

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
КО-СЕНТОР
(CO-SENTOR)

Склад:

діючі речовини: лозартан калію і гідрохлоротіазид;

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

допоміжні речовини:

ядро: магнію стеарат, лактози моногідрат, крохмаль прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна;
оболонка ОПАДРІ ІІ, оранжевий Colorcon (полівініловий спирт, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172), жовтий захід (Е 110), заліза оксид чорний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину ІІ. Лозартан та діуретики. Код АТС С09D А01.

Клінічні характеристики.**Показання.**

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

Протипоказання.

Гіперчутливість до лозартану, до похідних сульфонамідів (гідрохлоротіазиду) або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

При гіпокаліємії або гіперкальціємії, що не піддається корекції.

Виражена печінкова недостатність, холестаза та захворювання жовчних шляхів з обструкцією.

Стойка гіпонатріємія.

Подагра, підвищений рівень сечової кислоти з симптомами.

Вагітність.

Годування груддю.

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

Анурія.

Дитячий вік.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки Ко-Сентор можна застосовувати з іншими антигіпертензивними засобами.

Таблетки Ко-Сентор необхідно приймати зі склянкою води.

Таблетки Ко-Сентор можна приймати в будь-який час незалежно від прийому їжі.

Гіпертензія

Комбінацію лозартану та гідрохлоротіазиду не слід застосовувати в якості початкової терапії.

По можливості доцільно титрувати дози компонентів препарату (лозартану та гідрохлоротіазиду).

У разі недостатньої ефективності монотерапії компонентами препарату Ко-Сентор можна застосовувати безпосередньо комбінований препарат.

У більшості випадків загальноприйнятною є початкова та підтримуюча доза препарату одна таблетка Ко-Сентору 50 мг/12,5 мг на добу. У хворих, у яких застосування однієї таблетки Ко-Сентор 50 мг/12,5

мг не викликає достатнього ефекту, дозу препарату можна підвищити до однієї таблетки Ко-Сентор 100 мг/25 мг один раз на добу. Максимальна доза препарату одна таблетка Ко-Сентор 100 мг/25 мг раз на добу.

Зазвичай кінцевий ступінь зниження артеріального тиску встановлюється в межах трьох чотирьох тижнів після початку терапії.

Застосування препарату при ураженні нирок та при гемодіалізі

Немає необхідності у визначенні індивідуальної дози препарату при наявності ниркової недостатності середнього ступеня (кліренс креатиніну в межах 30-50 мл/хв). Препарат, що містить комбінацію лозартану та гідрохлоротіазиду, протипоказаний хворим, яким проводять гемодіаліз, а також хворим із нирковою недостатністю важкого ступеня (кліренс креатиніну <30 мл/хв).

Стани, що супроводжуються гіповолемією

Перед застосуванням препарату Ко-Сентор необхідно відкоригувати гіповолемію та або нестачу натрію.

Печінкова недостатність

При наявності печінкової недостатності застосування препарату Ко-Сентор протипоказано.

Застосування препарату особам віком старше 75 років

Зазвичай немає необхідності у зміні дозування препарату у пацієнтів літнього віку.

Застосування препарату дітям та підліткам (віком до 18 років)

Немає достатніх даних про застосування препарату Ко-Сентор дітям та підліткам. Через це таблетки лозартан/гідрохлоротіазид не можна застосовувати в цій віковій групі.

Побічні реакції.

При застосуванні препарату можуть зустрічатися побічні ефекти, які згруповані за системами органів та за частотою.

Дуже часто: $\geq 1 / 10$.

Часто: $\geq 1 / 100 - <1 / 10$.

Нечасто: $\geq 1 / 1\,000 - <1 / 100$.

Рідко: $\geq 1 / 10\,000 - <1 / 1\,000$.

Дуже рідко: $<1 / 10\,000$.

Невідомо: $<1 / 10\,000$ (не можна визначити за наявними даними).

У клінічних дослідженнях з комбінацією лозартан/гідрохлоротіазид не знайшли особливих побічних явищ, характерних для комбінованого препарату. Зазначені небажані ефекти виявилися такими, які вже описувалися при застосуванні лозартану калію та/або гідрохлоротіазиду.

У контрольованих клінічних дослідженнях, проведених за участю хворих на артеріальну гіпертензією, запаморочення було єдиним побічним ефектом, який був пов'язаний з діючою речовиною і який відзначався у понад 1 % хворих (достовірно вище, ніж у групі плацебо).

З боку печінки та жовчовивідних шляхів

Рідко: гепатит.

Лабораторні параметри.

Рідко: гіперкаліємія, підвищення активності АЛАТ (аланінамінотрансферази).

