

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Лозартан 100/гідрохлоротіазид 12,5 КРКА

Лозартан 100/гідрохлоротіазид 25 КРКА

Лозартан 50/гідрохлоротіазид 12,5 КРКА

(Losartan 100/hydrochlorothiazide 12,5 KRKA)

(Losartan 100/hydrochlorothiazide 25 KRKA)

(Losartan 50/hydrochlorothiazide 12,5 KRKA)

Склад:

діючі речовини: лозартан, гідрохлоротіазид;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить:

100 мг лозартану калію і 12,5 мг гідрохлоротіазиду або

100 мг лозартану калію і 25 мг гідрохлоротіазиду, або

50 мг лозартану калію і 12,5 мг гідрохлоротіазиду;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол 4000, тальк, барвник хіноліновий жовтий (Е 104) – лише у препаратах Лозартан 50/гідрохлоротіазид 12,5 КРКА та Лозартан 100/гідрохлоротіазид 25 КРКА, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

Лозартан 100/гідрохлоротіазид 12,5 КРКА: білі овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою

оболонкою;

Лозартан 100/гідрохлоротіазид 25 КРКА: жовті овальні, дещо двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою;

Лозартан 50/гідрохлоротіазид 12,5 КРКА: жовті овальні, дещо двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рискою з одного боку, яка не призначена для поділу таблетки.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Лозартан і діуретики. Код АТХ C09D A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лозартан/гідрохлоротіазид

Доведено, що дія компонентів препарату на артеріальний тиск адитивна, отже, препарат більшою мірою знижує артеріальний тиск, ніж його компоненти окремо. Крім того, внаслідок діуретичного ефекту гідрохлоротіазид збільшує активність реніну у плазмі крові та виділення альдостерону, знижує концентрацію калію і збільшує рівень ангіотензину II у плазмі крові. Прийом лозартану блокує всі фізіологічні ефекти ангіотензину II і у зв'язку з пригніченням ефектів альдостерону може сприяти зменшенню втрати калію, пов'язаної із застосуванням діуретика.

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

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

Комбінація лозартану / гідрохлоротіазиду ефективна для зниження артеріального тиску у чоловіків та жінок, пацієнтів негроїдної раси та в осіб інших рас, у молодших пацієнтів (< 65 років) та пацієнтів літнього віку (≥ 65 років); препарат ефективний для пацієнтів з будь-яким ступенем тяжкості артеріальної гіпертензії.

Лозартан

Лозартан – це синтетичний антагоніст рецептора ангіотензину II (тип AT₁), що застосовується перорально. Ангіотензин II, потужний судинозвужувальний засіб, є первинним активним гормоном ренін-ангіотензинової системи (РАС) і важливим визначальним фактором патофізіології артеріальної гіпертензії. Ангіотензин II зв'язується з рецепторами AT₁, які

містяться у багатьох тканинах (наприклад: гладких м'язах судин, надниркових залозах, нирках і серці), і виявляє кілька важливих біологічних ефектів, у тому числі вазоконстрикцію та звільнення альдостерону. Ангіотензин II також стимулює проліферацію клітин гладкої мускулатури.

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

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

Лозартан та його основний активний метаболіт мають виразніший афінитет до рецептора AT_1 , ніж до рецептора AT_2 . Активний метаболіт, за розрахунками об'ємного відсотка, у 10–40 разів ефективніший, ніж лозартан.

У дослідженні, спеціально розробленому для оцінки частоти виникнення кашлю у пацієнтів, які отримували лозартан, порівняно з пацієнтами, які отримували інгібітори АПФ, частота виникнення кашлю, про яку повідомляли пацієнти, які отримували лозартан або гідрохлоротіазид, була схожою та значно нижчою, ніж у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ. Також загальний аналіз даних 16 подвійно сліпих клінічних досліджень за участю 4131 пацієнта показав, що частота випадків розвитку кашлю, про які ініціативно повідомляли пацієнти, які отримували лозартан, була схожою (3,1 %) із частотою у пацієнтів, які отримували плацебо (2,6 %) або гідрохлоротіазид (4,1 %), у той час як цей показник становив 8,8 % у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ.

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

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

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

Дослідження у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

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

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

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

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

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

Середня тривалість періоду подальшого спостереження становила 4,8 року.

