та/або гідрохлоротіазиду окремо.

У процесі контрольованих клінічних досліджень при первинній артеріальній гіпертензії запаморочення було єдиною пов’язаною із прийомом препарату побічною реакцією, частота якої перевищувала таку при прийомі плацебо у 1 % або більше пацієнтів, які приймали лозартан та гідрохлоротіазид.

У процесі постмаркетингового застосування препарату повідомлялося про такі побічні реакції на лозартан калію/гідрохлоротіазид.

З боку нервової системи:

частота невідома – дисгевзія.

З боку серцево-судинної системи:

частота невідома – дозозалежні ортостатичні ефекти.

З боку гепатобіліарної системи: рідко – гепатит

З боку шкіри та імунної системи:

частота невідома – шкірний червоний вовчак.

Результати досліджень: рідко – гіперкаліємія, збільшення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ).

Додаткові побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні однієї з діючих речовин препарату окремо та які потенційно можуть виникати при застосуванні комбінації лозартану/гідрохлоротіазиду, включають:

Побічні реакції, пов'язані з лозартаном

У процесі клінічних досліджень та під час післяреєстраційного застосування лозартану повідомлялося про такі небажані реакції:

З боку крові та лімфатичної системи: нечасто – анемія, пурпура Шенляйна-Геноха, екхімоз, гемоліз; частота невідома – тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: рідко – реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, набряк гортані та голосових зв'язок, що призводить до обструкції дихальних шляхів, та/або набряк обличчя, губ, глотки і/або язика). Про ангіоневротичний набряк у деяких із цих пацієнтів повідомлялося у минулому у зв'язку із застосуванням інших лікарських засобів, у тому числі інгібіторів АПФ.

Метаболічні та аліментарні розлади: нечасто – відсутність апетиту, подагра.

З боку психіки: часто – безсоння; нечасто – тривожність, тривожний розлад, панічний розлад, сплутаність свідомості, депресія, незвичні сновидіння, порушення сну, сонливість, порушення пам'яті.

З боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; нечасто – нервозність, парестезія, периферична нейропатія, тремор, мігрень, синкопе; частота невідома – дисгевзія.

З боку органів зору: нечасто – нечіткість зору, відчуття печіння або поколювання в очах, кон'юнктивіт, зниження гостроти зору, ;

З боку органів слуху та рівноваги: нечасто – вертиго, відчуття шуму/дзвону у вухах.

З боку серця: нечасто – артеріальна гіпотензія, ортостатична артеріальна гіпотензія, стерналгія, стенокардія, атріовентрикулярна блокада II ступеня, цереброваскулярні розлади, інфаркт міокарда, посилене серцебиття, аритмії (фібриляція передсердь, синусова брадикардія, тахікардія, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків).

З боку судин: нечасто – васкуліт; частота невідома – дозозалежні ортостатичні ефекти.

З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння: часто – кашель, інфекції верхніх дихальних шляхів, закладеність носа, синусит, порушення з боку придаткових пазух носа; нечасто – відчуття дискомфорту у глотці, фарингіт, ларингіт, задишка, бронхіт, носова кровотеча, риніт, застійні явища у дихальних шляхах і легенях; дуже рідко – гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – біль у животі, нудота, діарея, диспепсія; нечасто – запор, зубний біль, сухість у роті, метеоризм, гастрит, блювання, кишкова непрохідність; частота невідома – панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: частота невідома – відхилення від норми з боку показників функції печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – алопеція, дерматит, сухість шкіри, еритема, почервоніння шкіри, підвищена чутливість до світла, свербіння, висипання, кропив’янка, надмірна пітливість.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто – м’язові спазми, біль у спині, біль у ногах, міалгія; нечасто – біль у руках, набряк суглобів, біль у колінах, м’язово-скелетний біль, біль у плечах, відчуття скутості, артралгія, артрит, біль у кульшових суглобах, фіброміалгія, м’язова слабкість; частота невідома – рабдоміоліз.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: часто – порушення функції нирок, ниркова недостатність; нечасто – ніктурія, часте сечовипускання, інфекції сечовивідних шляхів.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасто – зниження лібідо, еректильна дисфункція/імпотенція.

Загальні розлади та реакції у місці введення: часто – астенія, підвищена втомлюваність, біль у грудях; нечасто – набряк обличчя, набряк, підвищення температури тіла; частота невідома – грипоподібні симптоми, загальне нездужання.

Результати досліджень: часто – гіперкаліємія, невелике зниження гематокритного числа та рівня гемоглобіну, гіпоглікемія; нечасто – невелике підвищення рівнів сечовини та креатиніну в сироватці крові; дуже рідко – підвищення рівнів печінкових ферментів та білірубіну; частота невідома – гіпонатріємія.

Побічні реакції, пов’язані з гідрохлоротіазидом

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (в т.ч. кісти та поліпи): частота невідома – немеланомний рак шкіри (базально-клітинна карцинома і плоскоклітинна карцинома).

З боку крові та лімфатичної системи: нечасто – агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія, лейкопенія, пурпура, тромбоцитопенія, нейтропенія.

З боку імунної системи: рідко – анафілактичні реакції, анафілактичний шок.

З боку обміну речовин і харчування: нечасто – відсутність апетиту, анорексія, гіперглікемія, пригнічення кровотворення, гіперурикемія, гіпомагніємія, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, при застосуванні високих доз можливе підвищення рівня ліпідів крові.

З боку психіки: нечасто – безсоння.

З боку нервової системи: часто – цефалгія (головний біль).

З боку органів зору: нечасто – транзиторна нечіткість зору, ксантопсія; частота невідома – гостра міопія, вторинна гостра закритокутова глаукома, хоріоїдальний випіт.

З боку судин: нечасто – некротизуючий ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт).

З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння: нечасто – респіраторний дистрес, у тому числі пневмоніт та набряк легенів.

З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто – сіалоаденіт, сухість у роті, спазми, подразнення слизової оболонки шлунка, нудота, блювання, діарея, запор.

З боку гепатобіліарної системи: нечасто – жовтяниця (внутрішньопечінковий холестаз), холецистит, панкреатит, гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – підвищена чутливість до світла, кропив’янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона; частота невідома – шкірний червоний вовчак.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: нечасто – м’язові спазми, судоми.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: нечасто – глюкозурія, інтерстиціальний нефрит, ниркова дисфункція, ниркова недостатність, зниження толерантності до глюкози.

З боку репродуктивної системи: еректильна дисфункція/імпотенція.

Загальні розлади та реакції у місці введення: нечасто – підвищення температури тіла, жар, запаморочення.

Опис окремих небажаних реакцій

Немеланомний рак шкіри: на підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігається кумулятивний дозозалежний зв’язок між ГХТЗ і НМРШ (див. також розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через

Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці, в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Несумісність. Невідома.

Упаковка. № 10, № 30 (10х3), № 30 (15х2), № 90 (10х9), № 90 (15х6):

по 10 таблеток у блістері; по 1, 3 або 9 блістерів у картонній коробці;

по 15 таблеток у блістері; по 2 або 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Зентіва».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

У кабеловни 130, 102 37 Прага 10, Долні Мєхолупи, Чеська Республіка.

Заявник.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 01033, м. Київ, вул. Жилянська, 48-50А.