

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Лоріста[®]

(Lorista[®])

Склад:

діюча речовина: losartan;

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

допоміжні речовини: целактоза (містить лактози моногідрат та целюлозу порошкоподібну), крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза, тальк, пропіленгліколь, титану діоксид (E 171), барвник хіноліновий жовтий (E 104) – лише для таблеток по 12,5 мг та 25 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 12,5 мг: жовті овальні, дещо двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою;

таблетки по 25 мг: жовті, овальні, дещо двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рискою з одного боку;

таблетки по 50 мг: білі, круглі, дещо двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеними краями та рискою з одного боку;

таблетки по 100 мг: білі, овальні, дещо двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Прості препарати антагоністів рецепторів ангіотензину II. Код АТХ C09C A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лозартан – це синтетичний антагоніст рецепторів ангіотензину II (типу AT₁) для перорального застосування. Ангіотензин II – потужний вазоконстриктор – є активним гормоном ренін-ангіотензинової системи та одним з найважливіших факторів патофізіології артеріальної

гіпертензії. Ангіотензин II зв'язується з рецептором AT₁, який міститься у багатьох тканинах (наприклад у гладких м'язах судин, надниркових залозах, нирках і серці), визначаючи низку важливих біологічних ефектів, у тому числі вазоконстрикцію і звільнення альдостерону. Ангіотензин II також стимулює проліферацію клітин гладких м'язів.

Лозартан селективно зв'язується з рецептором AT₁. В умовах *in vitro* та *in vivo* лозартан та його фармакологічно активний метаболіт – карбоксильна кислота (Е-3174) – блокують усі фізіологічно вагомні впливи ангіотензину II незалежно від джерела або шляху синтезу.

Лозартан не зв'язується і не блокує інші рецептори гормонів або іонні канали, важливі для серцево-судинної регуляції. Лозартан не пригнічує АПФ (кіназу II) – фермент, який сприяє розпаду брадикініну. Внаслідок цього не відбувається посилення небажаних ефектів, опосередкованих брадикініном. Під час застосування лозартану усунення негативної оборотної реакції ангіотензину II на секрецію реніну призводить до підвищення активності реніну у плазмі крові (АРП). Таке підвищення АРП призводить до зростання концентрації ангіотензину II у плазмі крові. Хоча відбувається таке зростання, антигіпертензивна активність і супресія концентрації альдостерону у плазмі крові зберігаються, що свідчить про ефективну блокаду рецепторів ангіотензину II. Після відміни лікування лозартаном активність реніну у плазмі крові і показники рівнів ангіотензину II протягом 3 днів повертаються до початкових значень.

Як лозартан, так і його основний метаболіт мають вищу спорідненість з AT₁-рецепторами, ніж з AT₂-рецепторами. Активний метаболіт у 10–40 разів активніший, ніж лозартан.

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 як у чоловіків, так і жінок, у молодих пацієнтів (< 65 років) і 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 з участю 9193 пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком від 55 до 80 років, які мали гіпертрофію лівого шлуночка за результатами ЕКГ. Пацієнтів випадковим чином розподіляли на групи 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) і, у разі потреби, дозу лозартану або атенололу збільшували до 100 мг на добу. За необхідності, додавали інші антигіпертензивні засоби для досягнення цільового показника артеріального тиску, окрім інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (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 показниками, отриманими у двох групах. У результаті лікування лозартаном ризик зменшився на 13 % ($p = 0,021$, 95 % довірчий інтервал (ДІ) 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.

Раса

У дослідженнях LIFE серед пацієнтів негроїдної раси, які приймали лозартан, спостерігався більш вищий показник захворюваності серцево-судинної системи (включаючи інфаркт міокарда та летальність), особливо інсультів, порівняно з лікуванням пацієнтів негроїдної раси, що приймали атенолол. Проте результати дослідження LIFE щодо серцево-судинної захворюваності/смертності, отримані при застосуванні лозартану порівняно з атенололом, не стосуються пацієнтів негроїдної раси з гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка.

Дослідження RENAAL

Дослідження RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan) — контрольоване клінічне дослідження за участі 1513 пацієнтів з цукровим діабетом типу II, що супроводжується захворюванням нирок, з гіпертензією або без неї. 751 пацієнт лікувався лозартаном.

Метою дослідження було продемонструвати переваги нефропротекторної дії лозартану над зниженням артеріального тиску.

Пацієнтів з протеїнурією і рівнем креатиніну в крові 1,3–3,0 мг/дл випадковим чином розподіляли на групи лікування або лозартаном у дозі 50 мг 1 раз на добу, або плацебо; в разі потреби, для досягнення цільового показника артеріального тиску, виключали інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II або бета-блокатори.

В ході дослідження було запропоновано підвищити дозу препарату до 100 мг в день; 72 % пацієнтів приймали лозартан у дозі 100 мг 1 раз на добу протягом тривалого часу. Інші гіпертензивні засоби (діуретики, антагоністи калію, альфа- та бета-рецепторів, а також гіпертензивні засоби центральної дії) застосовувалися як додаткове лікування залежно від необхідності для двох груп пацієнтів. Тривалість періоду спостереження становила 4,6 року (в середньому 3,4 року).

Первинною кінцевою точкою дослідження була комбінація кінцевої точки — подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові, термінальна стадія ниркової недостатності (необхідність діалізу чи трансплантації нирок) або смерть.

