

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Лозартан ПЛЮС-Тева

(Losartan PLUS-Teva)

Склад:

діючі речовини: лозартан калію, гідрохлоротіазид;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить лозартану калію 50 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг *або* 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить лозартану калію 100 мг, гідрохлоротіазиду 25 мг;

допоміжні речовини:

ядро: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат;

оболонка: спирт полівініловий частково гідролізований, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 50/12,5 мг: жовті, двоопуклі, овальні таблетки, з тисненням «5» і «0» з одного боку та лінією поділу з обох боків. Лінія поділу призначена виключно для спрощення розламування з метою полегшення проковтування і не використовується для поділу на рівні дози;

таблетки 100/25 мг: жовті, двоопуклі, овальні таблетки, з тисненням «1» і «00» з одного боку та лінією поділу з обох боків. Лінія поділу призначена виключно для спрощення розламування з метою полегшення проковтування і не використовується для поділу на рівні дози.

Фармакотерапевтична група.

Антагоністи рецепторів ангіотензину II та діуретики. Код АТХ C09D A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лозартан калію / гідрохлоротіазид

Відомо, що компоненти лікарського засобу лозартан калію / гідрохлоротіазид виявляють адитивний ефект щодо зниження артеріального тиску, забезпечуючи разом вищу гіпотензивну дію, ніж кожен компонент окремо. Вважається, що такий ефект є наслідком взаємодоповнюючої дії обох компонентів лікарського засобу. Окрім цього, завдяки діуретичній дії, гідрохлоротіазид підвищує активність реніну, збільшує секрецію альдостерону, знижує вміст калію та підвищує рівень ангіотензину II в сироватці крові. Лозартан блокує всі фізіологічно значущі ефекти ангіотензину II та через пригнічення альдостерону сприяє зменшенню втрат іонів калію, спричинених діуретиком.

Встановлено, що лозартан чинить слабку тимчасову урикозуричну дію. Відомо, що гідрохлоротіазид спричиняє помірне збільшення рівня сечової кислоти у плазмі крові; комбінація лозартану і гідрохлоротіазиду сприяє зменшенню гіперурикемії, пов'язаної з прийомом діуретика.

Антигіпертензивний ефект лозартану калію / гідрохлоротіазиду триває протягом 24 годин та зберігається при безперервному лікуванні. Препарат клінічно значуще не впливає на частоту серцевих скорочень. Відомо, що після 12 тижнів застосування комбінації лозартану калію та гідрохлоротіазиду (50 мг / 12,5 мг) мінімальний показник діастолічного артеріального тиску в положенні пацієнта сидячи зменшувався в середньому на 13,2 мм рт. ст.

Лозартан калію / гідрохлоротіазид є ефективним засобом для зниження артеріального тиску у чоловіків та жінок, осіб негроїдної раси і представників інших рас, молодших пацієнтів та осіб літнього віку (>65 років) при будь-якому ступені тяжкості гіпертонічної хвороби.

Лозартан

Лозартан – синтетичний антагоніст рецепторів ангіотензину II (тип AT₁) для перорального застосування. Ангіотензин II є потужним вазоконстриктором, головним активним гормоном ренін-ангіотензинової системи та важливим фактором у патофізіології артеріальної гіпертензії. Ангіотензин II зв'язується з рецепторами AT₁, що знаходяться у багатьох тканинах (наприклад, в гладких м'язах судин, надниркових залозах, нирках і серці) і визначає ряд важливих біологічних ефектів, включаючи вазоконстрикцію та вивільнення альдостерону. Ангіотензин II також стимулює проліферацію клітин гладкої мускулатури. Лозартан селективно блокує рецептори AT₁. В дослідженнях *in vitro* та *in vivo* лозартан і його фармакологічно активний карбоксильний метаболіт (Е-3174) блокують всі фізіологічно вагомні ефекти ангіотензину II незалежно від джерела або шляху його синтезу.

Лозартан не виявляє агоністичного ефекту і не блокує інші рецептори гормонів або іонні канали, що відіграють важливу роль у регуляції функціонування серцево-судинної системи. Крім цього, лозартан не пригнічує ангіотензинперетворювальний фермент (кініназу II) – фермент, що сприяє розпаду брадикініну. Отже, не відбувається посилення небажаних ефектів, зумовлених брадикініном.

При застосуванні лозартану спостерігається пригнічення негативного зворотного впливу ангіотензину II на секрецію реніну, що спричиняє підвищення активності реніну у плазмі крові. Підвищення активності реніну призводить до підвищення концентрації ангіотензину II у плазмі крові. Незважаючи на це, антигіпертензивна активність і зниження концентрації альдостерону у плазмі крові зберігаються, що вказує на ефективну блокаду рецепторів ангіотензину II. Після припинення лікування лозартаном активність реніну у плазмі крові та концентрація ангіотензину II повертаються до початкових значень протягом 3 днів.

Лозартан і його основний активний метаболіт, виявляють вищу спорідненість з рецепторами AT_1 , ніж з рецепторами AT_2 . У перерахуванні на масу активний метаболіт у 10-40 разів активніший, ніж лозартан.

