

І Н С Т Р У К Ц І Я**для медичного застосування препарату
ЛОЗАП ПЛЮС
(LOZAP® PLUS)****Загальна характеристика:**

основні фізико-хімічні властивості: жовті овальні таблетки, вкриті оболонкою, з розподільчою рискою, що розділяє таблетку навпіл з обох боків;

склад: 1 таблетка містить лозартану калію 50 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, манітол, натрію кроскармелоза, повідон 30, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол 6000, тальк, диметикону емульсія, барвник жовтий Опаспрей М-1-22801.

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Антагоністи ангіотензину II і діуретики. Код АТС С09D А01.

Фармакологічні властивості.*Механізм дії.*

Лозап Плюс – це комбінація лозартану і гідрохлортіазиду. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка лозартан, особливо в комбінації з гідрохлортіазидом, зменшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань й летального кінця, що було доведено за допомогою оцінки комбінованої частоти розвитку серцево-судинної смерті, інсульту й інфаркту міокарда.

Компоненти препарату виявляють адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи рівень артеріального тиску більшою мірою, ніж кожний з компонентів окремо. Внаслідок діуретичного ефекту гідрохлортіазид підвищує активність реніну плазми крові (АРП), стимулює секрецію альдостерону, підвищує рівень ангіотензину II і знижує рівень калію в сироватці крові. Прийом лозартану блокує всі фізіологічні ефекти ангіотензину II і внаслідок пригнічення ефектів альдостерону може сприяти зменшенню втрати калію, пов'язаної із застосуванням діуретику.

Лозартан чинить помірну та минушу урикозуричну дію.

Гідрохлортіазид незначною мірою підвищує рівень сечової кислоти в крові; комбінація лозартану та гідрохлортіазиду послаблює гіперурикемію, спричинену діуретиком.

*Фармакодинаміка.**Лозартан*

У період прийому лозартану усунення негативного зворотного зв'язку, що полягає в пригніченні ангіотензином II секреції реніну, спричиняє підвищення активності реніну плазми крові (АРП). Підвищення АРП супроводжується зростанням рівня ангіотензину II у плазмі крові. При тривалому (6-тижневому) лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією лозартаном у дозі 100 мг/добу, у момент досягнення максимальної концентрації препарату в плазмі крові, рівень ангіотензину II у плазмі крові підвищувався втричі. У деяких пацієнтів ангіотензин II виявлявся навіть у більш високих концентраціях, особливо при нетривалому лікуванні (2 тижні). Однак антигіпертензивна активність і зниження концентрації альдостерону плазми крові проявлялися через 2 і 6 тижнів терапії, що вказує на ефективну блокаду рецепторів ангіотензину II. АРП і рівень ангіотензину II знижувалися до вихідних значень, що спостерігалися до початку прийому препарату, через 3 доби після відміни лозартану. Вплив препарату на АРП та рівень ангіотензину II було порівняно з таким при прийомі 50 мг лозартану.

Оскільки лозартан є специфічним антагоністом АТ₁-рецепторами ангіотензину II, він не інгібує АПФ-кініназу II – фермент, що інактивує брадикінін. Дослідження, у якому порівнювалися ефекти 20 мг і 100

мг лозартану калію з ефектами інгібітору АПФ відносно реакції на ангіотензин I, ангіотензин II і брадикінін, показало, що лозартан блокує ефекти ангіотензину I і ангіотензину II, не впливаючи на ефекти брадикініну. Ці результати відповідають специфічним механізмам дії лозартану. Навпаки, інгібітор АПФ блокував реакцію на ангіотензин I і підвищував виразність відповіді на брадикінін, не впливаючи на виразність відповіді на ангіотензин II, що демонструє фармакодинамічне розходження між лозартаном та інгібіторами АПФ.