Такі побічні ефекти відзначалися при застосуванні діючих речовин у монотерапії і такі, що можуть відзначатися при застосуванні комбінованого препарату лозартан калію/гідрохлоротіазид:

Лозартан

З боку кровотворних органів та лімфатичної системи

Нечасто: анемія, пурпура Геноха-Шенлейна, екхімоз, гемоліз.

Реакції з боку імунної системи

Рідко: анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, кропив'янка.

З боку системи обміну речовин

Нечасто: анорексія, подагра.

Психіатричні розлади

Часто: безсоння.

Нечасто: тривога, тривожний стан, панічний розлад, сплутаність свідомості, депресія, жахливі сни, порушення сну, сонливість, порушення пам'яті.

З боку нервової системи

Часто: головний біль, запаморочення.

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

З боку органів зору

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

З боку органів слуху і вестибулярного апарату

Нечасто: запаморочення та шум у вухах.

З боку серцево-судинної системи

Нечасто: гіпотензія, ортостатична гіпотензія, біль у грудній клітці, стенокардія, атріовентрикулярна блокада II ступеня, цереброваскулярні порушення, інфаркт міокарда, відчуття серцебиття, аритмії (трепотіння передсердь, синусова брадикардія, тахікардія, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків серця).

З боку системи судин

Нечасто: васкуліт.

З боку дихальної системи та органів середостіння

Часто: кашель, запалення верхніх дихальних шляхів, закладеність носа, гайморит, зміни в носових пазухах.

Нечасто: відчуття фарингального дискомфорту, фарингіт, ларингіт, задишка, бронхіт, носова кровотеча, риніт, порушення прохідності дихальних шляхів.

З боку травної системи

Часто: болі в животі, нудота, пронос, диспепсія.

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

З боку печінки та жовчовивідних шляхів

Невідомо: функціональні порушення печінки.

З боку шкіри і підшкірних тканин

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

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини

Часто: м'язові судоми, біль у ногах, міалгія.

Нечасто: болі в руках, набряки суглобів, біль у колінах, кісткові і м'язові болі, болі в плечах, відчуття скутості у суглобах, артралгія, артрит, коксалгія, фіброміалгія (фіброміозит), м'язова слабкість.

З боку нирок та сечовивідних шляхів

Нечасто: ніктурія, інтенсивне виділення сечі, інфекції сечовивідних шляхів.

З боку статевих органів і молочних залоз

Нечасто: зниження лібідо, імпотенція.

Загальні розлади, місцеві реакції

Часто: слабкість, втома, болі в грудній клітці.

Нечасто: набряк обличчя, підвищення температури.

Зміни лабораторних показників

Часто: гіперкаліємія, невелике зниження рівня гематокриту та гемоглобіну.

Нечасто: невелике зниження концентрації залишкового азоту та креатиніну.

Дуже рідко: збільшення активності печінкових ферментів і рівня білірубину.

Гідрохлоротіазид*Розлади з боку кровотворних органів та лімфатичної системи*

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

З боку імунної системи

Рідко: анафілактична реакція.

З боку обміну речовин

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

Психіатричні захворювання

Не часто: безсоння.

З боку нервової системи

Часто: головний біль.

З боку органів зору

Нечасто: тимчасове помутніння зору, ксантопісія.

З боку судинної системи

Нечасто: некротизуючий ангіт (васкуліт і шкірний васкуліт).

З боку дихальної системи та органів середостіння

Нечасто: респіраторний дистрес (включаючи пневмоніт та набряк легенів).

З боку травної системи

Нечасто: запалення слинних залоз, кишкові спазми, ірритація шлунка, нудота, блювання, діарея, запори.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів

Нечасто: жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична), панкреатит.

З боку шкіри і підшкірних тканин

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

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини

Не часто: м'язові судоми.

З боку нирок та сечовивідних шляхів

Нечасто: глюкозурія, інтерстиціальний нефрит, дисфункція нирок, ниркова недостатність.

Загальні розлади, місцеві реакції

Нечасто: підвищення температури тіла, запаморочення.

Передозування.

Існує мало специфічних даних про передозування комбінованого препарату. Терапія передозування симптоматична і підтримуюча. Потрібно перервати курс терапії препаратом і ретельно контролювати стан пацієнта. Необхідно викликати блювання та промити шлунок, якщо хворий нещодавно прийняв таблетки, а також проводити лікування дегідратації, електролітного дисбалансу, печінкової коми і гіпотензії відомими методами.

Лозартан

Є мало даних про передозування препарату. Найвірогідніші можливі ознаки передозування препарату: гіпотензія та тахікардія, через підвищення парасимпатичного тону (вагус) може розвинути брадикардія. У випадку, якщо відзначається симптоматична гіпотензія, треба провести підтримуючу терапію.

