

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
Козаар®
(COZAAR®)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: лозартан; 2-бутил-4-хлоро-1-[[2'-(1H-тетразол-5-іл)[1,1'-біфеніл]-4-іл]метил]-1H-імідазол-5-метанол монокалієва сіль;

основні фізико-хімічні властивості:

біла, овальної форми таблетка, покрита плівковою оболонкою; з одного боку – тиснення 952, з іншого боку - насічка;

склад: 1 таблетка містить 50 мг лозартану калію;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактоза гідратована, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат, гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид, віск карнаубський.

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Прості препарати антагоністів рецепторів ангіотензину II.

Код АТС С09С А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ангіотензин II, потужний вазоконстриктор, є активним гормоном ренін-ангіотензинової системи і одним з найважливіших факторів патофізіології гіпертензії. Ангіотензин II зв'язується з рецептором АТ1, який знаходять 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 гладком'язових клітин.

Лозартан селективно зв'язується з рецептором АТ1. В умовах *in vitro* та *in vivo* лозартан та його фармакологічно активний метаболіт - карбоксильна кислота (Е-3174) блокують усі фізіологічно вагомі впливи ангіотензину II, незалежно від джерела або шляху синтезу. Лозартан селективно зв'язується з рецептором АТ1, не зв'язується і не блокує інші рецептори гормонів або іонні канали. Більше того, лозартан не пригнічує АПФ (кініназу II) – фермент, який сприяє розпаду брадикініну. Внаслідок цього ефекти, безпосередньо не пов'язані з блокадою рецептора АТ1, такі як посилення впливів, медіатором яких є брадикінін, не асоційовані з використанням лозартану.

Застосування лозартану дає змогу зменшити загальну кількість летальних випадків із серцево-судинних причин, інсульту та інфаркту міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію з гіпертрофією лівого шлуночка, забезпечує захист нирок у хворих на цукровий діабет II типу з протеїнурією.

Фармакокінетика.

Абсорбція

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 пікові концентрації лозартану та його активного метаболіту досягаються відповідно через 1 годину і 3 - 4 години. Коли препарат застосовували разом із стандартизованою їжею, клінічно вагомого впливу на профіль концентрації в плазмі лозартану не спостерігали.

Розподіл

Лозартан і його активний метаболіт на 99% зв'язуються з протеїнами плазми, передусім альбуміном. Об'єм розподілу лозартану становить 34 літри. Дослідження вказують на те, що лозартан погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, якщо взагалі проходить крізь нього.

Елімінація

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Плазмовий кліренс лозартану та його активного метаболіту становить, відповідно, 600 мл/хв і 50 мл/хв. Нирковий кліренс лозартану та його активного метаболіту становить відповідно приблизно 74 мл/хв і 26 мл/хв. Коли лозартан застосовують перорально, близько 4% дози виділяється у незміненому вигляді із сечею, а близько 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 в плазмі лозартану та його активного метаболіту зменшуються поліекспоненційно з термінальним часом напівжиття, відповідно, близько 2 годин і 6-9 годин. Після перорального прийому ¹⁴C-маркованого лозартану людиною близько 35% радіоактивності знаходять у сечі, а 58% — у фекаліях.

Показання для застосування.

- Артеріальна гіпертензія.

Артеріальна гіпертензія і гіпертрофія лівого шлуночка з метою зменшення ризику ускладнень і смертності внаслідок серцево-судинних порушень.

Цукровий діабет II типу з протеїнурією, для сповільнення прогресування захворювання нирок, а також для зменшення протеїнурії.

Спосіб застосування та дози.

Артеріальна гіпертензія

Звичайна початкова і підтримуюча доза для більшості хворих дорівнює 50 мг препарату один раз на добу. Максимальний антигіпертензивний ефект досягається на третій - шостий тиждень від початку лікування Козааром®. Для деяких хворих більш сприятливим може виявитись підвищення дози препарату до 100 мг на добу.

Пацієнтам зі зниженим внутрішньосудинним об'ємом (наприклад внаслідок лікування високими дозами діуретиків) починати терапію необхідно з дози 25 мг один раз на добу (див. "Особливості застосування"). При призначенні Козаар® у особам похилого віку або хворим з порушеннями ниркової функції, у тому числі тим, що перебувають на діалізі, початкову корекцію дози проводити не потрібно. Можливого зниження дози потребують хворі з ознаками порушення функції печінки.

Для зменшення ризику ускладнень і смертності через серцево-судинні причини у хворих на гіпертензію і гіпертрофію лівого шлуночка

Звичайна початкова доза становить 50 мг Козаару® один раз на добу. Залежно від змін рівня артеріального тиску, додають низьку дозу гідрохлоротіазиду і/або збільшують дозу Козаару® до 100 мг один раз на добу.