Концентрації лозартану і його активного метаболіту в плазмі крові, а також антигіпертензивний ефект лозартану зростають зі збільшенням дози препарату. Лозартан і його активний метаболіт є антагоністами рецепторів ангіотензину II, внаслідок чого забезпечують антигіпертензивний ефект.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Лозартан

При пероральному прийомі лозартан добре всмоктується та піддається метаболізму при «першому проходженні» через печінку, внаслідок чого утворюється активний карбоксильований метаболіт та неактивні метаболіти. Системна біодоступність лозартану в таблетованій формі становить приблизно 33 %. Середні максимальні концентрації лозартану і його активного метаболіту досягаються через 1 годину і через 3-4 години відповідно. При застосуванні лозартану під час звичайного прийому їжі клінічно значущого впливу на профіль концентрації лозартану в плазмі крові виявлено не було.

Розподіл

Лозартан

Лозартан і його активний метаболіт зв'язуються з білками плазми крові (в основному з альбуміном) більше ніж на 99 %. Обсяг розподілу лозартану становить 34 л. Дослідження на щурах показали, що лозартан практично не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Гідрохлортіазид

Гідрохлортіазид проникає через плацентарний (але не гематоенцефалічний) бар'єр і виділяється у грудне молоко.

Метаболізм

Лозартан

Приблизно 14 % дози лозартану перетворюється на його активний метаболіт. Після перорального введення лозартану, міченого ^{14}C , радіоактивність циркулюючої плазми, насамперед, пов'язана з наявністю в ній лозартану і його активного метаболіту.

Крім активного метаболіту, утворюються біологічно неактивні, у тому числі два основних метаболіти, що утворюються внаслідок гідроксилування бутилового бічного ланцюга, і один другорядний – N-2-тетразол-глюкуронід.

Виведення

Лозартан

Плазмовий кліренс лозартану і його активного метаболіту становить приблизно 600 мл/хв і 50 мл/хв відповідно. Нирковий кліренс лозартану і його активного метаболіту становить приблизно 74 мл/хв і 26 мл/хв відповідно. При пероральному прийомі лозартану майже

4 % дози виводиться в незміненому вигляді із сечею та майже 6 % дози виводиться із сечею у вигляді активного метаболіту. Лозартан і його активний метаболіт мають лінійну фармакокінетику при пероральному прийомі лозартану в дозах до 200 мг.

Після прийому плазмові концентрації лозартану і його активного метаболіту знижуються поліекспоненційно з кінцевим періодом напіввиведення приблизно 2 і 6–9 годин відповідно. При прийманні 100 мг препарату 1 раз на добу ні лозартан, ні його активний метаболіт істотно не накопичуються в плазмі крові.

Лозартан і його метаболіти виводяться із жовчю та сечею. Після перорального прийому лозартану, міченого ^{14}C , приблизно 35 % радіоактивності виявляється в сечі та 58 % - у калі.

Гідрохлортіазид

Гідрохлортіазид не піддається метаболізму та швидко виводиться нирками. При контролі рівня

препарату в плазмі крові протягом як мінімум 24 години, період напіввиведення варіював від 5,6 до 14,8 години. Не менше 61 % прийнятої дози виводилося в незмінному вигляді протягом 24 годин.

Показання для застосування.

Артеріальна гіпертензія (у пацієнтів, яким показана комбінована терапія).

Зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка.

Спосіб застосування та дози.

Артеріальна гіпертензія

Звичайна початкова і підтримуюча доза – 1 таблетку 1 раз на добу. Для пацієнтів без адекватної терапевтичної відповіді на прийом 1 таблетки протягом 2 – 4 тижнів, доза препарату може бути збільшена до 2-х таблеток 1 раз на добу.

Максимальна доза – 2 таблетки 1 раз на добу. Як правило, стабільний антигіпертензивний ефект досягається протягом 3 тижнів після початку лікування.

Підбір початкової дози для пацієнтів літнього віку не потрібний.

Зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і летального кінця у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка

Пацієнтам, у яких не вдається досягти цільових значень рівня артеріального тиску при прийомі лозартану 50 мг 1 раз на добу, потрібний підбір терапії із комбінованим застосуванням лозартану з низькими дозами гідрохлортіазиду (12,5 мг). За необхідності, потрібно збільшити дозу лозартану до 100 мг у поєднанні з гідрохлортіазидом у дозі 12,5 мг на добу, надалі – збільшити дозу до 2 таблеток (усього 100 мг лозартану і 25 мг гідрохлортіазиду на добу одноразово).