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

Між групами лікування не відзначалося значної різниці частоти летальних наслідків через серцево-судинні захворювання та інфаркт міокарда.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

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

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

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

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

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид є діуретиком тіазидового ряду. Механізм антигіпертензивної дії тіазидних діуретиків невідомий. Тіазиди впливають на ренальний тубулярний механізм електrolітної реабсорбції, тим самим безпосередньо підвищуючи секрецію натрію та хлору у приблизно однакових кількостях. Діуретичний вплив гідрохлоротіазиду знижує об'єм плазми крові, підвищує активність реніну у плазмі крові, підвищує секрецію альдостерону з послідовним зростанням показників калію в сечі і втратою бікарбонату та зниженням рівня калію в сироватці крові. Можливо, через блокаду ренін-альдостеронової системи (РАС) супутнє призначення антагоністів рецепторів ангіотензину II сприяє оборотній втраті калію, пов'язане з діуретиком тіазидового ряду.

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

Немеланомний рак шкіри (НМРШ)

На підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігався кумулятивний дозозалежний зв'язок між гідрохлоротіазидом та НМРШ. Одне дослідження включало популяцію, що складалася з 71533 випадків базальноклітинної карциноми (БКК) та 8629 випадків плоскоклітинної карциноми (ПКК), яку порівнювали з 1430833 та 172462 особами контрольованої популяції відповідно. Високі дози гідрохлоротіазиду (≥ 50000 мг кумулятивна доза) асоціювалися з коригованим ВР 1,29 (95 % ДІ: 1,23–1,35) для БКК та 3,98 (95 % ДІ: 3,68–4,31) для ПКК. Спостерігався чіткий взаємозв'язок між кумулятивною дозою та відповіддю ББК та ППК. Інше дослідження показало можливий взаємозв'язок між раком губи (ПКК) та впливом гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губи порівнювали з 63067 особами контрольної популяції, використовуючи стратегію випадкової вибіркової сукупності. Співвідношення кумулятивна доза – відповідь було продемонстровано з корегуванням ВР 2,1 (95 % ДІ: 1,7–2,6), який збільшувався до 3,9 (3,0–4,9) для високих доз (~ 25000 мг) та ВР 7,7 (5,7–10,5) для найвищої кумулятивної дози (~ 100000 мг) (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Лозартан

Після перорального застосування лозартан добре всмоктується і зазнає первинного метаболізму з утворенням одного активного карбоксильного метаболіту та інших фармакологічно неактивних метаболітів. Системна біодоступність лозартану становить приблизно 33 %. Максимальна концентрація лозартану та його активного метаболіту досягається приблизно через 1 годину і через 3–4 години після прийому відповідно. Прийом їжі не спричиняє клінічно значущих відхилень фармакокінетичного профілю.

Розподіл

Лозартан

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

Гідрохлоротіазид

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

Біотрансформація

Лозартан

Приблизно 14 % перорально або внутрішньовенно введеної дози лозартану метаболізується у його активний метаболіт. Після перорального або внутрішньовенного введення лозартану, міченого ^{14}C , радіоактивність плазми крові пов'язана з лозартаном та його активним метаболітом. В 1 % досліджених осіб лозартан тільки незначною мірою перетворюється на

активний метаболіт.

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

Виведення

Лозартан

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

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

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

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

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид не метаболізується, але швидко виводиться нирками. Коли концентрації препарату у плазмі крові контролювали протягом принаймні 24 годин, період напіввиведення з плазми крові гідрохлоротіазиду становив 5,6–14,8 години. Принаймні 61 % пероральної дози виводиться у незміненому вигляді протягом 24 годин.

Характеристики у пацієнтів

Лозартан/гідрохлоротіазид

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

Лозартан.

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

У фармакокінетичних дослідженнях було показано, що у здорових добровольців чоловічої статі японського і неапонського походження площа під фармакокінетичною кривою

«концентрація-час» (AUC) лозартану не відрізнялася. Проте AUC метаболіту карбонової кислоти (Е-3174) відрізняється у двох групах, при цьому його експозиція у добровольців японського походження перевищувала таку, як у добровольців неапонського походження, в 1,5 рази. Клінічне значення цих результатів невідоме.

Лозартан та активний метаболіт не видаляються при проведенні гемодіалізу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування есенціальної гіпертензії у пацієнтів, у яких адекватний контроль за артеріальним тиском не забезпечується за допомогою одного лозартану або одного гідрохлоротіазиду.

Протипоказання.

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

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

Анурія.

Тяжка печінкова недостатність; холестаз.

Обструктивні захворювання жовчовивідних шляхів.

Терапевтично резистентна гіпокаліємія або гіперкальціємія.

Рефрактерна гіпонатріємія.