Відомо, що частота виникнення кашлю у пацієнтів, які отримують лозартан або гідрохлоротіазид, була схожою і була значно нижчою, ніж при застосуванні інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

У недіабетичних пацієнтів з артеріальною гіпертензією та протеїнурією під час застосування лозартану калію спостерігалось значне зменшення рівня протеїнурії, фракційної екскреції альбуміну та IgG у плазмі крові. Лозартан підтримує рівень клубочкової фільтрації і знижує фільтраційну фракцію. В цілому лозартан сприяє зниженню концентрації сечової кислоти у плазмі крові (зазвичай $<0,4$ мг/дл), що зберігається у ході тривалої терапії.

Лозартан не впливає на вегетативні рефлексії та не має стійкого впливу на рівень норепінефрину в плазмі крові.

У пацієнтів з лівошлуночковою недостатністю на тлі застосування доз лозартану 25 мг і 50 мг відмічався позитивний гемодинамічний і нейрогормональний ефект, що характеризувався підвищенням серцевого індексу та зниженням тиску заклинювання в легневих капілярах, системного судинного опору, середнього артеріального тиску і частоти серцевих скорочень, а також зменшенням рівня циркулюючого альдостерону та норепінефрину відповідно. Виникнення артеріальної гіпотензії у хворих на серцеву недостатність залежить від дози.

У двох великих плацебоконтрольованих дослідженнях (ONTARGET та NEPHRON-D) вивчали переваги одночасного застосування інгібіторів АПФ і антагоністів рецепторів ангіотензину II. З досліджень відомо, що одночасне застосування інгібіторів АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II пацієнтам, які мали в анамнезі серцево-судинні або цереброваскулярні захворювання чи цукровий діабет 2 типу з ознаками ураження органів-мішеней, не виявляло суттєвого позитивного впливу на функціонування нирок та/або серцево-судинну систему і показники смертності, при цьому відмічався підвищений ризик виникнення гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або артеріальної гіпотензії у порівнянні з монотерапією. У зв'язку з цим не рекомендоване одночасне застосування інгібіторів АПФ і антагоністів рецепторів ангіотензину II пацієнтам з діабетичною нефропатією.

У дослідженні ALTITUDE, що проводилось з метою перевірки переваг додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або антагоністами рецепторів ангіотензину II пацієнтам з діабетом 2 типу та хронічним нирковим та/або серцево-судинним захворюванням, був виявлений високий ризик несприятливих наслідків і дослідження було зупинене. Серцево-судинна смерть та інсульти були набагато частішими у групі, де застосовувався аліскірен, ніж у плацебо-групі, крім цього небажані явища та серйозні побічні ефекти, такі як гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія та ниркова дисфункція, також були більш поширеними в групі, що лікувалась аліскіреном, ніж у групі плацебо.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид належить до групи тіазидних діуретиків, механізм антигіпертензивної дії до кінця не вивчений. Тіазиди впливають на ренальний тубулярний механізм електролітної реабсорбції, тим самим безпосередньо підвищуючи екскрецію натрію та хлору у приблизно однакових кількостях. Завдяки діуретичній дії гідрохлоротіазиду знижується об'єм плазми крові, підвищується активність реніну у плазмі крові та секреція альдостерону з подальшим збільшенням виведення калію та бікарбонату з сечею і зниженням рівня калію в сироватці

крові. Вірогідно, через блокаду ренін-альдостеронової системи супутнє призначення антагоністів рецепторів ангіотензину II зменшує втрату калію, пов'язану із застосуванням діуретиків тіазидного ряду.

Після перорального прийому діуретичний ефект розпочинається протягом двох годин, досягає піка приблизно через 4 години і триває приблизно 6-12 годин. Антигіпертензивний ефект утримується до 24 годин.

Фармакокінетика.

Лозартан

Абсорбція. Після перорального застосування лозартан добре всмоктується і зазнає пресистемного метаболізму з утворенням активного карбоксильного метаболіту та деяких інших неактивних метаболітів. Системна біодоступність таблеток лозартану становить близько 33%. Середня максимальна концентрація лозартану і його активного метаболіту досягається впродовж 1 години і 3-4 годин відповідно. При застосуванні препарату разом з їжею не відмічалось клінічно значущого впливу на концентрацію лозартану у плазмі крові.

Розподіл. Понад 99% лозартану та його активного метаболіту зв'язується з білками плазми, переважно з альбуміном. Об'єм розподілу лозартану становить 34 літри. З досліджень на тваринах відомо, що лозартан проникає в незначних кількостях через гематоенцефалічний бар'єр або не проникає зовсім.

Біотрансформація. Близько 14% дози лозартану, введеної внутрішньовенно або прийнятої перорально, перетворюється на активний метаболіт. Після перорального та внутрішньовенного застосування радіоактивно міченого ¹⁴C-лозартану калію радіоактивність циркулюючої плазми крові передусім була пов'язана з присутністю лозартану та його активного метаболіту. Крім активного метаболіту, утворюються і неактивні метаболіти, включаючи два основні, що утворюються в процесі гідроксилювання бутилового бічного ланцюга, та один другорядний метаболіт – N-2-тетразол-глюкуронід.