Ні лозартан, ні його метаболіти не можна видалити з організму гемодіалізом.

Гідрохлоротіазид

Явища, що найчастіше спостерігаються (гіпокаліємія, гіпохлоремія гіпонатріємія), і дегідратація є результатом надмірного діурезу. У випадку, якщо хворий одночасно приймає серцеві глікозиди, гіпокаліємія, що розвивається, може збільшити ризик аритмії. Немає даних про те, якою мірою можна гідрохлоротіазид видалити з організму гемодіалізом.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування препарату Ко-Сентор протипоказано в період вагітності.

Якщо пацієнтка завагітніла, курс терапії препаратом Ко-Сентор треба перервати і розпочати приймання інших препаратів.

Відомо, що терапевтична доза комбінації лозартан/гідрохлоротіазид у II та III триместрах вагітності спричиняла фетотоксичність (зниження функції нирок, ологамніон (маловоддя), затримку окостеніння

черепних кісток у плода) і токсичні прояви у новонародженого (ниркова недостатність, гіпотензія, гіпокаліємія).

Гідрохлоротіазид знижує кількість плазми крові й погіршує плацентарний кровообіг. Похідні тіазидів проходять крізь плацентарний бар'єр, їх можна виявити в пуповинній крові. Ці препарати можуть спричинити порушення водно-електролітного балансу плода та інші реакції, виявлені у дорослих. Є повідомлення про тромбоцитопенію новонародженого, про жовтяницю плода або немовляти, якщо жінка приймала гідрохлоротіазид під час вагітності.

Годування груддю

Немає даних про те, що лозартан виділяється в молоко людини. У шурів лозартан виділяється в молоко. Похідні тіазидів виділяються у материнське молоко. Через потенційну дію на немовля або можливі побічні дії на нього Ко-Сентор під час годування груддю протипоказаний.

Особливості застосування.

Лозартан

Ангіоневротичний набряк

Хворі, у яких в анамнезі є ангіоневротичний набряк (набряк обличчя, губ, горла і/або язика), при прийомі препарату мають перебувати під суворим наглядом лікаря.

Гіпотензія і гіповолемія

У хворих, у яких через інтенсивну сечогінну терапію, дієти зі зниженою кількістю натрію, діарею або блювання розвивається гіповолемія та/або гіпонатріємія, може спостерігатися гіпотензія з вираженими ознаками, особливо при прийомі перших доз препарату. Ці стани необхідно коригувати перед початком курсу терапії таблетками Ко-Сентор.

Порушення електролітного балансу

Порушення електролітного балансу спостерігається частіше при порушенні функції нирок, особливо при наявності цукрового діабету. Цей стан треба відкоригувати перед початком курсу терапії препаратом. Таким чином, концентрацію калію в крові та кліренс креатиніну треба регулярно контролювати, особливо у тих хворих, у яких кліренс креатиніну знаходиться в межах 30-50 мл/хв.

Одночасне застосування препарату лозартан/гідрохлоротіазид з калійзберігаючими діуретиками, із замісниками калію, або з сольовими добавками, які містять калій, протипоказане.

Порушення функції печінки

Відзначали значне збільшення рівня лозартану в плазмі крові у хворих із цирозом печінки. Таблетки Ко-Сентор можна застосовувати з обережністю хворим, у яких є порушення функції печінки легкого або середнього ступенів. Немає досвіду застосування комбінованого препарату хворими з тяжкою недостатністю печінки, тому таблетки Ко-Сентор протипоказані хворим з тяжкою недостатністю печінки.

Порушення функції нирок

Препарат шляхом гальмування системи ренін-ангіотензин-альдостерон може змінити функцію нирок, зокрема може призвести до ниркової недостатності. Це може спостерігатися особливо у тих хворих, у яких функціональний стан нирок залежить від системи ренін-ангіотензин-альдостерон, зокрема при тяжкій серцевій недостатності або порушенні функції нирок в анамнезі. Ці зміни в нирковій функції можуть бути оборотними при припиненні терапії лозартаном/гідрохлоротіазидом.

Подібно до інших препаратів, що впливають на систему ренін-ангіотензин-альдостерон, може спостерігатися збільшення рівня залишкового азоту або креатиніну в плазмі крові, особливо при наявності двобічного звуження устя ниркової артерії (або одnobічного при відсутності однієї нирки). Ці відхилення у функції нирок після закінчення терапії можуть бути оборотними. Таблетки лозартан/гідрохлоротіазид треба застосовувати з обережністю при наявності двобічного звуження устя ниркової артерії або одnobічного при відсутності однієї нирки.

Трансплантація нирок

Немає досвіду застосування комбінованого препарату хворим, у яких нещодавно проводили трансплантацію нирок.