Симптоматична гіперурикемія/подагра.

II та III триместр вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Діти.

Одночасне застосування препарату з лікарськими засобами, що містять аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лозартан

Були повідомлення про те, що рифампіцин та флуконазол знижують рівень активного

метаболіту. Клінічні наслідки цих взаємодій не оцінювалися.

Як і інші препарати, що блокують рецептори ангіотензину II або їх ефекти, супутній прийом калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіринолактону, триамтерену, амілориду), калієвих добавок або сольових замінників, що містять калій, або інші препарати, які можуть підвищувати рівень калію (наприклад, лікарські засоби, що містять триметоприм) може призвести до збільшення рівня калію в сироватці крові. Супутнє застосування не рекомендується.

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

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (ацетилсаліцилова кислота в режимі протизапального дозування, селективні інгібітори ЦОГ-2) та неселективні нестероїдні протизапальні лікарські засоби можуть зменшити антигіпертензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II. Супутній прийом антагоністів рецепторів ангіотензину II або діуретиків та нестероїдних протизапальних лікарських засобів може призвести до погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, та збільшення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок. Таку комбінацію слід приймати з обережністю, особливо особам літнього віку. Пацієнти потребують забезпечення адекватної гідратації і проведення ретельного контролю функції нирок на початку супутньої терапії та періодично після неї.

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

У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана з підвищеним ризиком побічних явищ, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і погіршення функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно з прийомом одного препарату, що блокує РААС (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Інші препарати, які можуть спричинити артеріальну гіпотензію як основне захворювання або побічний ефект, – це трициклічні антидепресанти, нейролептики, баклофен, аміфостин. Супутнє застосування цих препаратів може підвищити ризик артеріальної гіпотензії.

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

Гідрохлоротіазид

При паралельному прийомі з тіазидними діуретиками можуть взаємодіяти нижчезазначені препарати:

алкоголь, барбітурати, наркотики або антидепресанти: може виникати посилення ортостатичної гіпотензії;

антидіабетичні препарати (пероральні препарати та інсулін): лікування тіазидами може

впливати на переносимість глюкози. Може бути потрібне коригування дози антидіабетичного препарату. Метформін слід застосовувати з обережністю через ризик лактацидозу, спричиненого можливою функціональною нирковою недостатністю, що пов'язана з гідрохлоротіазидом;

інші антигіпертензивні засоби: адитивний ефект;

смоли холестерину та коlestиполу: абсорбція гідрохлоротіазиду порушується при наявності смол аніонного обміну. Одноразові дози холестерину або коlestиполу зв'язують гідрохлоротіазид і знижують його абсорбцію з травного тракту відповідно до 85 % та 43 %;

кортикостероїди, адренкортикотропний гормон: посилює зниження електролітів, особливо гіпокаліємію;

пресорні аміни (наприклад адреналін): можливе зниження реакції на пресорні аміни, але цього недостатньо для припинення їх прийому;

скелетно-м'язові релаксанти, недеполяризовані (наприклад тубокурарин): можливе виникнення підвищення реакції на застосування м'язового релаксantu;

літій: діуретичні препарати зменшують кліренс літію через нирки та збільшують ризик токсичності літію; супутній прийом не рекомендується;

лікарські засоби, що застосовуються для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол): може бути потрібне коригування дози лікарських засобів, що сприяють виведенню сечової кислоти, оскільки гідрохлоротіазид може підвищити рівень сечової кислоти в сироватці крові. Може виникнути потреба у підвищенні дози пробенециду або сульфінпіразону. Супутній прийом тіазиду може підвищити частоту появи реакцій підвищеної чутливості до алопуринолу;

антихолінергічні засоби (наприклад атропін, біпериден): можливе підвищення біодоступності діуретиків тіазидового ряду, пов'язане зі зниженням рухової активності ШКТ і швидкості випорожнення шлунка;

цитотоксичні препарати (наприклад циклофосфамід, метотрексат): тіазиди можуть знизити виведення цитотоксичних лікарських засобів нирками та посилити їх мієлосупресивні ефекти;

саліцилати: у разі прийому високих доз саліцилатів гідрохлоротіазид може посилити токсичний ефект саліцилатів на центральну нервову систему (ЦНС);

метилдопа: були окремі повідомлення про гемолітичну анемію, що виникала під час супутнього прийому гідрохлоротіазиду та метилдопи;

циклоспорин: супутнє лікування циклоспорином може підвищити ризик гіперурикемії та ускладнень типу подагри;

