ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Лоріста® Н

(Lorista® H)

Склад:

діючі речовини: лозартан, гідрохлоротіазид;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг лозартану калію та 12,5 мг гідрохлоротіазиду;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол 4000, тальк, барвник хіноліновий жовтий (Е 104), титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: жовті, овальні, дещо двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою з рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Лозартан та діуретики.

Код АТХ С09D А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лозартан та гідрохлоротіазид

Доведено, що гіпотензивна дія компонентів препарату адитивна, таким чином, застосування компонентів препарату разом більшою мірою знижує артеріальний тиск, аніж їх прийом окремо. Вважається, що ефект є результатом супутньої дії обох компонентів. Крім того, внаслідок діуретичного ефекту гідрохлоротіазид збільшує активність реніну у плазмі крові та виділення альдостерону, знижує концентрацію калію і збільшує рівень ангіотензину II у плазмі крові. Прийом лозартану блокує всі фізіологічні ефекти ангіотензину II і внаслідок пригнічення ефектів альдостерону може послабити втрати калію, пов’язані із застосуванням діуретика.

Лозартан чинить помірну та минущу урикозуричну дію. Гідрохлоротіазид незначною мірою підвищує рівень сечової кислоти в крові; комбінація лозартану та гідрохлоротіазиду послаблює гіперурикемію, спричинену діуретиком.

Антигіпертензивний ефект препарату зберігається протягом 24 годин, а також зберігається при тривалому застосуванні. У клінічних дослідженнях тривалістю щонайменше один рік антигіпертензивний ефект зберігався при безперервному лікуванні. Незважаючи на суттєве зниження артеріального тиску, терапія препаратом клінічно значуще не впливала на частоту серцевих скорочень. У клінічних дослідженнях після 12 тижнів застосування препарату було зареєстровано зниження діастолічного артеріального тиску у положенні сидячи в середньому на 13,2 мм ртутного стовпчика.

Комбінація лозартану і гідрохлоротіазиду ефективна для зниження артеріального тиску у чоловіків і у жінок, пацієнтів негроїдної та європеоїдної рас, пацієнтів середнього (< 65 років) та літнього віку (≥ 65 років), а також ефективна на усіх стадіях артеріальної гіпертензії.

Лозартан

Лозартан – це синтетичний антагоніст рецептора ангіотензину II (тип AT_1) для перорального застосування. Ангіотензин II, потужний судинозвужувальний засіб, є первинним активним гормоном ренін-ангіотензинової системи і важливим визначальним фактором патофізіології артеріальної гіпертензії. Ангіотензин II зв'язується з рецепторами AT_1, які містяться у багатьох тканинах (наприклад у гладких м'язах судин, надниркових залозах, нирках і серці), і виявляє кілька важливих біологічних ефектів, у тому числі вазоконстрикцію та вивільнення альдостерону. Ангіотензин II також стимулює проліферацію клітин гладких м'язів.

Лозартан селективно блокує рецептор AT_1. В умовах *in vitro* та *in vivo* лозартан і його фармакологічно активний метаболіт – карбоксильна кислота (E 3174) – блокують усі фізіологічно значущі ефекти ангіотензину II незалежно від джерела або шляху синтезу.

Лозартан не зв'язує і не блокує рецептори інших гормонів та іонні канали, важливі для регуляції діяльності серцево-судинної системи. Крім цього, лозартан не впливає на дію ангіотензинперетворювального ферменту (кіназа II), який відповідає за розщеплення брадикініну. Тому не відзначаються небажані реакції, пов'язані з підвищеною концентрацією брадикініну. При введенні лозартану гальмується негативна дія ангіотензину II на утворення реніну, що призводить до підвищення активності реніну у плазмі крові. Підвищення активності реніну призводить до підвищення рівня ангіотензину II у плазмі крові. Незважаючи на це, антигіпертензивна активність та зниження рівня альдостерону у плазмі крові зберігаються, що вказує на ефективне блокування рецептора ангіотензину II. Після припинення терапії лозартаном активність реніну у плазмі крові та концентрація ангіотензину II протягом трьох днів повертається до норми.

Лозартан та його основний активний метаболіт більш здатні до зв'язування з рецептором AT_1, ніж із рецептором AT_2. Активний метаболіт, за розрахунками об'ємного відсотка, у 10–40 разів ефективніший, ніж лозартан.

У дослідженні, спеціально розробленому для оцінки частоти виникнення кашлю у пацієнтів, які отримували лозартан, порівняно з пацієнтами, які отримували інгібітори АПФ, частота виникнення кашлю, про яку повідомляли пацієнти, які отримували лозартан або гідрохлоротіазид, була схожою та значно нижчою, ніж у пацієнтів, які отримували інгібітор АПФ. Також загальний аналіз даних 16 подвійно сліпих клінічних досліджень за участю 4131 пацієнта показав, що частота випадків розвитку кашлю, про які ініціативно повідомляли

пацієнти, які отримували лозартан, була схожою (3,1 %) із частотою у пацієнтів, які отримували плацебо (2,6 %) або гідрохлоротіазид (4,1 %), у той час як цей показник становив 8,8 % у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією у поєднанні з протеїнурією без цукрового діабету застосування лозартану калію значно знижує протеїнурію, а також фракційну екскрецію альбуміну та IgG. Лозартан підтримує рівень клубочкової фільтрації та знижує фільтраційну фракцію. У цілому лозартан спричиняє зниження концентрації сечової кислоти у сироватці крові (зазвичай < 0,4 мг/дл), що зберігається у процесі тривалої терапії.

Лозартан не впливає на автономні рефлекси і не має тривалого впливу на рівень норадреналіну у плазмі крові.