Первинний альдостеронізм

При первинному альдостеронізмі хворі, як правило, не реагують на антигіпертензивні засоби, що пригнічують систему ренін-ангіотензину. Таким чином, цим хворим застосування таблеток Ко-Сентор не показано.

Захворювання серцевих судин і цереброваскулярні захворювання

Як і при застосуванні інших антигіпертензивних засобів, значне зниження артеріального тиску у хворих з ішемічною хворобою серця або з цереброваскулярним захворюванням може спричинити інфаркт міокарда або інсульт.

Серцева недостатність

Відповідно до інших засобів, що діють через систему ренін-ангіотензин, при застосуванні лозартану/гідрохлоротіазиду при наявності серцевої недостатності, особливо з супутньою нирковою недостатністю, є підвищений ризик різкої артеріальної гіпотензії і (часто гострого) порушення ниркової функції.

Стеноз мітрального клапана або клапана аорти, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і при застосуванні інших вазодилататорів, таблетки лозартан/гідрохлоротіазид слід застосовувати з обережністю хворим, у яких є стеноз мітрального або аортального клапана або обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія.

Расові особливості

Як це спостерігали при застосуванні інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту), лозартан та інші антагоністи ангіотензину в осіб африканської раси менш ефективні для зниження артеріального тиску, ніж у осіб іншої раси. Вірогідно, це є наслідком того, що у осіб африканської раси при гіпертензії часто зустрічається низький рівень реніну в крові.

Вагітність

Під час вагітності не можна розпочинати курс терапії таблетками Ко-Сентор. Якщо терапію таблетками лозартан/гідрохлоротіазид можна замінити, то при плануванні вагітності хворих треба перевести на інші антигіпертензивні засоби, безпека яких щодо застосування в період вагітності підтверджена. При виявленні вагітності курс терапії препаратом Ко-Сентор треба перервати і розпочати прийом інших препаратів.

Гідрохлоротіазид

Гіпотензія і порушення водно-сольового балансу

Як при застосуванні інших антигіпертензивних засобів, при прийомі Ко-Сентору може відзначатися гіпотензія з вираженими ознаками. Хворий має перебувати під наглядом лікаря для своєчасного виявлення клінічних ознак порушення водно-сольового балансу (наприклад: гіповолемія, гіпонатріємія, гіпохлоремічний алкалоз, гіпомагніємія або гіпокаліємія). У цих хворих необхідно регулярно контролювати концентрацію електролітів у сироватці крові. У спекотну погоду у хворих із набряками може сформуватися дилуційна гіпонатріємія.

Метаболічні та ендокринні ефекти

Терапія похідними тіазидів може призвести до погіршення толерантності до глюкози. Може виникнути необхідність у зміні дози антидіабетичних засобів, зокрема інсуліну. Під час терапії похідними тіазидів прихований цукровий діабет може маніфестувати.

Сечогінні похідні тіазидів можуть знижувати виділення кальцію, можуть спричинити тимчасове, незначне збільшення рівня кальцію в плазмі крові. Значне збільшення рівня кальцію в крові може бути ознакою паратиреоїдизму. Перед функціональними дослідженнями паращитовидної залози застосування тіазидів треба тимчасово припинити.

Збільшення рівня холестерину і тригліцеридів у плазмі крові можна пов'язати з діуретичною дією тіазидів.

Терапія тіазидами може спричинити збільшення сечової кислоти в плазмі крові або напад подагри. Оскільки лозартан зменшує концентрацію сечової кислоти в плазмі крові, спільне застосування його з гідрохлоротіазидом знижує можливість збільшення концентрації сечової кислоти та загострення перебігу подагри, спричиненої сечогінним.

Порушення функції печінки

Сечогінні похідні тіазидів слід застосовувати з обережністю при наявності ураження або при

прогресуючих захворюваннях печінки, оскільки вони можуть спричинити внутрішньопечінковий холестаза і невеликі відхилення у водно-сольовому балансі можуть призвести до печінкової коми.

Ко-Сентор протипоказаний хворим з тяжкими захворюваннями печінки.

Інші особливості

У хворих в анамнезі на алергією або на бронхіальну астму, та навіть якщо раніше пацієнти не страждали від цих захворювань, похідні тіазидів можуть спричинити реакцію гіперчутливості. Є повідомлення про погіршення перебігу або рецидиву системного червоного вовчака при застосуванні похідних тіазидів у таких хворих.

Допоміжні речовини

При наявності рідкісної непереносимості лактози, відсутності ферменту лактази або при глюкозо-галактозній малабсорбції препарат застосовувати не можна. Таблетки Ко-Сентор містять барвник Sunset yellow (E 110), який може спричинити алергічну реакцію.

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

Не були проведені дослідження оцінки впливу препарату на здатність керувати транспортом і на роботу з механізмами з підвищеним ризиком травматизму.