Виведення. Плазмовий кліренс лозартану і його активного метаболіту становить приблизно 600 мл/хв і 50 мл/хв відповідно. Нирковий кліренс лозартану і його активного метаболіту знаходиться на рівні майже 74 мл/хв і 26 мл/хв відповідно. При пероральному застосуванні близько 4% дози виводиться з сечею в незміненому вигляді і майже 6% – у вигляді активного метаболіту. Лозартан та його активний метаболіт мають лінійну фармакокінетику при пероральному прийомі лозартану калію в дозах до 200 мг. Плазмові концентрації лозартану і його активного метаболіту після перорального прийому зменшуються поліекспоненційно з кінцевим періодом напіввиведення близько 2 годин і 6-9 годин відповідно. При застосуванні в дозі 100 мг один раз на добу не відмічається значного накопичення в плазмі лозартану чи його активного метаболіту. Виведення з організму лозартану та його метаболітів здійснюється із сечею і жовчю. Після перорального застосування радіоактивно міченого ¹⁴C-лозартану у людини приблизно 35% радіоактивної дози виявляють в сечі і приблизно 58% – у калових масах.

Гідрохлоротіазид

Розподіл. Гідрохлоротіазид проникає через плацентарний бар'єр і в грудне молоко, проте не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Виведення. Гідрохлоротіазид не піддається метаболізму і швидко виводиться нирками в

незміненому вигляді. При аналізі показників рівня препарату в плазмі крові впродовж принаймні 24 годин було встановлено, що період напіввиведення з плазми коливається від 5,6 до 14,8 години. Після перорального прийому щонайменше 61% дози виводиться з сечею у незміненому вигляді протягом 24 годин.

Особливі групи пацієнтів

Концентрація лозартану та його активного метаболіту в плазмі крові, а також ступінь абсорбції гідрохлоротіазиду у пацієнтів літнього віку і молодших пацієнтів з артеріальною гіпертензією суттєво не відрізняються.

Після перорального застосування концентрація лозартану та його активного метаболіту у плазмі крові пацієнтів з легким і помірним ступенем алкогольного цирозу печінки була відповідно в 5 і 1,7 раза вищою, порівняно з показниками молодих добровольців.

Фармакокінетичні дослідження показали, що AUC лозартану у здорових осіб чоловічої статі японського і неамериканського походження не відрізняється. Однак AUC карбоксильного метаболіту (Е-3174) у двох групах був різним: спостерігалось 1,5-кратне збільшення експозиції у осіб японського походження порівняно з особами неамериканського походження. Клінічне значення цих результатів невідоме.

Лозартан та його активний метаболіт не видаляються з організму під час гемодіалізу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, у яких монотерапія лозартаном або гідрохлоротіазидом не дає змоги адекватно контролювати артеріальний тиск.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до лозартану, похідних сульфаніламідів (таких як гідрохлоротіазид) або до будь-яких компонентів лікарського засобу.
- Резистентні до терапії гіпокаліємія або гіперкальціємія.
- Тяжке порушення функції печінки, холестази та розлади, пов'язані з обструкцією жовчовивідних шляхів.
- Рефрактерна гіпонатріємія.
- Симптоматична гіперурикемія/подагра.
- Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв).
- Анурія.
- Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

- Годування груддю.

- Дитячий вік.

- Одночасне застосування лікарського засобу з препаратами, які містять аліскірен, у разі наявності цукрового діабету чи порушень функції нирок (ШКФ [швидкість клубочкової фільтрації] <60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лозартан

Повідомлялось, що застосування рифампіцину та флуконазолу знижують рівень активного метаболіту лозартану у плазмі крові. Клінічні наслідки такої взаємодії не вивчалися.

Як і при використанні інших лікарських засобів, що блокують ангіотензин II або його ефекти, супутнє застосування з калійзберігаючими діуретиками (наприклад, спіронолактоном, триамтереном, амilorидом), добавками чи замінниками солі, що містять калій, або з іншими лікарськими засобами, що можуть підвищувати рівень калію в сироватці крові (наприклад, лікарськими засобами, що містять триметоприм), може призвести до підвищення концентрації калію у сироватці крові. Одночасне застосування таких комбінацій не рекомендоване.

Як і при використанні інших лікарських засобів, що впливають на виведення натрію з організму, можливе зменшення швидкості виведення літію. Отже, необхідно ретельно контролювати рівень літію в сироватці крові у разі необхідності одночасного застосування солей літію з антагоністами рецепторів ангіотензину II.

При призначенні антагоністів рецепторів ангіотензину II разом з нестероїдними протизапальними препаратами [НПЗП] (наприклад із селективними інгібіторами циклооксигенази-2 [ЦОГ-2], ацетилсаліциловою кислотою в протизапальних дозах) та неселективними НПЗП можливе послаблення антигіпертензивної дії. Супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II або діуретиків і НПЗП може призвести до зростання ризику погіршення функції нирок з можливим розвитком гострої ниркової недостатності та підвищення сироваткового рівня калію, особливо у хворих з існуючими на початок терапії порушеннями функції нирок. Слід з обережністю застосовувати вищевказану комбінацію препаратів особам літнього віку. Необхідно забезпечувати належну гідратацію пацієнтів та контролювати функцію нирок після початку комбінованої терапії і періодично надалі.

У окремих пацієнтів з порушенням функції нирок, які отримують лікування нестероїдними протизапальними препаратами, у тому числі селективними інгібіторами циклооксигенази-2, супутнє застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II може призвести до ще більшого погіршення функції нирок. Цей ефект зазвичай має оборотний характер.