У результаті лікування лозартаном (327 випадків) порівняно з лікуванням плацебо (359 випадків) ризик зменшився на 16,1 % ($p = 0,022$) у кількості пацієнтів, в яких основний комбінований кінцевий результат був досягнутий.

Для наступної індивідуальної чи комбінованої первинної кінцевої точки результати показали зниження ризику у групі пацієнтів, що приймали лозартан: 25,3 % зниження рівня креатиніну у сироватці крові ($p = 0,006$); 28,6 % зниження рівня ниркової недостатності ($p = 0,009$); 21 % зниження рівня креатиніну у сироватці та ниркової недостатності ($p = 0,010$). Між групами лікування лозартану не було відзначено значущих відмінностей за показником летальності.

Дослідження HEAAL

Дослідження HEAAL (Heart Failure Endpoint Evaluation of Angiotensin II Antagonist Losartan) — контрольоване клінічне дослідження за участі 3834 пацієнтів віком від 18 до 98 років із серцевою недостатністю II-IV класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) та з непереносністю інгібіторів АПФ. Пацієнтів випадковим чином розподіляли на групи лікування лозартаном у дозі 50 мг 1 раз на добу або у дозі 150 мг на фоні традиційної терапії без застосування інгібіторів АПФ.

Середня тривалість періоду спостереження за пацієнтами становила в середньому 4,7 року. Первинною кінцевою точкою дослідження була комбінована кінцева точка летальності від серцевої недостатності або госпіталізація через серцеву недостатність.

У результаті лікування лозартаном у дозі 150 мг (828 випадків) порівняно з пацієнтами, які отримували лозартан у дозі 50 мг (889 випадків), ризик зменшився на 10,1 % ($p = 0,027$, 95 % довірчий інтервал 0,82–0,99) у кількості пацієнтів, у яких основний комбінований кінцевий результат був досягнутий. Цей результат переважно залежить від зменшення кількості випадків госпіталізації пацієнтів із серцевою недостатністю.

У результаті лікування лозартаном у дозі 150 мг ризик серцевої недостатності зменшився на 13,5 % ($p = 0,025$, 95 % довірчий інтервал 0,76–0,98) у порівнянні з лікування лозартаном у дозі 50 мг. Між групами лікування лозартану не було відзначено значущих відмінностей за показником летальності.

Ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія спостерігалися частіше у групі пацієнтів, які приймали лозартан у дозі 150 мг, ніж у пацієнтів, які приймали лозартан у дозі 50 мг.

Дослідження ELITE I та ELITE II

Дослідження ELITE проводилися протягом 48 тижнів за участю 722 пацієнтів із серцевою недостатністю II-IV класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA). Не було виявлено різниці між пацієнтами, які приймали лозартан, і пацієнтами, що приймали каптоприл, у співвідношенні первинної кінцевої точки довготривалих змін функції нирок.

Спостереження у дослідженнях ELITE I про те, що порівняно із застосуванням каптоприлу застосування лозартану знижує ризик летальності, не підтвердилося в наступних дослідженнях ELITE II, як описано нижче.

У дослідженні ELITE II дію лозартану у дозі 50 мг 1 раз на добу (початкова доза 12,5 мг, збільшення дози до 25 мг, потім 50 мг 1 раз на добу) порівнювали з дією каптоприлу у дозі 50 мг 1 раз на добу (початкова доза 12,5 мг, збільшення дози до 25 мг, потім 50 мг 3 раз на добу). Первинною кінцевою точкою цього проспективного дослідження була летальність через різні причини.

У дослідженні за участю 3152 пацієнтів із серцевою недостатністю II-IV класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) з періодом спостереження в середньому 1,5 року визначали ступінь летальності у разі застосування лозартану і каптоприлу.

В обох клінічних дослідженнях (неплацебоконтрольованих) у пацієнтів із серцевою недостатністю переносність лозартану була вищою, ніж каптоприлу, що визначалося значно нижчою частотою відміни терапії через побічні реакції.

Під час проведення досліджень ELITE II спостерігалася підвищена летальність у невеликій підгрупі пацієнтів (22 % від загальної кількості пацієнтів із серцевою недостатністю), які приймали бета-адреноблокатори на початковому рівні.

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) і VA NEPHRON-D (Дослідження нефропатії при діабеті, що проводилося департаментом США у справах ветеранів) вивчали застосування комбінації інгібітора АПФ з блокатором рецепторів ангіотензину II.

ONTARGET — дослідження, проведене з 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 з участю пацієнтів з цукровим діабетом II типу або діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не показали суттєвого сприятливого впливу для нирок та/або серцево-судинної системи і зменшення летальності, 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 можуть стосуватися інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Таким чином, інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам із діабетичною нефропатією.

Дослідження ALTITUDE (Дослідження аліскірену при діабеті 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 і хронічними захворюваннями нирок або серцево-судинної системи, або обома патологіями. Дослідження було припинено передчасно через підвищений ризик несприятливих результатів. Летальність через серцево-судинні захворювання та інсульт у групі аліскірену була вищою, ніж у групі плацебо, а зазначені побічні явища і серйозні побічні явища (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія та порушення функції нирок) частіше спостерігалися у групі аліскірену, ніж у групі плацебо.

Гіпертонія у дітей

Антигіпертензивний ефект лозартану був установлений у клінічному дослідженні за участю 177 пацієнтів дитячого віку з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років з масою тіла ≥ 20 кг і швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 30 мл/хв/1,73 м². Пацієнти з масою тіла від ≥ 20 кг до < 50 кг отримували 2,5, 25 або 50 мг лозартану щодня, а пацієнти з масою тіла ≥ 50 кг отримували 5, 50 або 100 мг лозартану щодня. Наприкінці трьох тижнів прийом лозартану 1 раз на тиждень знижував артеріальний тиск залежно від дози.