Захист нирок у хворих на цукровий діабет II типу з протеїнурією

Звичайна початкова доза становить 50 мг один раз на добу. Дозу можна збільшувати до 100 мг один раз на добу, залежно від змін рівня артеріального тиску. Козаар® може призначатися разом з іншими антигіпертензивними засобами (наприклад з діуретиками, блокаторами кальцієвих каналів, альфа- або бета-блокаторами і препаратами центральної дії), а також з інсуліном та іншими поширеними гіпоглікемічними засобами (наприклад похідними сульфонілсечовини, глітазонами та інгібіторами глюкозидази).

Козаар® може застосовуватись незалежно від прийому їжі.

Козаар® може призначатись разом з іншими антигіпертензивними засобами.

Побічна дія.

При есенціальній гіпертензії у контрольованих клінічних дослідженнях запаморочення виявилось єдиною пов'язаною із застосуванням препарату побічною реакцією, що виникала з більшою, ніж для плацебо, частотою у 1% хворих, що лікувались Козааром®. Крім того, дозозалежні ортостатичні ефекти спостерігались менш ніж у 1% пацієнтів. Зрідка повідомлялось про висипи, хоча частота їх була меншою, ніж для групи плацебо.

У цих подвійних сліпих контрольованих дослідженнях у хворих на есенціальну гіпертензію, такі

побічні прояви спостерігались у 1% пацієнтів, незалежно від прийому препарату.

Організм загалом: абдомінальний біль, астенія/втома, біль у грудній клітці, набряки/набряклість;

серцево-судинні: відчуття серцебиття, тахікардія;

травний тракт: діарея, диспепсія, нудота;

м'язово-скелетні: біль у спині, м'язові судоми;

нервові/психічні: дискомфорт, головний біль, безсоння;

респіраторні: кашель, нежить, фарингіт, синусовий розлад, інфекція верхніх дихальних шляхів.

Найбільш поширеними побічними ефектами, пов'язаними із застосуванням препарату у хворих на артеріальну гіпертензію і гіпертрофію лівого шлуночка в контрольованому клінічному дослідженні, були запаморочення, астенія/втома.

Найпоширенішими побічними ефектами у хворих на цукровий діабет II типу і протеїнурію в контрольованому клінічному дослідженні, пов'язаними із застосуванням препарату, були астенія/втома, запаморочення, гіпотензія і гіперкаліємія (див. „Особливості застосування”, Гіпотензія і водно-електролітний дисбаланс).

Нижченаведені побічні прояви були описані після надходження препарату на ринок.

•Гіперчутливість: ангіоневротичний набряк, включаючи набряк гортані та язичка, що призводить до обструкції дихальних шляхів і/або набряку обличчя, губ, гортані і/або язика - побічні ефекти, про які рідко повідомляли у зв'язку з лікуванням пацієнтів лозартаном. У деяких із цих пацієнтів раніше спостерігався ангіоневротичний набряк при застосуванні інших препаратів, у тому числі інгібіторів АПФ; рідко повідомляли про випадки васкуліту, у тому числі пурпури Геноха-Шенляйна.

•Гастроінтестинальні: гепатит (поодинокі повідомлення), відхилення від норми показників функції печінки;

•Гематологічні: анемія;

•Скелетно-м'язові: міалгія;

•Нервова система/психічні функції: мігрень;

•Респіраторні: кашель;

•Шкірні покриви: кропивниця, свербіж.

Вплив препарату на результати лабораторних досліджень

Відзначені під час контрольованих досліджень при есенціальній гіпертензії клінічно важливі зміни в стандартних лабораторних показниках рідко були пов'язані з призначенням Козаару®. Гіперкаліємія (калій сироватки >5,5 мЕкв/л) виникали у 1,5% хворих.

У клінічному дослідженні, виконаному у хворих на цукровий діабет II типу і протеїнурію, гіперкаліємія виникла у 9,9% пацієнтів при лікуванні Козааром® і 3,4% - при лікуванні плацебо (див. „Особливості застосування”, Гіпотензія і водно-електролітний дисбаланс). Підвищення АЛТ спостерігалось рідко і, звичайно, зникало після припинення прийому препарату.

Протипоказання.

Козаар® протипоказаний хворим з підвищеною чутливістю до будь-якого компонента препарату.

Передозування.

Існують обмежені дані щодо передозування Козаару® в людей. Найбільш імовірними проявами передозування є гіпотензія і тахікардія; брадикардія може бути наслідком парасимпатичної (вагусної) стимуляції. Якщо виникає симптоматична гіпотензія, слід призначити підтримуюче лікування.

Ні лозартан, ні його активний метаболіт не видаляється при гемодіалізі.

При випадковому передозуванні необхідно проводити симптоматичну і підтримуючу терапію.

Рекомендованими заходами є стимуляція блювання та промивання шлунка.

Особливості застосування.