серцеві глікозиди: гіпокаліємія або гіпомагніємія, спричинена тіазидами, може спонукати до початку серцевих аритмій, спричинених прийомом серцевих тіазидів;

лікарські засоби, на які впливає порушення рівня калію у сироватці крові: періодичний моніторинг калію у сироватці крові та ЕКГ рекомендуються при застосуванні препарату лозартан/гідрохлоротіазид з лікарськими засобами, на які впливає порушення рівня калію в сироватці крові (такими як серцеві глікозиди та антиаритмічні засоби), та з лікарськими

засобами, що спричиняють шлуночкову тахікардію «*torsades de pointes*» (включаючи деякі антиаритмічні засоби); гіпокаліємія виступає фактором, що провокує шлуночкову тахікардію «*torsades de pointes*»:

- антиаритмічні препарати класу Ia (наприклад квінідин, гідроквінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі нейролептики (наприклад тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амісульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші (наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін внутрішньовенно).

Солі кальцію. Тіазидні діуретики можуть збільшувати рівні кальцію в сироватці крові через зменшення виведення. Якщо необхідно застосовувати препарати, що збільшують вміст кальцію, то слід перевіряти рівень кальцію в сироватці крові та відповідно коригувати дозу кальцію.

Взаємодії під час лабораторних аналізів

Завдяки впливу на метаболізм кальцію тіазиди можуть взаємодіяти при проведенні тесту на функцію паращитовидної залози (див. розділ «Особливості застосування»).

Карбамазепін. Ризик симптоматичної гіпонатріємії. Необхідний клінічний та біологічний моніторинг.

Контрастне середовище з йодом. У випадку спричиненого діуретиками зневоднення існує підвищений ризик гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах йодного препарату.

Перед застосуванням препарату необхідно відновити водний баланс організму пацієнта.

Амфотерицин В (парентеральний), кортикостероїди, адренкортикотропний гормон або стимулювальні проносні засоби та гліциризин (міститься в солодці). Гідрохлоротіазид може посилити дисбаланс електролітів, особливо гіпокаліємію.

Особливості застосування.

Лозартан

Ангіоневротичний набряк

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

Артеріальна гіпотензія та зниження внутрішньосудинного об'єму

Після прийому першої дози препарату може розвинути симптоматична артеріальна гіпотензія у пацієнтів, які до застосування препарату інтенсивно лікувалися діуретиками,

обмежували вживання солі з їжею або у яких була діарея чи блювання. Такі стани слід коригувати перед застосуванням препарату (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання»).

Дисбаланс електролітів

Дисбаланс електролітів є частим явищем, на яке слід звертати увагу пацієнтів з порушенням функції нирок з/без цукрового діабету. Тому слід ретельно контролювати концентрацію калію у плазмі крові та кліренс креатиніну; особливо слід встановити моніторинг за пацієнтами із серцевою недостатністю та кліренсом креатиніну 30–50 мл/хв.

Супутнє застосування калійзберігаючих діуретиків, калієвих добавок та сольових замінників, що містять калій, або інших лікарських засобів, які можуть підвищувати рівень калію в сироватці крові (наприклад, лікарські засоби, що містять триметоприм) з комбінацією лозартан/гідрохлоротіазид не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення функції печінки

Спираючись на фармакокінетичні дані, які демонструють значно підвищену концентрацію лозартану в плазмі крові у пацієнтів з цирозом, таку комбінацію слід застосовувати з обережністю пацієнтам з наявністю в анамнезі легких або помірних порушень функції печінки. Немає терапевтичного досвіду застосування лозартану пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки, тому комбінація лозартан/гідрохлоротіазид протипоказана таким пацієнтам (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок

Внаслідок пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) повідомляли про зміни функції нирок, включаючи ниркову недостатність (у пацієнтів, у яких функція нирок залежить від РААС, наприклад у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або вже існуючими порушеннями функції нирок).

Як і у разі застосування інших препаратів, що впливають на РААС, також повідомляли про підвищення сечовини в крові та креатиніну в сироватці крові у пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки; ці зміни функції нирок можуть бути оборотними після припинення терапії. Лозартан слід застосовувати з обережністю пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки.

Трансплантація нирки

Відсутній досвід застосування пацієнтам з нещодавно проведеною трансплантацією нирки.

Первинний гіперальдостеронізм

Пацієнти з первинним альдостеронізмом, як правило, терапевтично не реагують на прийом антигіпертензивних лікарських засобів, які діють через пригнічення РААС. Тому не рекомендується застосування препарату цій групі пацієнтів.