Загалом спостерігалася залежність від дози. Зв'язок «доза — реакція» став дуже очевидним у групі низьких доз порівняно з групою середніх доз (період I: -6,22 мм рт. ст. проти -11,65 мм рт. ст.), але був послаблений при порівнянні групи середніх доз із групою високих доз (період I: -11,65 мм рт. ст. проти -12,21 мм рт. ст.). Найнижчі вивчені дози 2,5 мг і 5 мг, що відповідають середній добовій дозі 0,07 мг/кг, не показали стабільної антигіпертензивної ефективності.

Ці результати були підтверджені під час II періоду дослідження, коли пацієнтів рандомізували для продовження прийому лозартану або плацебо після трьох тижнів лікування. Різниця в підвищенні артеріального тиску порівняно з плацебо була найбільшою в групі середньої дози (6,70 мм рт. ст. середньої дози проти 5,38 мм рт. ст. високої дози). Підвищення мінімального діастолічного артеріального тиску було однаковим у пацієнтів, які отримували плацебо, і у тих хто продовжував приймати лозартан у найнижчій дозі в кожній групі, що знову свідчить про те, що найнижча доза у кожній групі не мала значного антигіпертензивного ефекту.

Довгостроковий вплив лозартану на ріст, статеве дозрівання та загальний розвиток не вивчався. Довгострокова ефективність антигіпертензивної терапії лозартаном у дитинстві щодо зниження захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань також не встановлена.

У дітей з гіпертензією (N = 60) і нормостенією (N = 246) з протеїнурією вплив лозартану на протеїнурію оцінювали в 12-тижневому клінічному дослідженні з плацебо та активним контролем (амлодипін). Протеїнурія визначалася як співвідношення білок/креатинін у сечі $\geq 0,3$. Пацієнти з гіпертензією (віком від 6 до 18 років) були рандомізовані для прийому лозартану (n = 30). Пацієнти з нормальним тиском (віком від 1 до 18 років) були рандомізовані для прийому лозартану (n = 122) або плацебо (n = 124). Лозартан призначався у дозах від 0,7 мг/кг до 1,4 мг/кг (до максимальної дози 100 мг/добу). Амлодипін застосовували в дозах від 0,05 мг/кг до 0,2 мг/кг (до максимальної дози 5 мг на добу).

Загалом після 12 тижнів лікування у пацієнтів, які отримували лозартан, спостерігалася статистично значуще зниження протеїнурії порівняно з вихідним рівнем на 36 % порівняно зі збільшенням на 1 % у групі плацебо/амлодипіну (p $\leq$ 0,001). У пацієнтів із гіпертензією, які отримували лозартан, спостерігали зниження вихідної протеїнурії на -41,5 % (95 % ДІ -29,9; -51,1) проти 2,4 % (95 % ДІ -22,2; 14,1) у групі амлодипіну. Зниження як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску було більшим у групі лозартану (-5,5/-3,8 мм рт. ст.) порівняно з групою амлодипіну

(-0,1/ 0,8 мм рт.ст.). У дітей з нормальним артеріальним тиском спостерігалось невелике зниження артеріального тиску у групі лозартану (-3,7/-3,4 мм рт. ст.) порівняно з плацебо. Не була відмічена істотна кореляція між зниженням протеїнурії і артеріальним тиском, однак можливо, що зниження артеріального тиску частково було відповідальним за зниження протеїнурії в групі, яка отримувала лозартан.

Довгострокові ефекти лозартану в дітей з протеїнурією вивчалися впродовж терміну до 3 років у відкритій фазі додаткового лікування того самого дослідження, в якій брали участь усі пацієнти, що завершили 12-тижневе базове дослідження. Загалом 268 пацієнтів було зараховано у відкриту фазу додаткового лікування; вони були повторно рандомізовані у дві групи: для отримання лозартану (N = 134) або еналаприлу (N = 134), — а 109 пацієнтів перебували під подальшим спостереженням ≥ 3 роки (заздалегідь встановлена точка завершення: ≥ 100 пацієнтів, які завершили 3-річне подальше спостереження в період додаткового лікування). Діапазони доз лозартану й еналаприлу, призначені на розсуд дослідника, становили відповідно 0,30–4,42 мг/кг/добу і 0,02–1,13 мг/кг/добу. Максимальні добові дози 50 мг для маси тіла < 50 кг і 100 мг для маси тіла > 50 кг не було перевищено для більшості пацієнтів під час фази додаткового лікування дослідження.

Отже, результати додаткового лікування, проведеного для дослідження безпеки, показують, що лозартан добре переносився і спричиняв стале зниження протеїнурії без помітної зміни швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) протягом 3 років. У нормотензивних пацієнтів (n = 205) еналаприл мав більший ефект у порівнянні з лозартаном на протеїнурію [-33,0 % (95 % ДІ -47,2; -15,0) проти -16,6 % (95 % ДІ -34,9; 6,8)] і на ШКФ [9,4 (95 % ДІ 0,4; 18,4) проти -4,0 (95 % ДІ -13,1; 5,0) мл/хв/1,73 м²]. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією (n = 49) лозартан мав більший ефект на протеїнурію [-44,5 % (95 % ДІ -64,8; -12,4) проти -39,5 % (95 % ДІ -62,5; -2,2)] та ШКФ [18,9 (95 % ДІ 5,2; 32,5) проти -13,4 (95 % ДІ -27,3; 0,6) мл/хв/1,73 м²].