Результати клінічного дослідження показали, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана з підвищенням частоти виникнення таких побічних явищ, як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та погіршення функції нирок (в тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно з монотерапією будь-яким блокатором РААС.

При супутньому застосуванні з такими препаратами, як *трициклічні антидепресанти*,

антипсихотичні засоби, баклофен, аміфостин, основна чи побічна дія яких полягає в зниженні артеріального тиску, ризик розвитку артеріальної гіпотензії підвищується.

Гідрохлоротіазид

При одночасному застосуванні з тіазидними діуретиками можливе виникнення нижчезазначених взаємодій.

Алкоголь, барбітурати, наркотичні засоби або антидепресанти

Можливе посилення ортостатичної гіпотензії.

Протидіабетичні препарати (пероральні або інсулін)

Препарати групи тіазидів здатні порушувати толерантність до глюкози. Може бути потрібне коригування дози протидіабетичних препаратів. Слід з обережністю використовувати метформін через ризик розвитку лактоацидозу внаслідок можливої функціональної ниркової недостатності, пов'язаної з гідрохлоротіазидом.

Інші антигіпертензивні препарати

Адитивний ефект.

Смоли холестераміну та колестиполу

Всмоктування гідрохлоротіазиду погіршується під дією аніонообмінних смол. Одноразові дози холестераміну або колестиполу зв'язують гідрохлоротіазид і зменшують його всмоктування зі шлунково-кишкового тракту приблизно на 85% та 43% відповідно.

Кортикостероїди, адренкортикотропний гормон (АКТГ)

Посилення електролітного дисбалансу, зокрема виникнення гіпокаліємії.

Пресорні аміни (наприклад адреналін)

Можливе зменшення ефективності пресорних амінів, однак не настільки суттєве, щоб припиняти їх застосування.

Недеполяризуючі міорелаксанти (наприклад тубокурарин)

Можливе посилення дії міорелаксантів.

Препарати літію

Діуретики зменшують нирковий кліренс літію та додатково підвищують ризик інтоксикації літієм. Одночасне застосування не рекомендоване.

Препарати, що застосовуються для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол)

Може виникнути потреба в коригуванні дози урикозуричних засобів, оскільки гідрохлоротіазид може збільшувати рівень сечової кислоти у сироватці крові. Може бути необхідним підвищення дози пробенециду або сульфінпіразону. При одночасному застосуванні тіазидів частота реакцій гіперчутливості до алопуринолу може збільшуватись.

Антихолінергічні препарати (наприклад атропін, біпериден)

Через ослаблення моторики шлунково-кишкового тракту та зменшення швидкості евакуації вмісту шлунка біодоступність тіазидних діуретиків підвищується.

Цитотоксичні препарати (наприклад циклофосфамід, метотрексат)

Тіазиди можуть знижувати виведення цитотоксичних лікарських засобів з організму нирками та посилювати їх мієлосупресивні ефекти.

Саліцилати

При застосуванні високих доз саліцилатів під дією гідрохлоротіазиду можливе посилення їх токсичного впливу на центральну нервову систему.

Метилдопа

Повідомлялось про окремі випадки виникнення гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду і метилдопи.

Циклоспорин

При одночасному застосуванні циклоспорину можливе підвищення ризику розвитку гіперурикемії та ускладнень на зразок подагри.

Глікозиди наперстянки

Гіпокаліємія або гіпомагніємія, що виникають внаслідок лікування тіазидними препаратами, можуть сприяти розвитку серцевих аритмій, зумовлених застосуванням препаратів наперстянки.

Лікарські засоби, на ефективність яких впливає зміна рівня калію у сироватці крові

Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію у сироватці крові та ЕКГ-обстеження, якщо лозартан/гідрохлоротіазид застосовують одночасно з препаратами, на ефективність яких впливають зміни рівня калію у сироватці крові (такими як глікозиди наперстянки та протиаритмічні засоби), або із зазначеними нижче препаратами, що індукують виникнення поліморфної тахікардії типу «пірует» (шлуночкової тахікардії), у тому числі деякими антиаритмічними препаратами, оскільки гіпокаліємія є фактором, що сприяє розвитку піруетної (шлуночкової) тахікардії:

- антиаритмічні засоби Іа класу (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби III класу (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- окремі нейролептики (наприклад тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші лікарські засоби (наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін для внутрішньовенного введення).

Солі кальцію

Тіазидні діуретики можуть підвищувати сироватковий рівень кальцію за рахунок зменшення його виведення з організму. Якщо призначення харчових добавок із вмістом кальцію є необхідним, слід контролювати та коригувати рівень кальцію в сироватці крові.

Вплив на результати лабораторних обстежень

Оскільки тіазиди впливають на метаболізм кальцію, вони можуть впливати на результати оцінки функції паращитовидних залоз.

Карбамазепін

Ризик симптоматичної гіпонатріємії. Слід проводити клінічний та біологічний моніторинг.

Йодовмісні контрастні засоби

У разі індукованої діуретиками дегідратації підвищується ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при застосуванні високих доз йодовмісних засобів.

Перед введенням таких засобів необхідно відновити об'єм рідини в організмі пацієнта.