У пацієнтів із недостатністю лівого шлуночка застосування лозартану в дозах 25 мг і 50 мг спричиняло позитивні гемодинамічні і нейрогормональні ефекти, що характеризувалися підвищенням серцевого індексу і зниженням тиску в кінцевих легеневих капілярах, зниженням системного судинного опору, середнього артеріального тиску, а також зниженням частоти серцевих скорочень та рівня альдостерону і норадреналіну, що циркулюють у крові, відповідно. Прояви артеріальної гіпотензії у цієї групи пацієнтів із серцевою недостатністю були дозозалежними.

Дослідження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

У контрольованих клінічних дослідженнях застосування лозартану 1 раз на добу пацієнтам зі слабкою та помірною есенціальною гіпертензією дозволило досягти статистично значущого зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску. Вимірювання артеріального тиску через 24 години після прийому препарату порівняно з вимірюванням через 5–6 годин після прийому показали, що зниження артеріального тиску триває впродовж 24 годин; природний добовий ритм був збережений. Зниження артеріального тиску наприкінці інтервалу дозування становило 70–80 % від ефекту, що спостерігався через 5–6 годин після прийому препарату.

Припинення прийому лозартану у пацієнтів з артеріальною гіпертензією не призводило до раптового підвищення артеріального тиску (синдром відміни). Незважаючи на значне зниження артеріального тиску, лозартан не чинив клінічно значущого впливу на частоту серцевих скорочень.

Застосування лозартану є однаково ефективним у чоловіків і жінок, у молодих пацієнтів (< 65 років) та у пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією.

Дослідження LIFE (Losartan Intervention For Endpoint - дослідження впливу лозартану на кінцеву точку зниження тяжкості артеріальної гіпертензії)

Відомо, що інтервенційне дослідження лозартану для досягнення цільового зниження артеріального тиску при артеріальній гіпертензії (дослідження LIFE) було рандомізованим, потрійно сліпим дослідженням з активним контролем за участю 9193 пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком від 55 до 80 років, які мали гіпертрофію лівого шлуночка за результатами ЕКГ. Пацієнтів випадковим чином розподіляли до груп лікування або лозартаном у дозі 50 мг 1 раз на добу, або атенололом у дозі 50 мг 1 раз на добу. Якщо не вдавалося досягти цільового показника (<140/90 мм рт. ст.), до лікування спершу додавали гідрохлоротіазид (12,5 мг) та, у разі потреби, дозу лозартану або атенололу збільшували до 100 мг на добу. У разі потреби додавали інші антигіпертензивні засоби для досягнення цільового показника артеріального

тиску, окрім інгібіторів АПФ, антагоністів ангіотензину II або бета-блокаторів.

Середня тривалість періоду подальшого спостереження становила 4,8 року.

Основним параметром ефективності був комбінований показник захворюваності серцево-судинної системи та летальності через порушення роботи серцево-судинної системи, який вимірювали за зниженням загальної частоти летальних наслідків через серцево-судинні захворювання, інсульт та інфаркт міокарда. Артеріальний тиск був значно нижчим порівняно з даними, отриманими у двох групах. У результаті лікування лозартаном ризик зменшився на 13 % (p = 0,021, 95 % довірчий інтервал 0,77–0,98) порівняно з пацієнтами, які отримували атенолол. Таким чином, основний комбінований кінцевий результат був досягнутий. Цей результат переважно належить до зниження кількості інсультів. У результаті лікування лозартаном ризик інсульту зменшився на 25 % порівняно з лікуванням атенололом (p 0,001, 95 % довірчий інтервал 0,63–0,89). Між групами лікування не відзначалося значної різниці частоти летальних наслідків через серцево-судинні захворювання та інфаркт міокарда.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Два великих рандомізованих контрольованих дослідження (ONTARGET (Поточне міжнародне дослідження застосування телмісартану, як монотерапії та комбінованої терапії з раміприлом) та VA NEPHRON-D (Дослідження нефропатії при діабеті, що проводилися департаментом США у справах ветеранів)) вивчали застосування комбінації інгібітора АПФ з блокатором рецепторів ангіотензину II.

ONTARGET – дослідження, проведене за участю пацієнтів із серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або хворих на цукровий діабет II типу, який супроводжувався ознаками ураження органів-мішеней. VA NEPHRON-D – дослідження, проведене за участю пацієнтів з цукровим діабетом II типу або діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не показали суттєвого сприятливого впливу на результати з боку нирок та/або серцево-судинної системи і летальність, у той же час спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або артеріальної гіпотензії порівняно з монотерапією. З огляду на аналогічні фармакодинамічні властивості, ці результати також можна віднести до інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II. Отже, інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Дослідження ALTITUDE (Дослідження аліскірену у пацієнтів з діабетом II типу із застосуванням кінцевих точок, пов’язаних із серцево-судинними та нирковими захворюваннями) – дослідження, призначене для перевірки переваги додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II у пацієнтів із цукровим діабетом II типу та хронічними захворюваннями нирок або серцево-судинної системи, або обома патологіями. Дослідження було припинено достроково через високий ризик побічних реакцій. Летальність через серцево-судинні захворювання та інсульт у групі аліскірену була вищою, ніж у групі плацебо, а зазначені побічні явища та серйозні побічні явища (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія та порушення функції нирок) частіше спостерігалися у групі аліскірену, ніж у групі плацебо.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид є діуретиком тіазидового ряду. Механізм антигіпертензивної дії діуретика тіазидового ряду до кінця не вивчений. Тіазиди впливають на ренальний тубулярний механізм

електролітної реабсорбції, тим самим безпосередньо підвищуючи екскрецію натрію та хлору у приблизно однакових кількостях. Діуретичний вплив гідрохлоротіазиду знижує об'єм плазми, підвищує активність реніну у плазмі, підвищує секрецію альдостерону з подальшим зростанням показників калію в сечі і втратою бікарбонату та зниженням рівня калію в сироватці. Можливо, через блокаду ренін-альдостеронової системи супутнє призначення антагоністів рецепторів ангіотензину II сприяє оборотній втраті калію, пов'язаній з діуретиком тіазидового ряду.