Було проведено відкрите клінічне дослідження з визначення оптимальної дози для вивчення безпеки та ефективності лозартану в дітей віком від 6 місяців до 6 років з артеріальною гіпертензією. 101 пацієнт був рандомізований для отримання однієї з трьох різних початкових доз лозартану у відкритому режимі: низька доза 0,1 мг/кг/добу (N = 33), середня доза 0,3 мг/кг/добу (N = 34) або висока доза 0,7 мг/кг/добу (N = 34). З них 27 були віком 6–23 місяці. Досліджуваний препарат титрували до наступного рівня дози на тижнях 3, 6 та 9 для пацієнтів, які не досягли цільового значення артеріального тиску та яким ще не призначалася максимальна доза лозартану (1,4 мг/кг/добу, але не більш ніж 100 мг/добу).

З 99 пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат, 90 (90,9 %) пацієнтів продовжили участь у дослідженні додаткового лікування з візитами для подальшого спостереження кожні 3 місяці. Середня тривалість терапії становила 264 дні.

Як підсумок, середнє зниження артеріального тиску в порівнянні з вихідним рівнем було подібним у всіх групах лікування (зміна систолічного артеріального тиску (САТ) в порівнянні з вихідним рівнем до тижня 3 становила -7,3, -7,6 та -6,7 мм рт. ст. у групах з низькою, середньою та високою дозою відповідно; зниження діастолічного артеріального тиску (ДАТ) від вихідного рівня до 3-го тижня становило -8,2, -5,1 та -6,7 мм рт. ст. у групах з низькою, середньою та високою дозою відповідно); однак статистично значущої дозозалежної відповіді з боку САТ та ДАТ не спостерігалось.

Лозартан у дозах до 1,4 мг/кг загалом добре переносився дітьми з артеріальною гіпертензією віком від 6 місяців до 6 років після 12 тижнів лікування. Загальний профіль безпеки був

порівнянним у групах лікування.

Фармакокінетика.

Абсорція

Після перорального прийому лозартан добре всмоктується і підлягає метаболізму першого проходження з формуванням активного метаболіту карбоксильної кислоти та неактивних метаболітів. Системна біодоступність таблеток лозартану становить приблизно 33 %. Середні максимальні концентрації лозартану та його активного метаболіту досягаються відповідно через 1 годину і 3-4 години.

Розподіл

Понад 99 % лозартану та його активного метаболіту зв'язуються з протеїнами плазми крові, передусім з альбуміном. Об'єм розподілу лозартану становить 34 л.

Біотрансформація

Приблизно 14 % лозартану при внутрішньовенному введенні або пероральному застосуванні перетворюється на активний метаболіт. Після внутрішньовенного і перорального застосування лозартану калію, міченого ^{14}C , радіоактивність у циркулюючій плазмі крові, як правило, характеризується лозартаном та його метаболітом. Мінімальна конверсія лозартану до його активного метаболіту спостерігалася приблизно в 1 % випадків.

Окрім активного метаболіту, утворюються і неактивні метаболіти.

Виведення

Плазмовий кліренс лозартану та його активного метаболіту становить 600 мл/хв і 50 мл/хв відповідно. Нирковий кліренс лозартану та його активного метаболіту становить приблизно 74 мл/хв і 26 мл/хв відповідно. Коли лозартан застосовують перорально, приблизно 4 % дози виділяється у незміненому вигляді із сечею і приблизно 6 % дози виділяється із сечею у вигляді активного метаболіту. Фармакокінетичні властивості лозартану та його активного метаболіту лінійні при пероральних дозах лозартану калію до 200 мг.

Після перорального застосування концентрації у плазмі крові лозартану та його активного метаболіту зменшуються поліекспоненційно з кінцевим періодом напіввиведення приблизно 2 години і 6-9 годин відповідно. При дозі 100 мг, застосованій 1 раз на добу, лозартан і його активний метаболіт не накопичуються у плазмі крові у значній кількості.

Лозартан та його метаболіти виводяться як із жовчю, так і з сечею. Після перорального застосування/внутрішньовенного введення ^{14}C -міченого лозартану приблизно 35 %/43 % радіоактивно міченого препарату було виявлено у сечі і 58 %/50 % у калі.

Окремі групи пацієнтів

Концентрації лозартану та його активного метаболіту у плазмі крові пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією значущо не відрізняються від даних показників у молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Концентрації лозартану у плазмі крові були у 2 рази вищі у жінок з артеріальною гіпертензією порівняно з чоловіками, тоді як концентрації активного метаболіту у плазмі крові у чоловіків і

жінок суттєво не відрізнялися.

При прийомі внутрішньо пацієнтами з легким та помірним алкогольним цирозом печінки концентрації лозартану та його активного метаболіту у плазмі крові виявлялися відповідно у 5 та 1,7 раза вищими, ніж у молодих чоловіків-добровольців.

Концентрації лозартану у плазмі крові у пацієнтів із кліренсом креатиніну вище 10 мл/хв не відрізнялися від таких в осіб із незміненою функцією нирок. При порівнянні площ під кривою «концентрація-час» (AUC) у пацієнтів із нормальною функцією нирок AUC лозартану виявилася приблизно у 2 рази більшою, ніж у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі.

Плазмові концентрації активного метаболіту не змінюються у пацієнтів із порушенням функції нирок або хворих, які перебувають на гемодіалізі.