Амфотерицин В (для парентерального застосування), стимулюючі проносні засоби або гліциризин (з кореня солодки)

Гідрохлоротіазид може порушувати електролітний баланс, зокрема спричиняти гіпокаліємію.

Особливості застосування.

Пов'язані з лозартаном

Ангіоневротичний набряк

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі (набряк обличчя, губ, глотки та/або язика) повинні перебувати під ретельним наглядом (див. розділ «Побічні реакції»).

Артеріальна гіпотензія та зменшення внутрішньосудинного об'єму

У пацієнтів зі зниженим внутрішньосудинним об'ємом та/або гіпонатріємією, спричиненими інтенсивним прийомом діуретиків, обмеженням споживання солі, діареєю або блюванням, може розвинути симптоматична гіпотензія, особливо після прийому першої дози препарату. Ці стани потрібно скоригувати до прийому препарату (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання»).

Порушення електролітного балансу

Слід враховувати, що електролітний дисбаланс є поширеним явищем у пацієнтів з порушенням функції нирок та супутнім цукровим діабетом або без нього. Слід ретельно контролювати рівень калію у плазмі крові та показники кліренсу креатиніну, особливо у хворих із серцевою недостатністю і кліренсом креатиніну 30-50 мл/хв.

Не рекомендується застосовувати одночасно з лозартаном/гідрохлоротіазидом калійзберігаючі діуретики, харчові добавки та замінники солі, що містять калій, або інші лікарські засоби, що можуть підвищувати рівень калію в сироватці крові (наприклад, лікарські засоби, що містять

триметоприм) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення функції печінки

З огляду на фармакокінетичні дані, що вказують на суттєве підвищення концентрації лозартану в плазмі хворих на цироз печінки, слід з обережністю застосовувати лозартан/гідрохлоротіазид пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня в анамнезі. Досвід використання лозартану для лікування хворих з порушеннями функції печінки тяжкого ступеня відсутній. Отже, лозартан/гідрохлоротіазид протипоказаний пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділи «Протипоказання», «Фармакологічні властивості»).

Порушення функції нирок

Повідомлялось про зміни функції нирок, пов'язані з пригніченням ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, зокрема ниркову недостатність, у пацієнтів, у яких ниркова функція залежна від ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, як при тяжкій серцевій недостатності, так і при наявній до початку лікування нирковій дисфункції.

Як і при застосуванні інших лікарських засобів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, повідомлялось про підвищення рівнів сечовини та креатиніну у плазмі крові у пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки. Такі зміни функції нирок можуть мати оборотний характер і зникати після відміни терапії. Слід з обережністю призначати лозартан пацієнтам з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки.

Трансплантація нирки

Досвід застосування препарату пацієнтам, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки, відсутній.

Первинний гіперальдостеронізм

Для пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом антигіпертензивні препарати, що діють шляхом пригнічення ренін-ангіотензинової системи, зазвичай є неефективними. Отже, не рекомендується призначати таблетки лозартану калію / гідрохлоротіазиду таким хворим.

Ішемічна хвороба серця та порушення мозкового кровообігу

Як і будь-який антигіпертензивний препарат, лозартан може спричинити значне зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цереброваскулярною недостатністю, що може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Серцева недостатність

У пацієнтів із серцевою недостатністю (із супутньою нирковою недостатністю або без неї), як і при застосуванні інших препаратів, що діють на ренін-ангіотензинову систему, існує ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії і ниркової недостатності (часто гострої).

Стеноз аортального та мітрального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Слід з особливою обережністю призначати лозартан/гідрохлоротіазид пацієнтам зі стенозом

аортального або мітрального клапанів чи обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Етнічні особливості

Відомо, що інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, лозартан та інші антагоністи ангіотензину виявляють меншу ефективність щодо зниження артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Вірогідно, це обумовлено тим, що серед представників негроїдної раси з артеріальною гіпертензією переважають особи з низькою активністю реніну.

Вагітність

Лікарський засіб не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо продовження терапії антагоністами рецепторів ангіотензину II вважається необхідним, пацієнткам, що планують вагітність, слід призначити альтернативну гіпотензивну терапію зі встановленим профілем безпеки щодо застосування під час вагітності. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Існують свідчення, що при супутньому застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищується ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та порушення функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Отже, подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендована (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо подвійна блокада РААС є нагальною потребою, її необхідно проводити виключно під наглядом спеціаліста із забезпеченням ретельного моніторингу функції нирок, водно-електролітного балансу та артеріального тиску. Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід одночасно призначати хворим на діабетичну нефропатію.

Пов'язані з гідрохлоротіазидом

Артеріальна гіпотензія та порушення водно-електролітного балансу

Як і при застосуванні будь-яких антигіпертензивних препаратів, у окремих пацієнтів може розвиватись симптоматична артеріальна гіпотензія. Слід забезпечити нагляд за станом таких пацієнтів з метою виявлення клінічних ознак порушення водно-електролітного балансу, зокрема гіповолемії, гіпонатріємії, гіпохлоремічного алкалозу, гіпомагніємії або гіпокаліємії, що можуть виникати при супутній діареї або блюванні. У таких пацієнтів слід регулярно, через певні проміжки часу, контролювати рівень електролітів в сироватці крові. У спекотну погоду у пацієнтів, які страждають набряками, можлива гіпонатріємія розведення.