Коронарна хвороба серця та інсульт

Як і у разі застосування інших антигіпертензивних препаратів, надмірне зниження

артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною серцево-судинною та цереброваскулярною хворобою може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Серцева недостатність

У пацієнтів із серцевою недостатністю, з порушеннями функції нирок або без них існує (як і при застосуванні інших препаратів, що впливають на РААС) ризик тяжкої артеріальної гіпотензії та порушення функції нирок (часто гостре).

Стеноз аорти та мітрального клапана, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і інші судинорозширювальні препарати, слід обережно призначати препарат пацієнтам зі стенозом аорти або мітрального клапана або гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією.

Кишковий ангіоневротичний набряк

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

Етнічні особливості

Як і інші інгібітори АПФ, лозартан та інші антагоністи рецепторів ангіотензину II можуть бути менш ефективними у зниженні артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси порівняно з пацієнтами інших рас, можливо, через більш високу поширеність станів з низьким рівнем реніну в осіб негроїдної раси.

Вагітність

Прийом антагоністів рецепторів ангіотензину II не слід розпочинати у період вагітності. Якщо продовження терапії антагоністами рецепторів ангіотензину II не вважається важливим, пацієнток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, що має затверджений профіль безпеки застосування у період вагітності. Якщо вагітність уже виявлена, лікування препаратом слід негайно припинити та, якщо це можливо, розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-алдостеронні системи (РААС)

Існують докази того, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та знижує функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому подвійна блокада РААС при комбінованому застосуванні інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Фармакодинамічні властивості» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Не слід одночасно застосовувати інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Гідрохлоротіазид

Артеріальна гіпотензія та електролітний/рідинний дисбаланс

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

Метаболічні та ендокринні ефекти

Тіазидна терапія може ускладнити переносимість глюкози. Може бути потрібне коригування дози антидіабетичних препаратів, включаючи інсулін (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Латентний цукровий діабет може проявитися під час терапії тіазидами.

Тіазиди можуть зменшити виведення кальцію із сечею та спричинити супутнє та незначне підвищення рівнів кальцію в сироватці крові. Помітна гіперкальціємія може бути проявом прихованого гіперальдостеронізму.

Застосування тіазидів слід припинити перед проведенням аналізу функції парашитовидних залоз.

Підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів може асоціюватися з терапією тіазидними діуретиками.

У деяких пацієнтів внаслідок впливу тіазидної терапії може виникнути гіперурикемія та/або загострення подагри. Оскільки лозартан знижує рівень сечової кислоти, то лозартан у комбінації з гідрохлоротіазидом посилює спричинену діуретиками гіперурикемію.

Порушення функції печінки

Тіазиди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушеннями функції печінки або прогресуючою хворобою печінки, оскільки це може спричинити внутрішньопечінковий холестаза, пізніше мінімальні зміни рідинного та електролітного балансу можуть призвести до печінкової коми.

Комбінація лозартан/гідрохлоротіазид протипоказана пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділи «Протипоказання», «Фармакокінетика»).

Інші

У пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії чи бронхіальної астми або без, які приймають тіазиди, можуть виникати реакції підвищеної чутливості. При застосуванні тіазидів було зафіксовано погіршення та активацію червоного вовчака.

Особлива інформація про деякі інгредієнти

Препарати містять лактозу, тому пацієнтам з рідкісною спадковою формою непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід

застосовувати цей препарат.

Препарати містять барвник, який може спричинити алергічні реакції.

Немеланомний рак шкіри

Під час двох епідеміологічних досліджень, проведених на базі Данського національного реєстру раку, спостерігався підвищений ризик розвитку НМРШ (БКК та ПКК) із впливом підвищених кумулятивних доз гідрохлоротіазиду. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може бути потенційним механізмом розвитку НМРШ.

Пацієнтів, які приймають гідрохлоротіазид, слід проінформувати про ризик розвитку НМРШ, їм слід рекомендувати регулярно перевіряти їхню шкіру на наявність нових уражень та негайно повідомити про будь-які підозрілі ураження шкіри. Рекомендовані можливі запобіжні заходи, такі як обмежений вплив сонячного світла та ультрафіолетових променів, а в разі впливу пацієнтам слід проводити відповідні заходи захисту, щоб мінімізувати ризик розвитку раку шкіри. Підозрілі ураження шкіри слід негайно досліджувати, включаючи гістологічні дослідження методом біопсії. Доцільність застосування гідрохлоротіазиду також слід повторно оцінити у пацієнтів, які раніше перенесли НМРШ (див. розділ «Побічні реакції»).