Лозартан і його активний метаболіт не можуть бути виведені за допомогою гемодіалізу.

Фармакокінетика у дітей

Фармакокінетика лозартану вивчалася з участю 50 дітей з артеріальною гіпертензією віком від 1 місяця до 16 років після перорального застосування 1 раз на добу в дозах від 0,54 до 0,77 мг/кг (середні дози).

Результати показали, що активний метаболіт лозартану утворюється у пацієнтів усіх вікових груп. Результати вказують на приблизно аналогічні показники фармакокінетики лозартану після перорального застосування у новонароджених і дітей дошкільного і шкільного віку.

Фармакокінетичні показники метаболіту відрізнялися більше залежно від вікової групи. При порівнянні дітей дошкільного віку і підлітків такі відмінності були статистично значущими. Експозиція у новонароджених і дітей віком до 2 років була порівняно високою.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих, а також у дітей віком від 6 років.
- Лікування захворювання нирок у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом II типу з протеїнурією $\geq 0,5$ г/добу - як частина антигіпертензивної терапії.
- Лікування хронічної серцевої недостатності (у пацієнтів віком від 60 років), коли застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) вважається неможливим з причини несумісності, особливо при кашлі, або протипоказане. Пацієнтів із серцевою недостатністю, стан яких стабілізувався при застосуванні інгібітору АПФ, не слід переводити на лікування лозартаном. У пацієнта фракція викиду лівого шлуночка повинна становити ≤ 40 %, стан має бути клінічно стабільним, також пацієнтові слід дотримуватися встановленого режиму лікування щодо хронічної серцевої недостатності.
- Зниження ризику розвитку інсульту у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка, що документально підтверджено за допомогою ЕКГ.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до лозартану або до будь-якого іншого компонента препарату.

Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Тяжкі порушення функції печінки. Одночасне застосування з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73м²) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інші антигіпертензивні препарати можуть посилювати гіпотензивний ефект лозартану. До інших препаратів, що можуть спричинити артеріальну гіпотензію, належать трициклічні антидепресанти, антипсихотичні засоби, баклофен, аміфостин. Основним або побічним ефектом одночасного застосування цих препаратів із гіпотензивними засобами може бути збільшення ризику виникнення артеріальної гіпотензії. Лозартан метаболізується переважно з участю системи цитохрому P450 (CYP) 2C9 з утворенням активного метаболіту карбоксильної кислоти. У ході клінічних досліджень було встановлено, що флуконазол (інгібітор CYP2C9) знижує експозицію активного метаболіту приблизно на 50 %. Встановлено, що одночасне застосування лозартану та рифампіцину (індуктора ферментів метаболізму) призводить до зниження на 40 % концентрації активного метаболіту у плазмі крові. Клінічне значення цього ефекту невідоме. Немає відмінності в експозиції при одночасному застосуванні лозартану та флувастатину (слабкого інгібітору CYP2C9). Так само, як і при застосуванні інших препаратів, які блокують ангіотензин II або його ефекти, одночасне застосування препаратів, що затримують калій в організмі (наприклад калійзберігаючих діуретиків: спіронолактону, тріамтерену, амілориду) або можуть підвищувати рівні калію (таких як гепарин, препарати, що містять триметоприм), або добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм може призвести до підвищення вмісту калію у сироватці крові. Одночасне застосування таких засобів не рекомендоване. Про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові та виникнення токсичних проявів повідомлялося при одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ. Також дуже рідко повідомлялося про такі прояви при застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II. Одночасне лікування препаратами літію та лозартаном слід проводити з обережністю. Якщо застосування такої комбінації вважається необхідним, рекомендовано перевіряти рівень літію в сироватці крові протягом комбінованого лікування.

При одночасному застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II і нестероїдних протизапальних препаратів (наприклад селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), ацетилсаліцилової кислоти у дозах, що чинять протизапальну дію, неселективних НПЗП) може послаблюватися антигіпертензивний ефект. Одночасне застосування антагоністів ангіотензину II або діуретиків із НПЗП може призводити до підвищення ризику погіршення функції нирок, включаючи можливий розвиток гострої ниркової недостатності, а також до підвищення рівня калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів з існуючим порушенням функції нирок. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнтам слід проводити відповідну дегідратацію, також слід розглянути питання щодо моніторингу функції нирок після початку одночасного застосування препаратів, а також періодично впродовж

лікування.

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 зміни 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 і можуть знижувати концентрацію активного метаболіту лозартану, таким чином зменшуючи терапевтичний ефект. Під час прийому таблеток лозартану слід уникати вживання грейпфрутового соку.

Особливості застосування.

Ангіоневротичний набряк

Можливе виникнення ангіоневротичного набряку. Слід часто контролювати стан пацієнтів з ангіоневротичним набряком (набряки обличчя, губ, горла та/або язика) в анамнезі.

Артеріальна гіпотензія і водно-електролітний дисбаланс

Симптоматична артеріальна гіпотензія, особливо після застосування першої дози препарату або після підвищення дози, може виникати у пацієнтів зі зниженим внутрішньосудинним об'ємом або дефіцитом натрію, спричиненими застосуванням сильних діуретиків, дієтичним обмеженням споживання солі, діареєю або блюванням. Такі стани потребують корекції перед початком лікування Лорістою® або зниження початкової дози препарату. Такі ж рекомендації стосуються дітей віком від 6 до 18 років.