Метаболічні та ендокринні ефекти

Препарати групи тіазидів можуть порушувати толерантність до глюкози. Може бути потрібне коригування доз протидіабетичних препаратів, у тому числі інсуліну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У ході лікування тіазидами може проявитися латентний цукровий діабет. Тіазидні препарати можуть знижувати виведення кальцію з сечею та призводити до періодичного незначного підвищення рівня кальцію в

сироватці крові. Виражена гіперкальціємія може бути ознакою прихованого гіперпаратиреозу. Застосування препаратів з групи тіазидів слід припинити перед проведенням досліджень функції паращитовидних залоз.

Застосування діуретичних препаратів групи тіазидів може провокувати підвищення рівня холестерину та тригліцеридів у плазмі крові.

Застосування тіазидних препаратів може сприяти розвитку гіперурикемії та/або подагри у окремих пацієнтів. Оскільки лозартан знижує рівень сечової кислоти, при застосуванні лозартану в комбінації з гідрохлоротіазидом відмічається зниження гіперурикемії, спричиненої прийомом діуретика.

Порушення зору

Хороїдальний випіт, гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома: лікарські засоби, що містять сульфаніламід або похідні сульфаніламідів, 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 знадобитись невідкладне медикаментозне або хірургічне лікування. До факторів ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть належати наявність в анамнезі алергії на сульфаніламід або пеніцилін.

Порушення функції печінки

Слід з обережністю застосовувати тіазидні препарати пацієнтам з порушенням функції печінки або прогресуючими захворюваннями печінки, оскільки існує можливість виникнення внутрішньопечінкового холестазу, а незначні зміни водно-електролітного балансу можуть провокувати розвиток печінкової коми.

Лозартан/гідрохлоротіазид протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділи «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

Немеланомний рак шкіри

Підвищений ризик розвитку немеланомного раку шкіри (НМРШ) [базальноклітинної карциноми (БКК) і плоскоклітинної карциноми (ПКК)] зі збільшенням сумарної дози експозиції гідрохлоротіазиду був відзначений у двох епідеміологічних дослідженнях на основі інформації Данського національного реєстру онкозахворювань. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може виступати механізмом розвитку НМРШ.

Необхідно проінформувати пацієнтів, які застосовують гідрохлоротіазид, щодо ризику розвитку НМРШ і рекомендувати їм регулярно перевіряти свою шкіру стосовно виникнення будь-яких нових уражень та своєчасно повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри. З метою зменшення ризику виникнення раку шкіри необхідно рекомендувати пацієнтам профілактичні заходи, такі як обмеження впливу сонячного світла і ультрафіолетового випромінювання або використання відповідних засобів захисту під час перебування під дією сонячних або ультрафіолетових променів. Підозрілі ураження шкіри необхідно негайно обстежити з застосуванням гістологічних досліджень біопсійного матеріалу. Можливо, потрібно переглянути застосування гідрохлоротіазиду у пацієнтів з НМРШ в анамнезі (див. також розділ

«Побічні реакції»).

Гостра респіраторна токсичність

Після прийому гідрохлоротіазиду повідомляли про дуже рідкісні тяжкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). набряк легень зазвичай розвивається протягом кількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку симптоми включають задишку, гарячку, погіршення стану легень та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, цей препарат слід відмінити та призначити відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, у яких раніше був ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

Інші застереження

У пацієнтів, які приймають тiazидні діуретики, реакції гіперчутливості можуть виникати навіть при відсутності симптомів алергії або бронхіальної астми в анамнезі. Повідомлялось про загострення або прогресування системного червоного вовчака на тлі прийому тiazидів.

Пов'язані з допоміжними речовинами

Цей лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, повною лактазною недостатністю або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРАII)

Застосування АРАII протипоказане протягом вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Епідеміологічні дані стосовно ризику тератогенного впливу АРАII при їх застосуванні в першому триместрі вагітності недостатньо вивчені та не виключають підвищеного ризику тератогенності. Пацієнтки, які планують завагітніти, мають бути переведені на лікування альтернативними антигіпертензивними препаратами зі встановленим профілем безпеки щодо застосування під час вагітності. У разі настання вагітності лікування АРАII слід негайно припинити і у разі потреби розпочати альтернативну терапію. Встановлено, що застосування АРАII в другому та третьому триместрах вагітності сприяє посиленню фетотоксичності (погіршення функції нирок, маловоддя, уповільнення осифікації кісток черепа) і неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). Якщо АРАII застосовувались з другого триместру вагітності, слід провести ультразвукове обстеження ниркової функції та стану кісток черепа новонародженого.

Немовлята, матері яких отримували лікування АРАII під час вагітності, повинні перебувати під ретельним медичним наглядом через ризик виникнення артеріальної гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування»).

Гідрохлоротіазид

Досвід застосування гідрохлоротіазиду під час вагітності є обмеженим, особливо в першому триместрі. Дослідження на тваринах також обмежені. Відомо, що гідрохлоротіазид проникає через плацентарний бар'єр. З огляду на фармакологічний механізм дії гідрохлоротіазиду його

застосування в другому та третьому триместрах вагітності може негативно впливати на фетоплацентарне кровопостачання і призводити до виникнення у плода та немовляти таких розладів, як жовтяниця, порушення електролітного балансу та тромбоцитопенія.