Після перорального прийому підсилення діурезу розпочинається протягом двох годин, досягає піка через 4 години і триває протягом 6–12 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається не більше 24 годин.

Немеланомний рак шкіри

З огляду на наявні дані епідеміологічних досліджень спостерігається кумулятивний дозозалежний зв'язок між застосуванням ГХТЗ і розвитком НМРШ. В популяції учасників одного дослідження було 71 533 випадки БКК та 8 629 випадків ПКК, а в контрольній групі – 1 430 833 і 172 462 випадки відповідно. Застосування ГХТЗ у високих дозах (> 50 000 мг кумулятивно) асоціювалося зі скоригованим ВШ 1,29 (95 % ДІ: 1,23–1,35) при БКК та 3,98 (95 % ДІ: 3,68–4,31) при ПКК. Чітка залежність між кумулятивною дозою і відповіддю спостерігалася як при БКК, так і при ПКК. Інше дослідження продемонструвало наявність можливого взаємозв'язку між раком губи (плоскоклітинна карцинома (ПКК)) та застосовуванням ГХТЗ: 633 випадки раку губи відповідали 63 067 випадкам у контрольній групі (використовувалася стратегія вибірки з урахуванням ризику). Залежність між кумулятивною дозою і відповіддю 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) при застосуванні високих доз (~25000 мг) та ВШ 7,7 (5,7–10,5) у разі найвищої кумулятивної дози (~100000 мг) (див. також розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Лозартан

Після перорального застосування лозартан добре всмоктується і зазнає первинного метаболізму з утворенням одного активного карбоксильного метаболіту та інших фармакологічно неактивних метаболітів. Системна біодоступність лозартану становить приблизно 33 %. Максимальна концентрація лозартану та його активного метаболіту досягається приблизно через годину і через 3–4 години після прийому відповідно. Прийом їжі не спричиняє клінічно значущих відхилень фармакокінетичного профілю.

Розподіл

Лозартан

Більше 99 % лозартану та його активного метаболіту зв'язується з білками плазми крові, переважно з альбумінами. Об'єм розподілу лозартану становить 34 л. У дослідженні на тваринах лозартан невеликою мірою або зовсім не проникав через гематоенцефалічний бар'єр.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид проникає крізь плацентарний бар'єр, не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр; проникає у грудне молоко.

Біотрансформація

Лозартан

Приблизно 14 % перорально або внутрішньовенно введеної дози лозартану метаболізується у його активний метаболіт. Після перорального або внутрішньовенного введення радіоактивно міченого (^{14}C) лозартану калію радіоактивність плазми крові спричинена в основному лозартаном та його активним метаболітом. В 1 % досліджених осіб лозартан тільки незначною мірою перетворюється на активний метаболіт.

Крім активного метаболіту, формуються неактивні метаболіти, у тому числі два основних метаболіти, сформовані шляхом гідроксилювання бутилового ланцюга, і другорядний метаболіт N-2 тетразол глюкуронід.

Виведення

Лозартан

Кліренс лозартану та його активного метаболіту з плазми крові відповідно становить приблизно 600 мл/хв та 50 мл/хв. Кліренс лозартану та його активного метаболіту з нирок приблизно становить відповідно 74 мл/хв і 26 мл/хв. При пероральному введенні із сечею виводиться 4 % застосованої дози лозартану у незміненому вигляді та 6 % – у вигляді активного метаболіту.

Фармакокінетичні властивості лозартану та його активного метаболіту лінійно змінюються при застосуванні пероральних доз лозартану калію до 200 мг.

Після перорального прийому концентрації лозартану та його активного метаболіту у плазмі крові зменшуються поліекспоненційно; період напіввиведення становить приблизно 2 години та 6–9 годин відповідно. При одноразовому застосуванні 100 мг на добу ані лозартан, ані його активний метаболіт істотно не накопичуються у плазмі крові.

І біліарна, і ниркова екскреція відіграють роль в елімінації лозартану та його активних метаболітів. Після прийому пероральної дози радіоактивно міченого (^{14}C) лозартану приблизно 35 % радіоактивності виявляють у сечі, а 58 % – у фекаліях.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид не метаболізується, але швидко виводиться нирками. За даними спостережень тривалістю щонайменше 24 години, період напіввиведення з плазми крові гідрохлоротіазиду становив 5,6–14,8 години. Принаймні 61 % пероральної дози виводиться у незміненому вигляді протягом 24 години.

Характеристики у пацієнтів

Лозартан та гідрохлоротіазид

Концентрації лозартану та його активного метаболіту у плазмі крові та всмоктування гідрохлоротіазиду у пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією значно не відрізняються від таких у молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Лозартан

Після перорального застосування пацієнтам з алкогольним цирозом печінки легкого та помірного ступеня тяжкості концентрації лозартану та його активних метаболітів у плазмі крові були відповідно у 5 та у 1,7 разів вищими, ніж у молодих добровольців.

У фармакокінетичних дослідженнях було показано, що у здорових добровольців чоловічої статі японського і неяпонського походження площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) лозартану не відрізнялася. Проте AUC метаболіту карбонової кислоти (Е-3174) відрізняється у двох групах, при цьому його експозиція у добровольців японського походження перевищувала таку, як у добровольців неяпонського походження, в 1,5 раза. Клінічне значення цих результатів невідоме.

Ні лозартан, ні його активний метаболіт не можуть бути виведені за допомогою гемодіалізу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії, коли монотерапія лозартаном або монотерапія гідрохлоротіазидом є недостатньою.

Протипоказання.

– Підвищена чутливість до лозартану, похідних сульфонаміду (таких як гідрохлоротіазид) або до будь-яких допоміжних речовин.

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

– Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

– Анурія.

– Виражена печінкова недостатність, холестаз, обструктивні захворювання жовчовивідних шляхів.