Гостра закритокутова глаукома

Сульфаніламід або сульфаніламідні похідні викликають ідіосинкратичні реакції, що призводять до гострої транзиторної міопатії та гострої закритокутової глаукоми. До симптомів належать зниження гостроти зору чи біль в очах, які зазвичай виникають протягом періоду від кількох годин до одного тижня після введення препарату. Відсутність лікування гострої закритокутової глаукоми може призвести до остаточної втрати зору. Лікування гідрохлоротіазидом слід припинити якомога швидше. Може бути потрібна термінова медична, в тому числі хірургічна допомога, якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати наявність в анамнезі алергії до сульфонамідів чи пеніциліну.

Гостра респіраторна токсичність

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), після прийому гідрохлоротіазиду. Набряк легенів зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення стану легень та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, Лозартан 100/гідрохлоротіазид 12,5 КРКА, Лозартан 100/гідрохлоротіазид 25 КРКА або Лозартан 50/гідрохлоротіазид 12,5 КРКА слід відмінити та призначити відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Застосування інгібіторів ангіотензину II протягом I триместру вагітності не рекомендовано (див. розділ «Особливості застосування»). Прийом інгібіторів ангіотензину II протипоказане протягом II та III триместру вагітності (див. розділи «Протипоказання»),

«Особливості застосування»).

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

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

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

Немовлят, матері яких приймали інгібітори ангіотензину II, слід ретельно контролювати щодо артеріальної гіпотензії.

Гідрохлоротіазид

Існує обмежений досвід застосування гідрохлоротіазиду у період вагітності, особливо у I триместрі. Дослідження на тваринах обмежені.

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

Гідрохлортіазид не слід застосовувати для лікування гастоційного набряку, а також гастоційної артеріальної гіпертензії або при експлампсії через виникнення ризику зменшення об'єму плаценти і гіперфузії плаценти без позитивного впливу на перебіг захворювання.

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

Період годування груддю

Антагоністи рецепторів ангіотензину II (АРАII)

Невідомо, чи проникає лазартан/гідрохлоротіазид у грудне молоко. Не рекомендується застосовувати препарат у період годування груддю. Пацієнта слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має затверджений профіль безпеки застосування у період годування груддю, особливо новонароджених або недоношених дітей.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид проникає у грудне молоко у невеликих кількостях. Тіазиди у високих дозах,

спричиняючи інтенсивний діурез, можуть пригнічувати лактацію. Препарат не рекомендується застосовувати у період годування груддю. При застосуванні препарату у період годування груддю дози повинні бути якомога нижчими.

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

Не проводили ніяких досліджень щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механічними засобами.

Однак під час керування автотранспортом або роботи зі складними механізмами при застосуванні антигіпертензивних препаратів, особливо на початку лікування або при збільшенні дози, можливе запаморочення або сонливість.

Спосіб застосування та дози.

Комбінацію лозартан/гідрохлоротіазид можна застосовувати разом з іншими антигіпертензивними препаратами (див. розділ «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетичні властивості»). Лозартан/гідрохлоротіазид не призначати як початкову терапію. Препарат застосовувати пацієнтам, артеріальний тиск яких не контролюється тільки лозартаном або гідрохлоротіазидом.

Таблетки слід ковтати, запиваючи склянкою води, незалежно від прийому їжі.

При наявності показань у пацієнтів, у яких артеріальний тиск не піддається контролю достатньою мірою, можливий початковий перехід від монотерапії до прийому комбінованого препарату з фіксованою дозою.

Визначення дози препарату здійснювати шляхом підбору дози окремих компонентів (лозартаном та гідрохлоротіазидом).

Артеріальна гіпертензія

Звичайна підтримуюча доза – 1 таблетка препарату Лозартан 50/гідрохлоротіазид 12,5 КРКА 1 раз на добу. Пацієнтам, яким застосування 1 таблетки препарату Лозартан 50/гідрохлоротіазид 12,5 КРКА не дає достатнього ефекту, дозу препарату можна підвищити до 2 таблеток даного дозування 1 раз на добу або ж до 1 таблетки препарату Лозартан 100/гідрохлоротіазид 25 КРКА 1 раз на добу. Максимальна доза – 1 таблетка препарату Лозартан 100/гідрохлоротіазид 25 КРКА 1 раз на добу. Зазвичай антигіпертензивний ефект досягається протягом 3-4 тижнів після початку терапії.