Електролітний дисбаланс

Електролітний дисбаланс часто спостерігається у пацієнтів із порушенням функції нирок (з цукровим діабетом або без нього), що слід брати до уваги. Під час клінічного дослідження за участю хворих на цукровий діабет II типу та з нефропатією частота виникнення гіперкаліємії була більшою при лікуванні лозартаном порівняно з такою у групі плацебо. Тому слід часто перевіряти концентрацію калію у плазмі крові і показники кліренсу креатиніну, особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю і кліренсом креатиніну 30-50 мл/хв.

Не рекомендоване одночасне застосування лозартану і калійзберігаючих діуретиків, добавок, що містять калій, замінників солі, що містять калій, або інших препаратів, які можуть підвищувати рівень калію в сироватці крові (наприклад препаратів, що містять триметоприм).

Порушення функції печінки

Грунтуючись на фармакокінетичних даних, що вказують на істотне підвищення концентрації лозартану у плазмі крові хворих на цироз печінки, слід розглянути питання про зниження дози для пацієнтів із наявністю в анамнезі порушень функції печінки. Немає досвіду терапевтичного застосування лозартану пацієнтам із тяжкими

порушеннями функції печінки, тому лозартан не можна приймати таким пацієнтам.

Лозартан не рекомендований для застосування дітям із порушеннями функції печінки.

Порушення функції нирок

Повідомлялося про виникнення змін функції нирок, включаючи ниркову недостатність, що пов'язували з пригніченням ренін-ангіотензинової системи (особливо у пацієнтів із залежністю функції нирок від системи ренін-ангіотензин-альдостерон, тобто пацієнти з тяжкою серцевою недостатністю або з уже існуючими порушеннями функції нирок).

Препарати, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, можуть спричиняти підвищення рівнів сечовини крові та креатиніну сироватки крові у хворих з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки. Ці зміни у функції нирок можуть бути оборотними після припинення терапії. Лозартан слід з обережністю застосовувати пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки.

Застосування дітям із порушеннями функції нирок

Лозартан не рекомендований для застосування дітям зі швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м², оскільки немає відповідних даних щодо застосування.

Протягом періоду застосування лозартану слід регулярно перевіряти функцію нирок, оскільки можливе її погіршення. Особливо це стосується ситуацій, коли лозартан застосовують при наявності інших паталогічних станів (гарячка, дегідратація), які можуть впливати на ниркову функцію.

Одночасне застосування лозартану та інгібіторів АПФ погіршує функцію нирок, тому така комбінація не рекомендована.

Трансплантація нирки

Немає досвіду щодо безпеки застосування препарату пацієнтам, яким нещодавно проведено трансплантацію нирки.

Первинний гіперальдостеронізм

У пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом, як правило, не спостерігається ефекту при застосуванні антигіпертензивних препаратів, що діють шляхом пригнічення ренін-ангіотензинової системи. Тому Лоріста® не рекомендована для цієї групи пацієнтів.

Захворювання коронарних артерій та цереброваскулярні захворювання

Як і при застосуванні інших антигіпертензивних препаратів, надмірне зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічними захворюваннями коронарних артерій та цереброваскулярними захворюваннями може призводити до розвитку інфаркту міокарда або інсульту.

Серцева недостатність

Як і при застосуванні інших препаратів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, у пацієнтів із серцевою недостатністю з порушенням функції нирок або без нього існує ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії і (часто гострого) порушення функції нирок.

Немає достатнього терапевтичного досвіду застосування лозартану пацієнтам із серцевою недостатністю і супутнім тяжким порушенням функції нирок, пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю (клас IV за класифікацією NYHA), а також пацієнтам із серцевою недостатністю і симптоматичною, небезпечною для життя серцевою аритмією. Тому лозартан слід застосовувати з обережністю такій групі пацієнтів. Слід з обережністю одночасно застосовувати комбінацію лозартану з β -блокаторами.

Стеноз аортального і мітрального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і при застосуванні інших вазодилататорів, з особливою обережністю слід призначати препарат пацієнтам зі стенозом аортального або мітрального клапана або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Вагітність

Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II не слід розпочинати у період вагітності. За винятком випадків, коли продовження терапії АРАІІ вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід призначити альтернативну антигіпертензивну терапію із встановленим профілем безпеки щодо застосування у період вагітності. Якщо діагностовано вагітність, лікування АРАІІ слід негайно припинити і, якщо необхідно, слід розпочати альтернативне лікування.

Інші попередження і застереження

Як встановлено стосовно інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, лозартан та інші антагоністи ангіотензину менш ефективні для зниження артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси, ніж в інших пацієнтів, можливо, через низьку активність реніну у групі таких пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Особлива інформація про деякі з допоміжних речовин

Лоріста® містить лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

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 зміни 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 випадку крайньої необхідності подвійної блокади РААС слід ретельно перевіряти функцію нирок, рівень електролітів у крові та артеріальний тиск. Не слід одночасно застосовувати антагоністи рецепторів ангіотензину II та інгібітори АПФ пацієнтам з цукровим діабетом.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Препарат 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 у вагітних.

Епідеміологічні дані стосовно ризику тератогенного впливу внаслідок застосування інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не переконливі, однак невелике зростання ризику не виключене. Оскільки немає контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРАІІ), подібні ризики можуть існувати і для цього класу препаратів. За винятком випадків, коли продовження терапії АРАІІ вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід призначити альтернативну антигіпертензивну терапію зі встановленим профілем безпеки щодо застосування у період вагітності. Якщо діагностовано вагітність, лікування АРАІІ слід негайно припинити і, якщо необхідно, слід розпочати альтернативне лікування. Відомо, що застосування АРАІІ протягом II та III триместрів вагітності спричиняє появу фетотоксичних явищ (зниження функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) і проявів неонатальної токсичності (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо протягом II триместру вагітності застосовувалися АРА ІІ, рекомендовано провести ультразвукове обстеження для перевірки функції нирок і стану кісток черепа.