– Терапевтично резистентна гіпокаліємія або гіперкальціємія.

– Стійка гіпонатріємія.

– Симптоматична гіперурикемія/подагра.

– Одночасне застосування з аліскіреном у разі цукрового діабету або порушення функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лозартан

Були повідомлення про те, що рифампіцин та флуконазол знижують рівень активного метаболіту. Клінічні наслідки цих взаємодій не оцінювалися.

Як і у разі застосування інших препаратів, що блокують рецептори ангіотензину II або їх ефекти, супутній прийом калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, триамтерену, амілориду), калієвих добавок, сольових замінників, що містять калій, чи інших лікарських засобів, які можуть підвищити рівень калію в сироватці крові (наприклад ліки, що містять триметоприм), може призвести до збільшення рівня калію в сироватці. Супутнє застосування не рекомендується.

Як і при застосуванні інших лікарських засобів, які впливають на виведення натрію, можливе зменшення виведення літію. Тому слід ретельно контролювати рівень літію в сироватці, якщо солі літію застосовують разом з антагоністами рецепторів ангіотензину II.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (ацетилсаліцилова кислота в режимі протизапального дозування, селективні інгібітори ЦОГ-2) та неселективні нестероїдні протизапальні лікарські засоби можуть зменшити антигіпертензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II. Супутній прийом антагоністів рецепторів ангіотензину II або діуретиків та нестероїдних протизапальних лікарських засобів може призвести до погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, та до збільшення рівня калію в сироватці, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок. Таку комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Необхідно забезпечити адекватну гідратацію і ретельний контроль функції нирок на початку супутньої терапії та періодично після неї.

У деяких пацієнтів з порушенням функції нирок супутній прийом антагоністів рецепторів ангіотензину II та препаратів, які пригнічують циклооксигеназу 2, може призвести до подальшого погіршення функції нирок. Ці ефекти, як правило, є оборотними.

Артеріальна гіпотензія як основний або побічний ефект характерна для трициклічних антидепресантів, нейролептиків, баклофену, аміфостину. Супутнє застосування цих препаратів може підвищити ризик артеріальної гіпотензії.

Дослідження показали, що внаслідок подвійної блокади РААС при супутньому застосуванні інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищується ризик побічних реакцій, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, порівняно із застосуванням одного агента ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування».

Грейпфрутовий сік містить компоненти, які інгібують ферменти CYP450 та можуть знижувати концентрацію активного метаболіту лозартану, що може зменшити терапевтичний ефект. Під час прийому лікарського засобу слід уникати вживання грейпфрутового соку.

Гідрохлоротіазид

При одночасному застосуванні зазначені нижче препарати можуть взаємодіяти з діуретиками тіазидового ряду.

Алкоголь, барбітурати, наркотичні засоби або антидепресанти

Може посилитися ортостатична гіпотензія.

Антидіабетичні засоби (пероральні препарати та інсулін)

Застосування тіазидів може впливати на переносимість глюкози. Може виникнути необхідність у зміні дози антидіабетичних засобів. Метформін слід застосовувати з обережністю, оскільки існує ризик виникнення лактацидозу, спричиненого можливою функціональною недостатністю нирок, пов’язаною із застосуванням гідрохлоротіазиду.

Інші гіпотензивні засоби

Адитивний ефект.

Смоли холестираміну та колестиполу

Абсорбція гідрохлоротіазиду порушується при наявності смол аніонного обміну. Одноразові дози холестираміну або колестиполу зв’язують гідрохлоротіазид і знижують його абсорбцію із шлунково-кишкового тракту відповідно до 85 % та 43 %.

Кортикостероїди, АКТГ

Збільшується втрата електролітів, особливо підвищується ризик гіпокаліємії.

Пресорні аміни (наприклад адреналін)

Можливе зниження реакції на пресорні аміни. Ступінь цього зниження незначна, тому не виключається застосування цих засобів.

Недеполяризуючі скелетно-м’язові релаксанти (наприклад тубокурарин)

Можливе посилення відповіді на м’язові релаксанти.

Препарати літію

Діуретики зменшують кліренс літію в нирках і підвищують ризик літієвої інтоксикації; супутнє застосування не рекомендується.

Препарати, які застосовуються для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон і алопуринол)

Може стати необхідною зміна дози препаратів, що виводять сечову кислоту, тому що гідрохлоротіазид може збільшувати концентрацію сечової кислоти у плазмі крові. Може виникнути потреба у збільшенні дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне застосування тіазидів може збільшувати ймовірність реакцій гіперчутливості на алопуринол.

Антихолінергічні препарати (наприклад атропін, біпериден)

Підвищення біодоступності діуретиків тіазидового ряду пов’язане зі зниженням рухової активності ШКТ і швидкості випорожнення шлунка.

Цитотоксичні засоби (наприклад циклофосфамід, метотрексат)

Тіазиди можуть знижувати ниркові виділення цитотоксичних засобів і можуть посилювати мієлосупресивну дію.

Саліцилати

При застосуванні великих доз саліцилатів гідрохлоротіазид може посилювати токсичну дію саліцилатів на центральну нервову систему.

Метилдопа

В окремих випадках при спільному застосуванні гідрохлоротіазиду і метилдопи відзначали гемолітичну анемію.

Циклоспорин

При одночасному застосуванні з циклоспоринами підвищується ризик виникнення гіперурикемії і ускладнень на зразок подагри.

Серцеві глікозиди

Спричинена тіазидами гіпокаліємія або гіпомагніємія сприяє розвитку аритмій, спричинених серцевими глікозидами.