Гіперчутливість

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Ангіоневротичний набряк (детальніше див. "Побічна дія").

Гіпотензія і водно-електролітний дисбаланс

У пацієнтів зі зниженим внутрішньосудинним об'ємом (що розвивається, наприклад, унаслідок лікування високими дозами діуретиків) може виникати симптоматична гіпотензія. Цей стан потребує корекції перед початком лікування Козааром® або зниження стартової дози препарату (див. "Спосіб застосування та дози").

Електролітний дисбаланс поширений у пацієнтів з ураженням нирок, з або без цукрового діабету, і на нього потрібно зважати. У клінічному дослідженні за участю хворих на цукровий діабет II типу і з протеїнурією частота гіперкаліємії була більшою при лікуванні Козааром® порівняно з плацебо; втім, дуже мало пацієнтів припинили лікування з огляду на гіперкаліємію (див. „Побічна дія” і *Вплив препарату на результати лабораторних досліджень*).

Порушення функції печінки

Беручи до уваги фармакокінетичні дані, що вказують на істотне підвищення концентрації лозартану в плазмі хворих на цироз печінки, для хворих з наявністю в анамнезі порушень функції печінки, доза повинна знижуватись.

Порушення функції нирок

Повідомляли про виникнення у чутливих пацієнтів змін у функції нирок, включаючи ниркову недостатність, що пов'язували з пригніченням ренін-ангіотензинової системи; ці зміни у функції нирок можуть бути оборотними після припинення терапії. Препарати, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, можуть спричинювати підвищення рівнів сечовини крові та креатиніну сироватки у хворих з двостороннім звуженням ниркових артерій або зі стенозом артерії єдиної нирки. Про подібні ефекти повідомляли при прийомі Козаару®, ці зміни функції нирок можуть бути оборотними після припинення терапії.

Застосування під час вагітності

Ліки, що безпосередньо впливають на ренін-ангіотензинову систему, при застосуванні протягом другого або третього триместрів вагітності можуть спричинювати ураження і навіть смерть плода. Одразу ж після встановлення вагітності застосування Козаару® слід негайно припинити. Хоча досвід застосування Козаару® у вагітних жінок відсутній, у дослідженнях на тваринах при застосуванні лозартану, були зареєстровані випадки ураження і смерті плода та новонароджених, механізм яких, як вважають, фармакологічно опосередковується впливом на ренін-ангіотензинову систему. У людей перфузія нирок плода, яка залежить від розвитку ренін-ангіотензинової системи, починається у другому триместрі вагітності; зважаючи на це, ризик для плода значно зростає при застосуванні Козаару® протягом другого або третього триместру.

Призначення під час лактації

Невідомо, чи лозартан виділяється з молоком людини. Беручи до уваги те, що значна кількість ліків екскретується з молоком, а також те, що Козаар® негативно впливає на новонароджених, слід прийняти рішення або про припинення годування, або про припинення прийому препарату, враховуючи важливість його прийому для матері.

Застосування в педіатрії

Безпека та ефективність застосування Козаару® для лікування дітей не доведені.

Призначення особам похилого віку.

У клінічних дослідженнях не було виявлено зумовлених віком відмінностей щодо ефективності або безпеки застосування лозартану.

Вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з технікою.

Не існує підтверджених даних щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем та працювати з технікою.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

У клінічних фармакокінетичних дослідженнях не виявили клінічно вагомих взаємодій препарату з гідрохлоротіазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, фенобарбіталом, кетоконазолом та

еритроміцином. Повідомляли, що рифампін і флуконазол зменшували рівні активного метаболіту.

Клінічні наслідки цих взаємодій не оцінювались.

Так само, як при застосуванні інших препаратів, які блокують ангіотензин II або його ефекти, супутнє використання калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, тріамтерену, амлориду), калієвих додатків або сольових замінників, що містять калій, може призвести до підвищення вмісту калію в сироватці.

Нестероїдні протизапальні препарати (НСПЗП), у тому числі селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), можуть послабити ефект діуретиків та інших антигіпертензивних засобів. Тому антигіпертензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II може бути послаблений НСПЗП, у тому числі інгібіторами ЦОГ-2.

У деяких пацієнтів з порушеною функцією нирок, які отримують лікування НСПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2, супутнє призначення антагоністів рецепторів ангіотензину II може призвести до подальшого погіршення функції нирок. Ці ефекти, звичайно, є оборотними.

Умови та термін зберігання.

Зберігати при температурі нижче 30°C у захищеному від світла і недоступному для дітей місці. Термін придатності – 3 роки.

Не можна застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 14 або 28 таблеток у блістерах у картонній упаковці.

Виробник. Merck Sharp & Dohme B.V./Мерк Шарп і Доум Б.В.

Адреса. Waarderweg 39, P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem, the Netherlands.