Стан новонароджених, матері яких застосовували АРАІІ, слід часто перевіряти стосовно розвитку артеріальної гіпотензії.

Період годування груддю

Через відсутність будь-якої інформації щодо застосування лозартану у період годування груддю прийом лозартану не рекомендується. Бажано застосовувати альтернативні препарати з кращими встановленими профілями безпеки у період годування груддю, особливо при годуванні новонароджених або недоношених немовлят.

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

Не проводилися дослідження щодо впливу препарату на здатність управляти автотранспортом та іншими механізмами. Однак слід пам'ятати про можливість розвитку таких побічних реакцій, як запаморочення та сонливість, особливо на початку лікування та при підвищенні дози препарату.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки лозартану слід запивати склянкою води.

Застосування препарату не залежить від прийому їжі.

Артеріальна гіпертензія

Зазвичай початкова і підтримуюча доза для більшості пацієнтів становить 50 мг препарату

1 раз на добу (1 таблетка Лорісти® 50 мг). Максимальний антигіпертензивний ефект досягається на 3-6 тижднів від початку лікування. Для деяких пацієнтів може виявитися сприятливішим підвищення дози препарату до 100 мг 1 раз на добу (вранці).

Лорісту® можна застосовувати у поєднанні з іншими антигіпертензивними препаратами, особливо діуретиками (наприклад, гідрохлоротіазидом).

Пацієнти з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом II типу з протеїнурією $\geq 0,5$ г/добу

Зазвичай початкова доза становить 50 мг (1 таблетка Лорісти®) 1 раз на добу. Дозу можна збільшити до 100 мг 1 раз на добу залежно від того, якими є показники артеріального тиску через 1 місяць після початку лікування. Лорісту® можна застосовувати з іншими антигіпертензивними препаратами (наприклад діуретиками, блокаторами кальцієвих каналів, блокаторами α - або β -рецепторів та препаратами центральної дії), а також з інсуліном та іншими гіпоглікемічними препаратами, які широко застосовуються (наприклад сульфонілсечовиною, глітазонами та інгібіторами глюкозидази).

Серцева недостатність

Зазвичай початкова доза Лорісти® у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю становить 12,5 мг 1 раз на добу. Як правило, доза титрується з тижневим інтервалом (а саме: 12,5 мг на добу, 25 мг на добу, 50 мг на добу) до звичайної підтримуючої дози 50 мг (1 таблетка Лорісти®) 1 раз на добу залежно від індивідуальної переносимості.

Зниження ризику розвитку інсульту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка, що документально підтверджено за допомогою ЕКГ

Зазвичай початкова доза становить 50 мг лозартану (1 таблетка Лорісти® 50 мг) 1 раз на добу. Залежно від змін рівня артеріального тиску до лікування слід додати гідрохлоротіазид у низькій дозі та/або збільшити дозу Лорісти® до 100 мг 1 раз на добу.

Окремі групи пацієнтів

Застосування пацієнтам зі зниженим об'ємом циркулюючої крові

Пацієнтам зі зниженим об'ємом циркулюючої крові (наприклад, унаслідок лікування високими дозами діуретиків) розпочинати терапію необхідно з дози 25 мг 1 раз на добу.

Застосування пацієнтам із порушенням функції нирок та пацієнтам, яким проводять сеанси гемодіалізу

При призначенні Лорісти® пацієнтам із порушенням функції нирок та пацієнтам, яким проводять сеанси гемодіалізу, початкову корекцію дози проводити не потрібно.

Застосування пацієнтам із порушенням функції печінки

Для пацієнтів із порушенням функції печінки в анамнезі слід розглянути питання щодо призначення препарату у меншій дозі. Немає досвіду лікування пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки, тому лозартан протипоказаний цій групі пацієнтів.

Педіатрична популяція

Безпечність та ефективність у дітей віком від 6 місяців до 6 років не встановлені. Наявні дані наведено в розділі «Фармакологічні властивості», але рекомендації з дозування для цієї групи пацієнтів надати неможливо.

Пацієнти віком від 6 до 18 років. Для дітей, які можуть ковтати таблетки і в яких маса тіла більше 20 кг та менше 50 кг, рекомендована доза становить 25 мг 1 раз на добу. У виняткових випадках дозу можна збільшити до максимальної – 50 мг 1 раз на добу. Дозу слід коригувати залежно від впливу на рівень артеріального тиску. У пацієнтів з масою тіла понад 50 кг зазвичай разова доза становить 50 мг 1 раз на добу. У виняткових випадках дозу можна збільшити до максимальної – 100 мг 1 раз на добу. Застосування доз, що перевищують 1,4 мг/кг (або більше 100 мг) на добу, у дітей не вивчалось.

Лозартан не рекомендований для застосування дітям віком до 6 років, оскільки даних щодо застосування препарату у цій групі пацієнтів недостатньо.

Препарат не рекомендується для застосування дітям зі швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м², оскільки немає відповідних даних щодо застосування.

Лозартан також не рекомендується для застосування дітям із порушенням функції печінки.