Лікарські засоби, на які впливає порушення рівня калію в сироватці крові

Необхідно періодично контролювати концентрацію калію у сироватці крові та проводити контроль ЕКГ при застосуванні комбінованого препарату лозартан/гідрохлоротіазид з лікарськими засобами, дія яких залежить від рівня калію у плазмі крові (таких як серцеві глікозиди та антиаритмічні засоби), а також з препаратами, які спричиняють шлуночкову тахікардію (torsades de pointes), включаючи деякі антиаритмічні засоби, оскільки гіпокаліємія сприяє формуванню шлуночкової тахікардії:

– антиаритмічні препарати Ia класу (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);

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

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

– інші препарати (наприклад бепридил, цисаприд, дифеманіл, внутрішньовенно введений еритроміцин, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, внутрішньовенно введений вінкамін).

Солі кальцію

Діуретики тіазидового ряду можуть збільшувати вміст кальцію в сироватці крові внаслідок зниженої екскреції. Якщо необхідно застосовувати препарати, що збільшують вміст кальцію, слід регулярно контролювати рівень кальцію в сироватці крові і відповідно до отриманого результату визначати дозу цих препаратів.

Вплив на лабораторні показники

Через вплив на метаболізм кальцію тіазиди можуть змінювати на результати функціональних тестів паращитовидної залози.

Карбамазепін

Ризик симптоматичної гіпонатріємії. Необхідний клінічний нагляд за хворим та лабораторний

контроль крові.

Контрастні речовини, що містять йод

У разі спричиненого діуретиками зневоднення існує підвищений ризик гострої ниркової недостатності, особливо при введенні високих доз препаратів, що містять йод. Перед їх введенням у пацієнтів слід відновити водний баланс.

Амфотерицин В (парентеральний), кортикостероїди, адренокортикотропний гормон, проносні засоби та гліциризин (міститься в солодці).

Гідрохлоротіазид може посилити електролітний дисбаланс, особливо гіпокаліємію.

Особливості застосування.

Лозартан

Ангіоневротичний набряк

Слід встановити ретельний нагляд за пацієнтами, у яких в анамнезі був ангіоневротичний набряк (набряк обличчя, губ, горла та/або язика).

Артеріальна гіпотензія та дефіцит об'єму рідини, що циркулює

У пацієнтів із дефіцитом об'єму рідини, що циркулює, та/або натрію в організмі внаслідок інтенсивного застосування діуретиків, обмеження вживання солі, діареї або блювання може виникати симптоматична артеріальна гіпотензія, особливо після прийому першої дози та після підвищення дози. Подібні стани вимагають проведення їх корекції до застосування препарату або зменшення початкової дози.

Порушення водно-електролітного балансу

У пацієнтів із нирковою недостатністю, як хворих на цукровий діабет, так і без нього, часто виникають порушення електролітного балансу, які вимагають корекції. Під час клінічних випробувань, проведених серед пацієнтів з діабетом II типу та нефропатією, частота виникнення гіперкаліємії була вищою у групі, яка отримувала лозартан, порівняно з групою плацебо. Тому необхідно регулярно контролювати концентрацію калію у плазмі крові та показники кліренсу креатиніну. Особливо ретельного спостереження вимагають пацієнти з серцевою недостатністю та кліренсом креатиніну від 30 до 50 мл/хв. Одночасно з лозартаном не рекомендується застосовувати калійзберігаючі діуретики, добавки, що містять калій, замінники солі з калієм або інші лікарські засоби, які можуть підвищити рівень калію в сироватці крові (наприклад ліки, що містять триметоприм).

Порушення функції печінки

Ґрунтуючись на фармакокінетичних даних, які свідчать про суттєве збільшення концентрації лозартану у плазмі крові у пацієнтів із цирозом печінки, пацієнтам, в анамнезі у яких є легкі або помірні порушення функції печінки, необхідно зменшити дозу препарату. Досвіду терапевтичного застосування лозартану пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю немає, тому лікарський засіб протипоказано таким пацієнтам.

Порушення функції нирок

Внаслідок пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи повідомлялося про зміни функції нирок, включаючи ниркову недостатність (зокрема у пацієнтів, у яких функція нирок залежить від ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, наприклад при тяжкій серцевій недостатності або вже існуючих порушеннях функції нирок).

Як і при застосуванні інших препаратів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, також повідомлялося про підвищення сечовини в крові та креатиніну в сироватці у пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки; ці зміни функції нирок можуть бути оборотними після припинення терапії. Лозартан слід застосовувати з обережністю пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки. *Трансплантація нирки*

Досвіду застосування препарату пацієнтам, які нещодавно перенесли трансплантацію нирок, немає.

Первинний гіперальдостеронізм

Пацієнти з первинним альдостеронізмом, як правило, не реагують на лікування антигіпертензивними препаратами, механізм дії яких полягає у пригніченні ренін-ангіотензинової системи. Тому їм не рекомендується застосовувати таблетки лозартану.

Ішемічна хвороба серця та цереброваскулярне захворювання

Як і при застосуванні будь-яких інших антигіпертензивних препаратів, швидке зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цереброваскулярним захворюванням може спричинити інфаркт міокарда або інсульт.

Серцева недостатність

У пацієнтів із серцевою недостатністю, з порушенням функції нирок чи без, при застосуванні лозартану, які і при застосуванні будь-яких інших лікарських засобів, що діють на ренін-ангіотензинову систему, існує ризик виникнення тяжкої артеріальної гіпотензії та (дуже часто – гострої) ниркової недостатності.

Стеноз аортального та мітрального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і при застосуванні інших вазодилататорів, слід виявляти особливу обережність щодо пацієнтів зі стенозом аортального або мітрального клапана або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Кишковий ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про кишковий ангіоневротичний набряк у пацієнтів, які отримували антагоністи рецепторів ангіотензину II, включаючи лозартан (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігалися такі симптоми як біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми зникали після припинення прийому антагоністів рецепторів ангіотензину II. Якщо у пацієнта діагностовано кишковий ангіоневротичний набряк, застосування лікарського засобу слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Етнічні особливості

Подібно до інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, лозартан та інші антагоністи ангіотензину є менш ефективними для зниження артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси, порівняно з представниками інших рас, найімовірніше, внаслідок більш високої частоти низького рівня реніну у популяції пацієнтів негроїдної раси з артеріальною гіпертензією.