Лозартан 100/гідрохлоротіазид 12,5 КРКА призначений для тих пацієнтів, які отримують доведену шляхом титрування дозу лозартану 100 мг і які потребують додаткового контролю артеріального тиску.

Застосування пацієнтам з порушенням функції нирок та пацієнтам, які проходять сеанси гемодіалізу

Не потрібно жодного коригування початкової дози для пацієнтів з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв). Застосування лозартану та гідрохлоротіазиду не рекомендовано пацієнтам, які проходять сеанси гемодіалізу. Таблетки з комбінацією лозартан/гідрохлоротіазид не слід застосовувати пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування пацієнтам зі зменшенням внутрішньосудинного об'єму

Перед застосуванням препарату слід провести коригування зменшення об'єму рідини та/або солі.

Застосування пацієнтам з порушеннями функції печінки

Препарат протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування пацієнтам літнього віку

Зазвичай немає необхідності в коригуванні дози для пацієнтів літнього віку.

Діти.

Досвід застосування препарату дітям відсутній, тому комбінацію лозартан/гідрохлоротіазид не слід застосовувати дітям (віком до 18 років).

Передозування.

Симптоми

Немає жодної специфічної інформації про лікування передозування препарату. Лікування симптоматичне та підтримуюче. Прийом лозартану/гідрохлоротіазиду слід припинити та встановити ретельний нагляд за пацієнтом. Запропоновані заходи включають викликання блювання, якщо прийом відбувався нещодавно, а також лікування зневоднення, дисбалансу електролітів, печінкової коми та артеріальної гіпотензії за допомогою симптоматичної терапії.

Лозартан

Найбільш імовірним проявом передозування може бути артеріальна гіпотензія і тахікардія; брадикардія може бути наслідком парасимпатичної (вагусної) стимуляції. При виникненні симптоматичної артеріальної гіпотензії слід розпочати підтримуюче лікування.

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

Гідрохлоротіазид

Основні прояви та симптоми спричинені зниженням електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія) та зневодненням, яке є результатом надмірного діурезу. При одночасному прийомі серцевих глікозидів гіпокаліємія може спричинити посилення серцевих аритмій.

Гідрохлоротіазид видаляється за допомогою гемодіалізу, проте ступінь видалення не був встановлений.

Побічні реакції.

Нижче вказані побічні реакції, класифіковані за системами органів та частотою їх проявів:

- дуже часто ($\geq 1/10$);
- часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
- нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);
- рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);
- дуже рідко ($< 1/10000$);
- невідомо (не можна визначити за наявними даними).

Під час клінічних досліджень лозартану калію та гідрохлоротіазиду ніяких побічних реакцій, характерних для даної комбінації, не спостерігалось. Побічні реакції обмежувалися тими, які раніше спостерігалися при застосуванні лозартану калію та/або гідрохлоротіазиду.

Відомо, що у процесі контрольованих клінічних досліджень у пацієнтів з первинною артеріальною гіпертензією, які приймали лозартан і гідрохлоротіазид, єдиною побічною реакцією, пов'язаною з прийомом препарату, було запаморочення, яке відзначали з частотою від 1 % (що перевищувало частоту даної реакції в групі, що отримувала плацебо).

Одночасно з цими побічними реакціями у постмаркетинговий період повідомляли і про такі побічні реакції:

з боку нервової системи: часто—запаморочення;

з боку печінки та жовчовивідних шляхів: рідко—гепатит;

лабораторні показники: рідко—гіперкаліємія, підвищення рівня АЛТ.

Додатковими побічними реакціями, що спостерігалися при прийомі одного з компонентів препарату та можуть бути потенційними побічними реакціями при прийомі лозартану/гідрохлоротіазиду, є такі:

Лозартан

з боку кровоносної та лімфатичної системи: нечасто—анемія, пурпура Геноха-Шенляйна, екхімоз, гемолізис; невідомо—тромбоцитопенія;

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

з боку метаболічних порушень: нечасто—анорексія, подагра;

з боку психіки: часто —безсоння; нечасто—відчуття страху, тривожний розлад, панічний розлад, сплутаність свідомості, депресія, аномальні сновидіння, розлади сну, сонливість, порушення пам'яті;

з боку нервової системи: часто—головний біль, запаморочення; нечасто—нервозність, парестезія, периферична невропатія, тремор, мігрень, втрата свідомості; невідомо—дисвергія;

з боку органів зору: нечасто—затуманення зору, печіння/поколювання в очах, кон'юнктивіт, зниження зорової активності;