Незважаючи на це, застосування всіх антигіпертензивних засобів може спричинити запаморочення, сонливість, тому на початку курсу терапії або при підвищенні дози препарату при керуванні транспортом або роботі з механізмами з підвищеним ризиком травматизму це необхідно брати до уваги.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лозартан

Є повідомлення про те, що рифампіцин і флуконазол знижують рівень активного метаболіту в крові. Клінічне значення цих взаємодій не оцінювали.

Як при застосуванні інших препаратів, інгібіторів ангіотензину II, спільне застосування лозартану з калійзберігаючими сечогінними засобами (наприклад: спіронолактон, тріамтерен, амілорид) і з добавками калію або з сольовими добавками, які містять калій, може призвести до збільшення рівня калію в плазмі крові. Спільне застосування лозартану з цими засобами не рекомендується.

Як при застосуванні інших препаратів, що впливають на виділення натрію, лозартан також може гальмувати виділення літію з організму. Таким чином, при одночасному застосуванні солей літію та антагоністів рецепторів ангіотензину II необхідно регулярно і ретельно контролювати рівень літію в плазмі крові.

При спільному застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II та нестероїдних протизапальних препаратів (НСПЗП), у тому числі селективних блокаторів ферменту ЦОГ-2, ацетилсаліцилової кислоти в протизапальній дозі, знижується антигіпертензивна дія препарату. При спільному застосуванні інгібіторів ангіотензину II або діуретичних засобів з НСПЗП може зростати ризик погіршення ниркової функції, зокрема появи гострої ниркової недостатності з підвищенням рівня калію, особливо у хворих з нирковою недостатністю. Комбінацію цих препаратів треба застосовувати з обережністю, особливо літнім хворим. Перед початком курсу комбінованої терапії необхідно збалансувати водний обмін і по ходу терапії регулярно контролювати функціональні показники нирок. У хворих з нирковою патологією, які приймали нестероїдні протизапальні препарати, зокрема селективні блокатори ферменту ЦОГ-2, одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II призвело до подальшого погіршення функціональних показників нирок. Цей ефект зазвичай оборотний.

Спільне застосування лозартану з препаратами, які знижують артеріальний тиск, у тому числі трициклічними антидепресантами, антипсихотичними засобами, баклофеном, аміфостинном, може збільшувати ризик гіпотензії.

Гідрохлоротіазид

При спільному застосуванні гідрохлоротіазиду з такими засобами може спостерігатися взаємодія:

алкоголь, барбітурати, наркотичні засоби, антидепресанти

ці засоби можуть посилити ортостатичну гіпотензію.

Антидіабетичні засоби (пероральні антидіабетичні засоби та інсулін):

застосування тiazидів може впливати на переносимість глюкози і може виникнути необхідність у зміні дози антидіабетичних засобів. Спільне застосування гідрохлоротіазиду з метформіном при функціональній недостатності нирок може призвести до метаболічного ацидозу.

Інші антигіпертензивні засоби:

адитивна або потенціююча дія.

Холестирамін і колестипол, смоли:

у присутності аніонообмінних смол погіршується всмоктування гідрохлоротіазиду з травної системи. Одноразова доза смол, холестираміну і колестиполу вже зв'язує гідрохлоротіазид і відповідно на 85 % або на 43 % знижує його всмоктування.

Кортикостероїди, АКГГ:

збільшується втрата електролітів, особливо іонів калію.

Катехоламіни (наприклад, адреналін):

у присутності гідрохлоротіазиду ефективність катехоламінів, імовірно, знижується. Ступінь цього зниження незначна, тому не виключається застосування цих засобів.

Недеполяризуючі м'язові релаксанти (наприклад, тубокурарин):

може збільшуватися ефективність міорелаксантів.

Солі літію:

діуретики зазвичай знижують нирковий кліренс літію і значно збільшують ризик його передозування. Спільне застосування препаратів не показано.

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

може стати необхідним зміна дози препаратів, що виводять сечову кислоту, тому що гідрохлоротіазид може збільшувати концентрацію сечової кислоти в плазмі крові. Може стати необхідним збільшення дози пробенециду або сульфінпіразону. Похідні тiazидів можуть збільшувати ймовірність реакцій гіперчутливості на алопуринол.

Антихолінергічні засоби (наприклад, атропін, акінетон):

через зменшення перистальтики шлунково-кишкового тракту і спорожнення шлунка біологічна доступність діуретиків, похідних тiazидів збільшується.

Цитотоксичні засоби (наприклад, циклофосфамід, метотрексат):

похідні тiazидів знижують ниркові виділення цитотоксичних засобів і можуть посилювати мієлосупресивну дію.