Лозап Плюс може призначатися сумісно з іншими антигіпертензивними препаратами.

Лозап Плюс можна застосовувати незалежно від прийому їжі. Таблетку слід ковтати цілою, запиваючи водою.

Побічна дія. У результаті клінічних досліджень застосування лозартану і гідрохлортіазидом не спостерігалось небажаних явищ, специфічних для цього комбінованого препарату. Небажані явища обмежувались тими, про які повідомлялося раніше при застосуванні лозартану та/або гідрохлортіазиду окремо. Сумарна частота небажаних явищ, про які повідомлялося при прийомі цієї комбінації, порівнювалась з такою при застосуванні плацебо. Відсоток випадків припинення терапії був також порівнюваний з таким у пацієнтів, які приймали плацебо. Загалом лікування лозартаном калію - гідрохлортіазидом переносилося добре. У більшості випадків небажані явища були легкими, мали мимолетний характер і не вимагали припинення терапії.

У контрольованих клінічних дослідженнях запаморочення було єдиним, пов'язаним із прийомом препарату, небажаним явищем, частота якого перевищувала таку при прийомі плацебо більше ніж на один відсоток.

Лозартан калію у комбінації з гідрохлортіазидом загалом добре переноситься у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка. Найбільш частими пов'язаними із прийомом препарату побічними ефектами були запаморочення, загальна слабкість і стомлюваність.

У процесі постмаркетингового досвіду застосування препарату повідомлялося про такі додаткові небажані реакції.

Гіперчутливість: анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, у тому числі набряк гортані та голосової щілині з розвитком обструкції дихальних шляхів та/або набряк обличчя, губ, гортані та/або язика; у деяких із цих пацієнтів було зазначено розвиток ангіоневротичного набряку в анамнезі при застосуванні інших препаратів, у тому числі інгібіторів АПФ. Є окремі повідомлення про розвиток васкулітів, включаючи хворобу Шенляйн-Геноха при прийманні лозартану.

Травний тракт: є поодинокі повідомлення про розвиток гепатиту, а також діареї в пацієнтів, які лікувалися лозартаном.

Дихальна система: повідомлялося про випадки кашлю на тлі лікування лозартаном.

Шкірні покриви: кропив'янка.

Інші побічні ефекти, які спостерігалися при застосуванні кожного з компонентів препарату і можуть бути потенційними побічними ефектами препарату, такі:

Лозартан

Висипи, дозозалежні ортостатичні ефекти, біль у животі, астения/втомленість, біль у грудній клітці, набряки/набряклість, відчуття серцебиття, тахікардія, диспепсія, нудота, біль у спині, м'язові судоми, головний біль, безсоння, кашель, застій у носі, фарингіт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, мігрень, порушення функції печінки, анемія, міалгія, пруритус.

Гідрохлортіазид

Анорексія, подразнення шлунка, нудота, блювання, судоми, діарея, запори, жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична жовтяниця), панкреатит, сіалоаденіт, вертиго, парестезії, головний біль, ксантопісія, лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія, пурпура, фоточутливість, гарячка, некротизуючий ангіїт (васкуліт) (шкірний васкуліт), респіраторний дистрес (включаючи пневмоніт і набряк легень), токсичний епідермальний некроліз, гіперглікемія, глюкозурія, гіперурикемія, електролітний дисбаланс, включаючи гіпонатріємію і гіпокаліємію, порушення функції нирок, інтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність, м'язові спазми, слабкість, мінуща втрата гостроти зору.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату.

Анурія.

Підвищена чутливість до похідних від сульфаніламідних засобів.

Виражені порушення функції печінки, нирок.

Вагітність і період годування груддю.

Дитячий вік до 16 років.