Гідрохлоротіазид не повинен застосовуватись для лікування набряків вагітних, артеріальної гіпертензії вагітних або прееклампсії, оскільки таке застосування пов'язане з ризиком зменшення об'єму плазми крові та розвитку гіпоперфузії плаценти без будь-якого корисного впливу на перебіг захворювання. Гідрохлоротіазид не слід застосовувати для лікування есенціальної гіпертензії у вагітних.

Годування груддю

Застосування лозартану калію / гідрохлоротіазиду в період годування груддю протипоказане.

У разі необхідності лікування препаратом слід припинити годування груддю. Під час годування груддю необхідно застосовувати інший лікарський засіб із встановленим профілем безпеки.

-

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

Досліджень впливу на здатність керувати автотранспортними засобами та працювати з іншими механізмами не проводилося. Однак пацієнтам, які планують керувати автотранспортом або працювати з іншими 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.

Лікарський засіб можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетку слід ковтати, запиваючи водою.

Лікарський засіб можна призначати сумісно з іншими антигіпертензивними засобами (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Комбінацію лозартану і гідрохлоротіазиду не використовують як початкову терапію, а призначають пацієнтам, у яких адекватний контроль артеріального тиску не забезпечується за допомогою монотерапії лозартаном або гідрохлоротіазидом.

Рекомендується визначати дозу шляхом підбору доз кожного компонента лікарського засобу окремо (лозартану і гідрохлоротіазиду). У клінічно прийнятних випадках доцільність безпосереднього переходу від монотерапії до фіксованої комбінації може розглядатися для пацієнтів, у яких відсутній адекватний контроль артеріального тиску.

Звичайна початкова і підтримуюча доза – 50 мг лозартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду 1 раз на добу. Для пацієнтів без адекватної терапевтичної відповіді доза комбінації може бути збільшена до 100 мг лозартану / 25 мг гідрохлоротіазиду 1 раз на добу.

Максимальна доза – 1 таблетка 100 мг лозартану / 25 мг гідрохлоротіазиду 1 раз на добу. Як

правило, стабільний антигіпертензивний ефект досягається протягом 3-4 тижнів від початку лікування.

Застосування пацієнтам з порушенням функції нирок та пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі

Пацієнтам з помірним порушенням функції нирок (тобто коли кліренс креатиніну становить 30-50 мл/хв) корекція початкової дози не потрібна. Не рекомендується застосовувати таблетки, які містять лозартан і гідрохлоротіазид, пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі.

Протипоказано застосовувати лікарський засіб пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (при кліренсі креатиніну <30 мл/хв) (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування пацієнтам із внутрішньосудинною гіповолемією

Перед застосуванням лікарського засобу, слід спочатку відкоригувати внутрішньосудинну гіповолемію та/або гіпонатріємію.

Застосування пацієнтам з порушенням функції печінки

Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування пацієнтам літнього віку

Зазвичай коригування дози пацієнтам літнього віку не потрібне.

Діти.

Безпека та ефективність застосування лозартану/гідрохлоротіазиду дітям (віком до 18 років) не встановлені – застосовувати лікарський засіб дітям протипоказано.

Передозування.

Дані щодо специфічного лікування передозування лікарського засобу відсутні. За необхідності проводять симптоматичне і підтримуюче лікування. У разі передозування терапію лікарським засобом слід припинити, а за пацієнтом встановити спостереження. Якщо лікарський засіб прийнято нещодавно, слід викликати блювання і вжити заходів, спрямованих на усунення дегідратації, порушень електролітного балансу, печінкової коми та артеріальної гіпотензії відповідно до встановлених стандартів лікування.

Лозартан. Дані про передозування лозартану у людини обмежені. Найімовірнішими проявами передозування є артеріальна гіпотензія і тахікардія. Брадикардія може розвинути як наслідок парасимпатичної (вагусної) стимуляції. У разі симптоматичної артеріальної гіпотензії показана підтримуюча терапія. Лозартан і його активний метаболіт не видаляються з організму шляхом гемодіалізу.

Гідрохлоротіазид. Найчастіші симптоми передозування відмічаються внаслідок дефіциту електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія) і дегідратації через надмірний діурез. При одночасному застосуванні препаратів наперстянки гіпокаліємія може сприяти

загостренню серцевих аритмій. Гідрохлоротіазид видаляється шляхом гемодіалізу, проте ступінь видалення не встановлений.

Побічні реакції.

У клінічних дослідженнях із застосуванням лозартану калію та гідрохлоротіазиду не спостерігалось жодних побічних реакцій, незвичних для цієї комбінації речовин. Побічні реакції обмежувались такими, що раніше відмічались при застосуванні лозартану калієвої солі та/або гідрохлоротіазиду.

В контрольованих клінічних дослідженнях есенціальної гіпертензії єдиною побічною реакцією, пов'язаною із застосуванням комбінованого препарату, що зустрічалась з вищою частотою на тлі прийому препарату, ніж при використанні плацебо, було запаморочення.