Саліцилати:

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

Метилдофа:

в окремих випадках при спільному застосуванні гідрохлоротіазиду і метилдофи відзначали гемолітичну анемію.

Циклоспорин:

спільне застосування гідрохлоротіазиду з циклоспорином може посилювати ризик гіперурикемії і ймовірність подагри.

Серцеві глікозиди:

спричинена тiazидами гіпокаліємія або гіпомагніємія сприяє формуванню аритмій, спричинених серцевими глікозидами.

Препарати, дія яких змінюється від рівня калію в крові:

необхідно періодично контролювати концентрацію калію в плазмі крові та проводити контроль ЕКГ при застосуванні комбінованого препарату лозартан/гідрохлоротіазид з препаратами, дія яких залежить від рівня калію в плазмі крові (наприклад, серцеві глікозиди та антиаритмічні засоби), а також з препаратами, які спричиняють «torsades de pointes» (шлуночкова тахікардія), включаючи деякі антиаритмічні засоби, оскільки гіпокаліємія сприяє формуванню шлуночкової тахікардії.

Це такі препарати:

антиаритмічні препарати Іа класу (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);

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

деякі антипсихотичні засоби (наприклад, тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, тріфлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);

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

Солі кальцію:

похідні тіазидів можуть збільшувати вміст кальцію в плазмі крові. У випадку, якщо необхідно застосовувати препарати, що поповнюють вміст кальцію, необхідно регулярно контролювати рівень кальцію в плазмі крові і відповідно до отриманого результату треба визначати дозу цих препаратів.

Карбамазепін:

може збільшуватися ризик симптоматичної гіпонатріємії. Необхідний клінічний нагляд за хворим та лабораторний контроль крові.

Контрастні речовини, що містять йод:

при дегідратації, спричиненій сечогінними засобами, може збільшуватися ризик гострої ниркової недостатності, особливо при введенні великих доз контрастної речовини.

Перед введенням йоду необхідно відновити водний баланс.

Амфотерицин В (парентерально введений), кортикостероїди, АКТГ та проносні засоби:

гідрохлоротіазид може сприяти порушенню водно-електролітного балансу, спричиняючи в основному гіпокаліємію.

Вплив на лабораторні показники

Через вплив на метаболізм кальцію тіазиди можуть вплинути на результати функціональних тестів парацитовидної залози.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лозартан/Гідрохлоротіазид

Доведено, що знижувальна дія на артеріальний тиск компонентів препарату лозартан/гідрохлоротіазид адитивна, таким чином лозартан/гідрохлоротіазид більшою мірою знижують артеріальний тиск, ніж компоненти препарату окремо. Припускають, що ця дія пов'язана з сумацією ефектів компонентів. Крім того, через діуретичний ефект гідрохлоротіазид збільшує активність реніну в плазмі крові та виділення альдостерону, знижує концентрацію калію і збільшує рівень ангіотензину ІІ в плазмі крові. Лозартан перешкоджає всім біологічно активним впливам ангіотензину ІІ. Лозартан інгібуванням дії альдостерону знижує втрату іонів калію, спричинену сечогінним засобом.

Лозартан тимчасово незначною мірою сприяє виділенню сечової кислоти.

Гідрохлоротіазид незначно підвищує рівень сечової кислоти в плазмі крові. При застосуванні комбінації лозартану з гідрохлоротіазидом гіперурикемія, спричинена сечогінним засобом, знижується.

Знижувальна дія на артеріальний тиск комбінації лозартан/гідрохлоротіазид зберігається протягом 24 годин. У випробуваннях, проведених тривалістю не менше одного року, виявили, що знижувальна дія на артеріальний тиск при безперервному застосуванні препарату зберігається. Крім достовірного зниження артеріального тиску, терапія комбінацією лозартан/гідрохлоротіазид не впливала в клінічно важливій мірі на частоту серцевих скорочень. У клінічних випробуваннях при оцінці ефективності комбінованого препарату 50 мг лозартану + 12,5 мг гідрохлоротіазиду до кінця 12-тижневої терапії діастолічне значення артеріального тиску (вимірювання в період остаточної дії) знизилося в середньому на 13,2 мм рт. ст.

Комбінація лозартан/гідрохлоротіазид однаково ефективно знижувала артеріальний тиск як у чоловіків і жінок, у осіб африканської раси і не чорношкірих, у молодших (<65 років) і літніх (≥ 65 років) і з різним ступенем тяжкості гіпертензії.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Лозартан

Лозартан це синтетичний антагоніст рецептора ангіотензину II (тип AT₁), що застосовується перорально. Ангіотензин II зв'язується з рецептором AT₁, який знаходиться в ряді тканин (гладка мускулатура судин, наднирники, нирки та серце). Ангіотензин II викликає низку біологічних дій, наприклад, вазоконстрикцію, вивільнення альдостерону тощо, однак ангіотензин II сприяє проліферації гладких м'язів.