Вагітність

Прийом антагоністів рецепторів ангіотензину II не слід розпочинати у період вагітності. Якщо продовження терапії антагоністами рецепторів ангіотензину II не вважається конче потрібним, пацієнток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має затверджений профіль безпеки застосування під час вагітності. Якщо виявлена вагітність, лікування лозартаном слід негайно припинити та, якщо це можливо, розпочати альтернативну терапію.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

При супутньому застосуванні аліскірену та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ підвищується ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність. У зв’язку з подвійною блокадою ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) супутнє застосування аліскірену та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі нагальної потреби проведення подвійної блокади РААС слід ретельно перевіряти функцію нирок, рівень електролітів у крові та артеріальний тиск. Не слід одночасно застосувати антагоністи рецепторів ангіотензину II та інгібітори АПФ пацієнтам з цукровим діабетом.

Гідрохлоротіазид

Артеріальна гіпотензія та порушення водно-електролітного балансу

Як і при застосуванні інших антигіпертензивних засобів, у деяких пацієнтів при прийомі препарату може виникнути симптоматична гіпотензія. За пацієнтами слід спостерігати щодо клінічних проявів рідинного або електролітного дисбалансу (наприклад зменшення об’єму рідини, гіпонатріємії, гіпохлоремічного алкалозу, гіпомагніємії або гіпокаліємії), які можуть виникнути внаслідок супутньої діареї чи блювання. У таких пацієнтів через певні інтервали часу слід періодично визначати рівень електролітів у сироватці крові. При спекотній погоді у пацієнтів, схильних до набряків, може виникнути гіпонатріємія розчинення.

Метаболічні та ендокринні ефекти

Тіазиди здатні змінювати толерантність до глюкози. Може бути потрібне коригування доз антидіабетичних препаратів, включаючи інсулін. Під час терапії тіазидами може проявитися прихований цукровий діабет.

Тіазиди можуть зменшувати екскрецію кальцію з сечею, а також спричиняти незначне і скороминуще зростання рівня кальцію у сироватці крові. Виражена гіперкальціємія може бути ознакою прихованого гіперпаратиреозу. Прийом тіазидів має бути припинений перед проведенням дослідження функцій паращитовидних залоз.

Підвищення рівнів холестерину і тригліцеридів також може бути пов’язане з терапією діуретиками тіазидового ряду.

Терапія тіазидами може призвести до гіперурикемії і/або подагри у деяких пацієнтів. Оскільки лозартан зменшує вміст у сечі сечової кислоти, лозартан у комбінації з гідрохлоротіазидом зменшує гіперурикемію, спричинену діуретиком.

Порушення функції печінки

Тіазиди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції печінки або прогресуючою хворобою печінки, оскільки він може спричинити появу внутрішньопечінкового холестазу, а незначні зміни водно-електролітного балансу можуть спричинити печінкову кому. Препарат протипоказаний пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю.

Немеланомний рак шкіри

У двох епідеміологічних дослідженнях, проведених на основі 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 гідрохлоротіазиду (ГХТЗ). Можливим механізмом розвитку НМРШ є фотосенсибілізуюча дія ГХТЗ.

Пацієнтів, які приймають ГХТЗ, слід поінформувати про ризик розвитку НМРШ, порадити регулярно перевіряти стан шкірних покривів на наявність новоутворень і негайно повідомляти про появу будь-яких підозрілих утворень на шкірі. З метою зменшення ризику розвитку раку шкіри пацієнтів слід ознайомити з можливими запобіжними заходами, такими 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 з НМРШ в анамнезі (див. також розділ «Побічні реакції»).

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія та вторинна глаукома із закритим кутом

Сульфонамідні лікарські засоби або похідні сульфонаміду можуть спричинити ідіосинкратичну реакцію, що призводить до хороїдального випоту з дефектом поля зору, транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в очах і зазвичай виникають протягом кількох годин або тижнів після початку застосування препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до необоротної втрати зору. Первинне лікування включає якнайшвидше припинення прийому лікарського засобу. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, може бути необхідним швидке медичне або хірургічне лікування. До факторів ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми належить наявність в анамнезі алергії на сульфонамід або пеніцилін.

Гостра респіраторна токсичність

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), після прийому гідрохлоротіазиду. Набряк легенів зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення легеневої функції та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, застосування лікарського засобу Лоріста® Н слід припинити та призначити відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, у яких раніше був випадок ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

Інші стани

У пацієнтів, які отримують тіазиди, алергічні реакції можуть виникати незалежно від наявності в анамнезі алергічних станів або бронхіальної астми. Повідомлялося про рецидиви або погіршення перебігу системного червоного вовчака у пацієнтів, які отримували тіазиди.

Особлива інформація про деякі з допоміжних речовин

Препарат містить лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

Епідеміологічні висновки щодо ризику тератогенності внаслідок впливу інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не є однозначними, однак не можна виключати невелике підвищення ризику. Дотепер немає жодних контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику у зв'язку з прийомом інгібіторів ангіотензину II, подібний ризик можливий для цього класу препаратів. Якщо продовження терапії інгібітором ангіотензину II не вважається конче потрібним, пацієнток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має затверджений профіль безпеки застосування під час вагітності. Якщо виявлена вагітність, лікування інгібітором ангіотензину II слід негайно припинити та, якщо це можливо, розпочати альтернативну терапію.

Відомо, що застосування інгібіторів ангіотензину II під час II й III триместру вагітності може спричиняти фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідрамніон з гіпоплазією легень, ретардацію окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркову недостатність, артеріальну гіпотензію, гіперкаліємію).