У період постмаркетингового застосування відмічались такі побічні реакції:

з боку гепатобіліарної системи: гепатит;

за результатами лабораторних досліджень: гіперкаліємія, збільшення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ).

Нижчезазначені побічні реакції відзначалися при застосуванні діючих речовин як монотерапії і можуть зустрічатися при застосуванні комбінованого препарату лозартан калію / гідрохлоротіазид.

Пов'язані з лозартаном

З боку крові та лімфатичної системи: анемія, пурпура Шенлейна-Геноха, екхімоз, гемоліз, тромбоцитопенія.

З боку серця: артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, стерналгія, стенокардія, атріовентрикулярна (АВ) блокада II ступеня, цереброваскулярні розлади, інфаркт міокарда, пальпітація, аритмії (миготлива аритмія, синусова брадикардія, тахікардія, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків).

З боку органів слуху та рівноваги: вертиго, шум/дзвін у вухах.

З боку органів зору: нечіткість зору, відчуття печіння/поколювання в очах, кон'юнктивіт, зниження гостроти зору.

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

Загальні розлади: астенія, підвищена втомлюваність, біль у грудях, набряк обличчя, гарячка, грипоподібні симптоми, загальне нездужання, набряки.

З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки.

З боку імунної системи: гіперчутливість – анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, у тому числі набряк гортані та голосової щілини, що призводить до обструкції дихальних шляхів, і/або набряк обличчя, губ, глотки і/або язика; у деяких з цих пацієнтів був у минулому ангіоневротичний набряк у зв'язку із застосуванням інших лікарських засобів, у тому числі

інгібіторів АПФ.

З боку обміну речовин і харчування: анорексія, подагра.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: м'язові судоми, біль у спині, біль у ногах, міалгія, біль у руках, плечах, набрякання суглобів, біль у колінах, кістково-м'язові болі, скутість суглобів, артралгія, артрит, біль у тазостегнових суглобах, фіброміалгія, м'язова слабкість, рабдоміоліз.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, нервозність, парестезія, периферична нейропатія, тремор, мігрень, синкопальний стан, дистевзія.

З боку психіки: безсоння, тривога, тривожний розлад, панічний розлад, сплутаність свідомості, депресія, незвичні сновидіння, розлади сну, сонливість, порушення пам'яті.

З боку нирок та сечовидільної системи: порушення функції нирок, ниркова недостатність, ніктурія, часте сечовиділення, інфекції сечовивідних шляхів.

З боку репродуктивної системи: зниження лібідо, еректильна дисфункція / імпотенція.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: кашель, інфекції верхніх дихальних шляхів, закладеність носа, захворювання придаткових пазух носа, синусит, відчуття дискомфорту в глотці, фарингіт, ларингіт, задишка, бронхіт, носові кровотечі, риніт, застійні явища в дихальних шляхах.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: алопеція, дерматит, сухість шкіри, еритема, гіперемія, фоточутливість, свербіж, висип, кропив'янка, підвищена пітливість.

З боку судин: васкуліт, дозозалежні ортостатичні ефекти.

Лабораторні дослідження: гіперкаліємія, незначне зменшення показників гематокриту та гемоглобіну, гіпоглікемія, незначне підвищення рівня сечовини та креатиніну у сироватці крові, підвищення рівня печінкових ферментів і білірубіну, гіпонатріємія.

Пов'язані з гідрохлоротіазидом

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

З боку імунної системи: анафілактичні реакції.

З боку обміну речовин і харчування: анорексія, гіперглікемія, гіперурикемія, гіпокаліємія, гіпонатріємія.

З боку психіки: безсоння.

З боку нервової системи: головний біль.

З боку органів зору: транзиторна втрата чіткості зору, ксантопсія, хороїдальний випіт, гостра міопія, гостра закритокутова глаукома.

З боку судин: некротичний ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт).

З боку системи дихання, органів грудної клітки та середостіння: респіраторний дистрес-

синдром (у тому числі пневмоніт та набряк легень), гострий респіраторний дистрес-синдром.

З боку шлунково-кишкового тракту: сіаладеніт, спазми, подразнення шлунка, нудота, блювання, діарея, запор.

З боку гепатобіліарної системи: жовтяниця (внутрішньопечінковий холестаз), панкреатит.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: фоточутливість, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, системний червоний вовчак.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: м'язові судоми.

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кістки і поліпи): немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома і плоскоклітинна карцинома).

З боку нирок та сечовидільної системи: глюкозурія, інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок, ниркова недостатність.

Загальні розлади: гарячка, запаморочення.

Опис окремих побічних реакцій

Немеланомний рак шкіри. На основі наявних даних епідеміологічних досліджень був виявлений зв'язок між виникненням немеланомного раку шкіри і сумарною дозою гідрохлоротіазиду (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності препарату слід повідомляти за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. Таблетки по 50 мг/12,5 мг: по 3 або по 6, або по 9 блістерів у картонній коробці; таблетки по 100 мг/25 мг: по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники. АТ Фармацевтичний завод Тева.

Тева Фарма С.Л.У.

Місцезнаходження виробників та адреси місць провадження їхньої діяльності.

Дільниця 1; Н-4042 Дебрецен, вул. Паллагі 13, Угорщина.

Полігоно Індастріал Мальпіка с/С № 4, 50016, Сарагоса, Іспанія.