Лозартан селективно зв'язується з рецептором AT₁. У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* як лозартан, так і його фармакологічно активний метаболіт карбонових кислот (E 3174) блокує всі біологічно важливі функції ангіотензину II.

Лозартан селективно зв'язується з AT₁-рецептором, не зв'язується і не блокує інші гормональні рецептори або іонні каналці, важливі для кардіоваскулярної системи. Крім того, лозартан не впливає на дію ангіотензинперетворюючого ферменту (кіназа II), який відповідає за розщеплення брадикініну. Через що не відзначаються небажані дії, пов'язані з підвищеною концентрацією брадикініну.

При введенні лозартану гальмується негативна дія ангіотензину II на утворення реніну, що призводить до підвищення активності реніну в плазмі крові. Підвищення активності реніну призводить до підвищення рівня ангіотензину II в плазмі крові. Незважаючи на ці відхилення, що знижують артеріальний тиск і концентрацію альдостерону, дії препарату зберігаються, що вказує на ефективне блокування рецептора ангіотензину II. Після завершення терапії лозартаном активність реніну в плазмі крові та концентрація ангіотензину II протягом трьох днів повертається до норми.

Як лозартан, так і його активний метаболіт, має виразніший афінитет до рецептора AT₁, ніж до рецептора AT₂. Активний метаболіт за розрахунками об'ємного відсотка, в 10-40 разів ефективніший, ніж лозартан.

У хворих з гіпертонічною протеїнурією без цукрового діабету застосування лозартану кацію достовірно знизило протеїнурію, парціальне виведення альбуміну та імуноглобуліну G з сечею. Лозартан кацію підтримує рівень гломерулярної фільтрації (GFR). Лозартан зазвичай знижує рівень сечової кислоти в плазмі крові (як правило, на <0,4 мг/л), ступінь, яка зберігається протягом всієї терапії.

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

У осіб з недостатністю лівого шлуночка доза лозартану 25 мг або 50 мг спричинила позитивні гемодинамічні і нейрогормональні ефекти, які характеризувалися підвищенням серцевого індексу та зниженням тиску заклинювання в капілярах легеневої артерії, системного судинного опору, середнього артеріального тиску, а також зниження частоти серцевих скорочень. Крім того, відзначили зниження рівня альдостерону та норадреналіну в плазмі крові.

Прояви гіпотензії у цих хворих були дозозалежними.

Дослідження гіпертензії

У клінічних випробуваннях при лікуванні хворих з легкою та середньою есенціальною гіпертензією однократною дозою лозартану відзначили достовірне зниження систолічних і діастолічних значень артеріального тиску. Ця знижувальна дія препарату на артеріальний тиск зберігалася протягом усього річного курсу терапії. При порівнянні значень артеріального тиску, вимірюваних під час остаточної дії (через 24 години після прийому препарату) і під час пікової концентрації препарату (через 5-6 годин після прийому препарату) відзначили порівняно рівне зниження артеріального тиску протягом доби.

Антигіпертензивна дія препарату паралельно змінювалася з нормальним добовим ритмом. Ступінь зниження артеріального тиску в кінці інтервалу прийому становив 70-80 % від ступеня вимірювань під час пікової концентрації (5-6 годин після прийому).

Різка відміна препарату не спричиняла різкого підвищення артеріального тиску.

Незважаючи на достовірне зниження артеріального тиску, застосування лозартану не спричиняло істотної зміни частоти серцевих скорочень.

Лозартан однаково ефективний у лікуванні гіпертензії жінок, чоловіків, дорослих (молодше 65 років) або літніх осіб (старше 65 років).

Гідрохлоротіазид

Це діуретичний засіб, похідне тіазидів. Механізм антигіпертензивної дії гідрохлоротіазиду невідомий.

Тіазиди діють на реабсорбцію електролітів і води в дистальних каналцях нирок, приблизно однаково посилюють виділення іонів натрію і хлора. Гідрохлоротіазид знижує об'єм плазми крові, збільшує активність реніну і підсилює виділення альдостерону, що посилює виділення іонів калію і бікарбонату, і що знижує концентрацію калію в плазмі крові. Зв'язок реніну і альдостерона керується ангіотензином II. Таким чином, одночасне застосування антагоніста рецепторів ангіотензину II і гідрохлоротіазиду знижує втрату калію, спричинену гідрохлоротіазидом.