Якщо застосування інгібіторів ангіотензину II відбулося в II триместрі вагітності, рекомендується провести ультразвукове дослідження функції нирок та черепа.

Немовлят, матері яких приймали інгібітори ангіотензину II, слід ретельно контролювати щодо виникнення артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії (див. розділ «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Гідрохлоротіазид

Існує обмежений досвід застосування гідрохлоротіазиду під час вагітності, особливо під час I триместру. Дослідження на тваринах обмежені.

Гідрохлоротіазид проникає через плацентарний бар'єр. З огляду на фармакологічний механізм дії гідрохлоротіазиду, його застосування під час II та III триместру може зашкодити кровопостачанню між плацентою та плодом і спричинити у плода та немовляти жовтяницю, розлад електролітного балансу та тромбоцитопенію.

Гідрохлоротіазид не слід застосовувати для лікування гестаційного набряку, а також гестаційної артеріальної гіпертензії або прееклампсії через ризик зниження об’єму плазми крові та виникнення матково-плацентарної гіпоперфузії без сприятливого впливу на перебіг захворювання.

Гідрохлоротіазид не слід застосовувати для лікування артеріальної гіпертензії у вагітних жінок, за винятком випадків, коли не можна застосовувати альтернативне лікування.

Годування груддю

Антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРАІІ)

Не рекомендується застосовувати препарат через відсутність достатніх даних щодо застосування у період годування груддю. Пацієнта слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має затверджений профіль безпеки застосування у період годування груддю, особливо новонароджених або недоношених дітей.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид проникає у грудне молоко у невеликих кількостях. Тіазиди у високих дозах, спричиняючи інтенсивний діурез, можуть пригнічувати лактацію. Препарат Лоріста® Н не рекомендується застосовувати у період годування груддю. При застосуванні препарату Лоріста® Н у період годування груддю дози повинні бути якомога нижчими.

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

Не проводилося ніяких досліджень щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами.

Однак під час керування автотранспортом або роботі з іншими механізмами при застосуванні антигіпертензивних препаратів можливе запаморочення або втома, особливо на початку лікування або при підвищенні дози.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Лоріста® Н можна застосовувати з іншими антигіпертензивними засобами.

Таблетки препарату слід ковтати, запиваючи склянкою води.

Застосування препарату не залежить від прийому їжі.

Комбінацію лозартану та гідрохлоротіазиду не слід застосовувати як початкову терапію. По можливості доцільно титрувати дози компонентів препарату (лозартану та гідрохлоротіазиду).

При недостатній ефективності монотерапії компонентами препарату можна застосовувати безпосередньо комбінований препарат.

Артеріальна гіпертензія

Звичайною початковою та підтримуючою дозою для більшості пацієнтів є 1 таблетка препарату Лоріста® Н (50 мг/12,5 мг) 1 раз на добу. Хворим, у яких застосування 1 таблетки препарату Лоріста® Н не дає достатнього ефекту, дозу можна підвищити до 2 таблеток 1 раз на добу (вранці).

Максимальний гіпотензивний ефект досягається у межах 3–4 тижнів лікування. Максимальна рекомендована доза становить 2 таблетки препарату Лоріста® Н 1 раз на добу.

Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю та пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі

Пацієнтам з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв) корекція початкової дози не потрібна.

Лозартан та гідрохлоротіазид у таблетках не рекомендується застосовувати пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі. Лозартан/гідрохлоротіазид у таблетках протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Застосування пацієнтам зі зменшенням внутрішньосудинного об'єму циркулюючої рідини

Корекцію дефіциту об'єму рідини та/або натрію слід проводити перед початком застосування лозартану/гідрохлоротіазиду у таблетках.

Застосування пацієнтам з порушеннями функції печінки

Лозартан/гідрохлоротіазид протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки.

Застосування пацієнтам літнього віку

Пацієнтам літнього віку коригування дози, як правило, не потрібне.

Діти.

Досвід застосування препарату для лікування дітей відсутній, тому лозартан/гідрохлоротіазид не слід застосовувати даній категорії пацієнтів.

Передозування.

Специфічних даних щодо лікування передозування препаратом немає. Терапія передозування симптоматична і підтримуюча. Потрібно перервати курс терапії препаратом і ретельно контролювати стан пацієнта. Якщо препарат прийнято нещодавно, потрібно викликати блювання і застосувати заходи, спрямовані на усунення дегідратації, електролітних порушень, печінкової коми та артеріальної гіпотензії.

Лозартан

Дані про передозування препарату у людини обмежені. Найбільш імовірними проявами передозування є артеріальна гіпотензія, тахікардія; брадикардія може бути наслідком

парасимпатичної (вагусної) стимуляції. У разі 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. При одночасному прийомі серцевих глікозидів гіпокаліємія може спричинити посилення аритмій.

Гідрохлоротіазид видаляється шляхом гемодіалізу, проте ступінь видалення не був встановлений.

Побічні реакції.

Побічні реакції, які можуть виникнути під час лікування, класифіковані у групи за частотою появи: дуже часто: ³1/10; часто: ³1/100 - <1/10; нечасто: ³1/1000 - <1/100; рідко: ³1/10000 - <1/1000; дуже рідко: <1/10000; невідомо (не можна підрахувати за наявними даними).

У дослідженнях лозартану калію та гідрохлоротіазиду не спостерігалося жодних побічних реакцій, незвичних для цієї комбінації речовин. Побічні реакції обмежувалися тими, що раніше спостерігалися для лозартану калію та/або гідрохлоротіазиду.

Під час досліджень за умови артеріальної гіпертензії запаморочення було єдиним побічним ефектом, що був пов’язаний із діючою речовиною і зустрічався у понад 1 % хворих (достовірно більше, ніж у групі плацебо).

Крім цих реакцій, існують такі побічні реакції:

З боку печінки та жовчовивідних шляхів

Рідко: гепатит.