з боку органів слуху: нечасто—вертиго, дзвін у вухах;

з боку серцево-судинної системи: нечасто—артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, стерналгія, стенокардія, цереброваскулярні порушення, АВ-блокада II ступеня, інсульт, інфаркт міокарда, часте серцебиття, аритмії (фібриляція передсердь, синусова брадикардія, тахікардія, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків);

з боку дихальної системи: часто—кашель, інфекції верхніх дихальних шляхів, закладеність носа, синусит, розлади з боку синусових пазух; нечасто—фарингальний дискомфорт, фарингіт, ларингіт, диспное, задишка, бронхіт, носова кровотеча, риніт, закладеність дихальних шляхів;

з боку травного тракту: часто—абдомінальний біль, нудота, діарея, диспепсія; нечасто—запор, зубний біль, сухість у роті, метеоризм, гастрит, блювання, кишкова непрохідність; рідко—кишковий ангіоневротичний набряк; невідомо—панкреатит;

з боку печінки та жовчовивідних шляхів: невідомо—порушення функції печінки;

з боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто—алопеція, дерматит, сухість шкіри, еритема, почервоніння, фоточутливість, свербіж, висипання, кропив'янка, підвищене потовиділення; невідомо—реактивація шкірної форми червоного вовчка.

з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: часто—м'язові судоми, біль у спині, біль у ногах, міалгія; нечасто—біль у руках, набряк суглобів, біль у колінах, біль у скелетно-м'язовому апараті, біль у плечах, скутість, артралгія, артрит, коксалгія, фіброміалгія, слабкість м'язів; невідомо—рабдоміоліз;

з боку сечовивідної системи: часто—порушення функції нирок, ниркова недостатність;

нечасто—ніктурія, часте сечовиділення, інфекції сечовивідних шляхів;

з боку статевий системи та молочних залоз: нечасто—зниження лібідо, еректильна дисфункція/імпотенція;

загальні порушення: часто—астенія, втома, біль за грудниною; нечасто—набряк обличчя, гарячка; невідомо—симптоми грипу, нездужання;

з боку судин: нечасто—вазкуліт; невідомо—дозозалежний ортостатичний ефект.

лабораторні показники: часто—гіперкаліємія, незначне зниження гематокриту та гемоглобіну, гіпоглікемія; нечасто—незначне зниження рівнів сечовини та креатиніну в сироватці крові; дуже рідко—підвищення ферментів печінки та білірубину.

Гідрохлоротіазид

доброякісні, злоякісні та неуточнені пухлини (включно з кістами та поліпами)¹:
невідомо—немеланомний рак шкіри (базально-клітинна карцинома та плоскоклітинна карцинома)¹.

з боку кровоносної та лімфатичної системи: нечасто—агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія, лейкопенія, пурпура, тромбоцитопенія;

з боку імунної системи: рідко—анафілактична реакція;

з боку обміну речовин та харчування: нечасто—анорексія, гіперглікемія, гіперурикемія, гіпокаліємія, гіпонатріємія;

з боку психіки: нечасто—безсоння, зміни настрою;

з боку нервової системи: часто—цефалалгія;

з боку органів зору: нечасто—перехідне затуманення зору, ксантопсія; невідомо—хоріоїдальний випіт, гостра міопія, гостра закритокутова глаукома;

з боку серцево-судинної системи: нечасто—некротичний ангіїт (васкуліт, підшкірний васкуліт).

з боку дихальної системи: нечасто—порушення дихання, включаючи пневмоніт та набряк легенів; дуже рідко—гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС)

з боку шлунково-кишкового тракту: нечасто—сіалoadеніт, спазми, подразнення шлунка, нудота, блювання, діарея, запор;

з боку гепатобіліарної системи: нечасто—жовтяниця (внутрішньогепатичний холестаз), панкреатит;

з боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто—фоточутливість, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз; рідко—Синдром Стівенса-Джонсона, шкірні реакції, що нагадують шкірну форму системного червоного вовчка, реактивація шкірної форми червоного вовчка;

з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: нечасто—м'язові судоми;

з боку сечовивідної системи: нечасто—глюкозурія, інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок, ниркова недостатність;

загальні порушення: нечасто—гарячка, запаморочення.

¹ Немеланомний рак шкіри: базуючись на наявних даних, отриманих в епідеміологічних дослідженнях, описаний взаємозв'язок між сумарною дозою гідрохлоротіазиду та НМРШ (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.