Після перорального прийому підсилення діурезу починається в межах двох годин, досягає піку в межах 4 годин і триває протягом 6-12 годин. Антигіпертензивна дія триває не більше 24 годин.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Лозартан

Перорально введений лозартан майже повністю всмоктується, піддається первинному метаболізму в печінці, при якому утворюється активний метаболіт карбонової кислоти та інші неактивні метаболіти. Біологічна доступність лозартану тільки 33 %. Пікова концентрація лозартану відзначається приблизно через годину, а активного метаболіту через 3-4 години після прийому. Прийнята їжа не впливала на характеристики концентрації лозартану в плазмі крові.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид деякою мірою всмоктується з слизової оболонки шлунка, а приблизно 70 % засвоюється з дванадцятипалої кишки і верхньої частини тонкого кишечника. Одночасний прийом гідрохлоротіазиду з їжею збільшував його засвоєння приблизно на 10 %. Всмоктування у хворих на гіпертензію та у здорових осіб не відрізнялося.

Розподіл в організмі

Лозартан

Лозартан і його активний метаболіт більш як на 99 % зв'язується з білками плазми крові, в першу чергу з альбумінами. Обсяг розподілу лозартану 34 л. Дослідження, проведені на щурах, показали, що лозартан ні/або незначною мірою, проходить через гематоенцефалічний бар'єр.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид проходить через плаценту, але не проходить через гематоенцефалічний бар'єр. Виділяється у материнське молоко.

Метаболізм

Лозартан

Приблизно 14 % перорально або внутрішньовенно введеної дози лозартану метаболізується в активний метаболіт. Після перорального або внутрішньовенного введення позначеного радіоактивним вугіллям (^{14}C) лозартану калію радіоактивність плазми крові спричинена в основному лозартаном та його метаболітами.

У 1 % досліджених осіб лозартан тільки незначною мірою перетворюється на активний метаболіт.

Крім активного метаболіту, утворюється два неактивних метаболіти: один, шляхом гідроксиляції бутилового бічного ланцюга, а інший, менш значний N-2-тетразол-глюкуронід.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид не піддається метаболізму.

Виведення з організму

Лозартан

Кліренс лозартану приблизно 600 мл/хв, а активного метаболіту 50 мл/хв. Нирковий кліренс лозартану 74 мл/хв, а активного метаболіту 26 мл/хв. При пероральному введенні приблизно 4 % введеної дози виділяється з сечею в незміненому вигляді, а у формі активного метаболіту близько 6 %. Фармакокінетика лозартану та його активного метаболіту лінійна для пероральної дози 200 мг.

Після перорального введення концентрація лозартану та його активного метаболіту експоненціально знижується. Період напіврозпаду лозартану майже дві години, а активного метаболіту 6-9 годин. При введень дозі 100 мг на добу, ні лозартан, ні його активний метаболіт не показує достовірну аккумуляцію в плазмі крові.

У людини після перорально введеного радіоактивно міченого лозартану 35 % радіоактивності

ЗАТВЕРДЖЕНО Сторінка 12 з 12. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України
виділялося з сечею та 58 % з калом.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид не піддається метаболізму в організмі людини, швидко виділяється з сечею. При дослідженні концентрації гідрохлоротіазиду в плазмі крові протягом понад 24 години визначили, що період напіврозпаду знаходиться в межах 5,6 і 14,8 годин. Як мінімум 61 % перорально введеного гідрохлоротіазиду в незміненому вигляді виділяється з сечею в межах 24 годин.

Спеціальна група хворих

Лозартан/гідрохлоротіазид

Концентрація лозартану та його активного метаболіту в плазмі крові, а також всмоктування гідрохлоротіазиду не відрізняється значно у молодих і літніх хворих.

Лозартан

При введенні лозартану хворим з цирозом печінки легкого і середнього ступенів концентрація лозартану в плазмі крові у цих хворих була в 5 разів вищою, а концентрація активного метаболіту в 1,7 разів вищою порівняно з показниками здорових добровольців.

Ні лозартан, ні його активний метаболіт не можна видалити з організму гемодіалізом.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки Ко-Сентор 50 мг/12,5 мг:

оранжеві двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, дископодібної форми, діаметр близько 9 мм, з гравіруванням «С 23» на одному боці;

таблетки Ко-Сентор 100 мг/25 мг:

оранжеві двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, овальної форми, найдовший діаметр біля 15,5 мм, найкоротший діаметр близько 8 мм, з гравіруванням «С 24» на одному боці.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

10 таблеток по 50 мг/12,5 мг або 100 мг/25 мг, вкритих оболонкою, у блістері; по 3 блістери в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

ВАТ «Гедеон Ріхтер», Будапешт – Угорщина,

Гродзиський фармацевтичний завод «Польфа» Сп.з о.о., Польща.

Місцезнаходження.

Угорщина, 1103 Будапешт, вул. Демреї, 19-21.

Польща, 05-825 Гродзиськ Мазовецький, вул. кс. Ю.Понятовського, 5.