Лабораторні показники

Рідко: гіперкаліємія, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ).

Додаткові побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні одного з окремих компонентів препарату і можуть бути потенційними побічними ефектами препарату при застосуванні комбінації лозартану калію/гідрохлоротіазиду, такі:

Лозартан

З боку крові та лімфатичної системи

Нечасто: анемія, пурпура Шенляйна–Геноха, екхімоз, гемоліз.

Невідомо: тромбоцитопенія.

З боку імунної системи

Рідко: реакції гіперчутливості (анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, включаючи набряк гортані та голосової щілини, що призводить до обструкції дихальних шляхів та/або набряк обличчя, губ, глотки та/або язика; ангіоневротичний набряк в анамнезі при застосуванні лікарських засобів, у тому числі інгібіторів АПФ; кропив’янка).

З боку обміну речовин та харчування

Нечасто: анорексія, подагра.

Порушення психіки

Часто: безсоння.

Нечасто: тривога, тривожний стан, сплутаність свідомості, депресія, нічні жахи, порушення сну, сонливість, порушення пам'яті.

З боку нервової системи

Часто: головний біль, запаморочення

Нечасто: нервозність, парестезії, периферична нейропатія, тремор, мігрень, непритомність.

Невідомо: спотворення смаку.

З боку органів зору

Нечасто: помутніння зору, відчуття печіння/свербіж в очах, кон'юнктивіт, порушення зору.

З боку органів слуху і вестибулярного апарату

Нечасто: вертиго, дзвін у вухах.

З боку серця

Нечасто: артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, стерналгія, стенокардія, атріовентрикулярна блокада II ступеня, цереброваскулярні порушення, інфаркт міокарда, відчуття серцебиття, аритмії (фібриляція передсердь, синусова брадикардія, тахікардія, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків.

З боку судин

Нечасто: васкуліт.

Невідомо: дозозалежні ортостатичні ефекти;

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Часто: кашель, інфекції верхніх дихальних шляхів, закладеність носа, синусит, зміни у носових пазухах.

Нечасто: фарингальний дискомфорт, фарингіт, ларингіт, задишка, бронхіт, носова кровотеча, риніт, закладеність дихальних шляхів.

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: біль у животі, нудота, діарея, диспепсія.

Нечасто: запор, зубний біль, сухість у роті, метеоризм, гастрит, блювання, кишкова непрохідність.

Рідко: кишковий ангіоневротичний набряк.

Невідомо: панкреатит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів

Невідомо: зміна показників функції печінки.

З боку шкіри і підшкірних тканин

Нечасто: алопеція, дерматит, сухість шкіри, еритема, почервоніння, світлочутливість, свербіж, висипання, кропив’янка, підвищене потовиділення.

З боку кістково-м’язової та сполучної тканини

Часто: м’язові судоми, біль у спині, біль у ногах, міалгія.

Нечасто: біль у руках, набряк суглобів, біль у колінах, кісткові і м’язові болі, біль у плечах, відчуття скутості у суглобах, артралгія, артрит, коксалгія, фіброміалгія, м’язова слабкість.

Невідомо: рабдоміоліз.

З боку нирок та сечовивідних шляхів

Часто: порушення функції нирок, ниркова недостатність.

Нечасто: ніктурія, часте сечовиділення, інфекції сечовивідних шляхів.

З боку статевих органів та молочних залоз

Нечасто: зниження лібідо, порушення ерекції/імпотенція.

Загальні порушення

Часто: астенія, підвищена втомлюваність, біль у грудній клітці.

Нечасто: набряк обличчя, підвищення температури.

Невідомо: грипоподібні симптоми, нездужання.

Лабораторні показники

Часто: гіперкаліємія, незначне зниження рівня гематокриту та гемоглобіну.

Нечасто: незначне зниження рівнів сечовини та креатиніну в сироватці крові.

Дуже рідко: підвищення ферментів печінки та білірубіну.

Гідрохлоротіазид

Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)

Невідомо: немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома і плоскоклітинна карцинома)[1].

З боку крові та лімфатичної системи

Нечасто: агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія, лейкопенія, пурпура, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи

Рідко: анафілактична реакція.

З боку обміну речовин та харчування

Нечасто: анорексія, гіперглікемія, гіперурикемія, гіпокаліємія, гіпонатріємія.

Порушення психіки

Нечасто: безсоння, зміни настрою.

З боку нервової системи

Часто: головний біль.

З боку органів зору

Нечасто: тимчасове помутніння зору, ксантопсія.

Невідомо: хоріоїдальний випіт, гостра міопія, гостра закритокутова глаукома.

З боку судин

Нечасто: некротизуючий ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт).

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння

Нечасто: респіраторний дистрес, включаючи пневмоніт та набряк легенів.

Дуже рідко: гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС).

З боку шлунково-кишкового тракту

Нечасто: запалення слинних залоз, спазми, подразнення шлунка, нудота, блювання, діарея, запор.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів

Нечасто: жовтяниця (внутрішньопечінковий холестаз), панкреатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Нечасто: світлочутливість, кропив’янка, токсичний епідермальний некроліз.

Рідко: синдром Стівенса–Джонсона; шкірні реакції, що нагадують шкірну форму системного червоного вовчака; реактивація шкірної форми червоного вовчака.

З боку кістково-м’язової та сполучної тканини

Нечасто: м’язові судоми.

З боку нирок та сечовивідних шляхів

Нечасто: глюкозурія, інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок, ниркова недостатність.

Загальні порушення

Нечасто: підвищення температури тіла, запаморочення.

[1] Немеланомний рак шкіри: на основі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігається кумулятивна дозозалежність між застосуванням гідрохлоротіазиду та розвитком НМРШ (див. «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 6, або по 9 блістерів у картонній коробці.

По 14 таблеток у блістері; по 1 або по 2, або по 4, або по 6, або по 7 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.