Застосування пацієнтам літнього віку

Як правило, немає потреби у коригуванні початкової дози для пацієнтів літнього віку, хоча слід враховувати можливість призначення препарату у початковій дозі 25 мг пацієнтам від 75 років.

Діти.

Лозартан не рекомендується для застосування дітям віком до 6 років, оскільки щодо цієї групи пацієнтів дані є обмеженими.

Передозування.

Симптоми

Існують обмежені дані щодо передозування лозартаном. Залежно від ступеня інтоксикації можуть з'являтися такі симптоми, як артеріальна гіпотензія, тахікардія, можлива брадикардія.

Лікування

Лікувальні заходи залежать від тривалості часу, що минув після прийому препарату, характеру і тяжкості симптомів. Пріоритетним заходом має бути стабілізація функції серцево-судинної системи. Після перорального передозування показане застосування активованого вугілля у відповідній дозі. Рекомендованими заходами є стимуляція блювання та промивання шлунка. Пізніше слід часто контролювати основні показники життєдіяльності організму та коригувати при необхідності. Лозартан та активні метаболіти не видаляються при проведенні гемодіалізу.

Побічні реакції.

Побічною реакцією, про яку найчастіше повідомлялося під час клінічних досліджень, було запаморочення.

Діти.

Профіль побічних реакцій у дітей подібний до профілю у дорослих пацієнтів. Дані стосовно побічних реакцій у дітей обмежені.

Артеріальна гіпертензія.

З боку нервової системи: запаморочення, сонливість, головний біль, безсоння, м'язові судоми.

З боку серця: відчуття серцебиття, стенокардія.

З боку судин: симптоматична гіпотензія (особливо у пацієнтів з внутрішньосудинною дегідратацією, наприклад у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або при лікуванні діуретиками у високих дозах), дозозалежний ортостатичний ефект.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висип.

З боку шлунково-кишкового тракту: абдомінальний біль, диспепсія, запор.

З боку респіраторної системи: кашель, нежить, синусит, фарингіт, інфекція верхніх дихальних шляхів.

Загальний стан та порушення, пов'язані зі способом застосування препарату: астенія, слабкість, набряки.

Лабораторні показники. Зміни стандартних лабораторних показників рідко були пов'язані із застосуванням таблеток лозартану. Рівень АЛТ підвищувався рідко і зазвичай нормалізувався після припинення застосування препарату. Гіперкаліємія (рівень калію у сироватці крові > 5,5 ммоль/л) спостерігалася у 1,5 % пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Пацієнти з гіпертрофією лівого шлуночка серця.

З боку нервової системи: запаморочення.

З боку органів слуху та лабіринту: вертиго.

Загальний стан та порушення, пов'язані зі способом застосування препарату: астенія/слабкість.

Хронічна серцева недостатність.

З боку нервової системи: запаморочення, головний біль, парестезія.

З боку серця: синкопе, фібриляція передсердь, інсульт.

З боку судин: артеріальна гіпотензія, включаючи дозозалежний ортостатичний ефект.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: диспное.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, нудота, блювання.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: кропив'янка, свербіж, висип.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: порушення функції нирок, ниркова недостатність

Загальний стан та порушення, пов'язані зі способом застосування препарату: астенія/слабкість.

Лабораторні показники: гіперкаліємія, підвищення рівня сечовини крові, креатиніну у сироватці крові та калію у сироватці крові.

Артеріальна гіпертензія і цукровий діабет типу II, що супроводжується захворюванням нирок.

З боку нервової системи: запаморочення.

З боку судин: артеріальна гіпотензія.

Загальний стан та порушення, пов'язані зі способом застосування препарату: астенія/слабкість.

Лабораторні показники: гіпоглікемія, гіперкаліємія.

Додаткові побічні реакції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: анемія.

З боку серця: синкопе, пальпітація.

З боку судин: ортостатична гіпотензія.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у спині.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: інфекції сечовивідних шляхів.

Загальний стан та порушення, пов'язані зі способом застосування препарату: грипоподібні симптоми.

Лабораторні показники: гіперкаліємія (у пацієнтів із цукровим діабетом типу II і нефропатією).

Постмаркетингове спостереження.

З боку системи крові та лімфатичної системи: анемія, тромбоцитопенія.

З боку органів слуху та лабіринту: дзвін у вухах.

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 набряки обличчя, губ, глотки та/або

язика); у деяких пацієнтів в анамнезі був ангіоневротичний набряк, пов'язаний із застосуванням інших препаратів, у тому числі інгібіторів АПФ; васкуліт, включаючи пурпуру Шенляйна-Геноха.

З боку нервової системи: мігрень, дисгевзія.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: кашель.

З боку шлунково-кишкового тракту: діарея, панкреатит, блювання.

Загальний стан та порушення, пов'язані зі способом застосування препарату: нездужання.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: гепатит, порушення функції печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: кропив'янка, свербіж, висип, фоточутливість, еритродермія.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: міалгія, артралгія, рабдоміоліз.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз: еректильна дисфункція/імпотенція.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: як наслідок інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи повідомлялося про зміни функції нирок, включаючи ниркову недостатність, у пацієнтів групи ризику; такі зміни ниркової функції можуть бути оборотними при припиненні терапії.

З боку психіки: депресія.

Лабораторні показники: гіпонатріємія.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

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, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

ТАД Фарма ГмбХ, Німеччина/TAD Pharma GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Хайнц-Лохманн-Штрассе 5, 27472 Куксхавен, Німеччина/Heinz-Lohmann-Strasse 5, 27472 Cuxhaven, Germany.