Передозування. Немає даних про специфічне лікування передозування препарату. У разі передозування терапію слід припинити, а пацієнт підлягає спостереженню. Якщо препарат прийнято нещодавно, потрібно викликати блювання і застосувати заходи, спрямовані на усунення дегідратації, електролітних порушень, печінкової коми та гіпотензії. Лікування симптоматичне і підтримуюче.

Лозартан

Дані про передозування препарату в людей обмежені. Найбільш імовірними проявами передозування є гіпотензія, тахікардія; брадикардія може бути наслідком парасимпатичної (вагусної) стимуляції. У випадку симптоматичної артеріальної гіпотензії показана підтримуюча терапія. Лозартан і його активний метаболіт не видаляються шляхом гемодіалізу.

Гідрохлортіазид

Найчастіші симптоми передозування є наслідком дефіциту електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія) і дегідратації внаслідок надмірного сечовиділення. При одночасному прийомі серцевих глікозидів гіпокаліємія може спричинити посилення аритмій. Гідрохлортіазид видаляється шляхом гемодіалізу, проте ступінь видалення не був встановлений.

Особливості застосування.

Слід з обережністю призначати таким категоріям пацієнтів:

- з порушенням водно-електролітного балансу (зневоднення, гіпонатріємія, гіпохлоремічний алкалоз, гіпомагніємія, гіпокаліємія), яке може розвиватися при інтеркурентній діарейі або блюванні;
- із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки; цукровим діабетом, з гіперкальціємією, гіперурикемією та/або подагрою; з обтяженим алергологічним анамнезом і бронхіальною астмою; а також при системних захворюваннях сполучної тканини (у тому числі системному червоному вовчаку); гіповолемії (у тому числі внаслідок застосування високих доз діуретиків); а також при одночасному призначенні з нестероїдними протизапальними препаратами

(НПВП), у тому числі інгібіторами циклоогенази-II.

Лозартан

Порушення функції нирок

Є повідомлення про те, що у деяких хворих, які приймали препарат, у зв'язку з пригніченням функції ренін-ангіотензинової системи мали місце зміни функції нирок, включаючи ниркову недостатність; ці зміни можуть бути оборотними і зникати після припинення терапії.

Інші засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, можуть спричиняти підвищення вмісту сечовини й креатиніну в крові в пацієнтів з двобічним стенозом ниркової артерії й стенозом артерії єдиної нирки.

Подібні ефекти відмічалися при прийомі лозартану; ці зміни функції нирок можуть бути оборотними й зникати після припинення терапії.

Гідрохлортіазид

Артеріальна гіпотензія та порушення водно-електролітного балансу

Як і при прийомі будь-яких антигіпертензивних засобів, у частини пацієнтів може спостерігатися симптоматична артеріальна гіпотензія. Пацієнти повинні бути під наглядом з метою своєчасного виявлення клінічних ознак порушення водно-електролітного балансу, наприклад, зневоднення, гіпонатріємії, гіпохлоремічного алкалозу, гіпомагніємії або гіпокаліємії, які можуть розвиватися при інтеркурентній діареї або блюванні. У таких пацієнтів необхідний контроль рівня електролітів сироватки крові.

Метаболічні та ендокринні ефекти

Терапія тіазидами може порушувати толерантність до глюкози. У низці випадків може знадобитися корекція дози гіпоглікемічних засобів, у тому числі інсуліну.

Тіазиди можуть зменшувати виведення кальцію із сечею та спричиняти епізодичне й незначне підвищення рівня кальцію сироватки крові. Виражена гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз. Треба припинити прийом тіазидного діуретика перед дослідженням функцій паращитовидних залоз.

Підвищення рівня холестерину та тригліцеридів крові також може бути пов'язане з терапією тіазидними діуретиками.

У деяких пацієнтів застосування тіазидних діуретиків може спричинити гіперурикемію та/або подагру. Оскільки лозартан знижує рівень сечової кислоти, його комбінація з гідрохлортіазидом зменшує вираженість гіперурикемії, спричиненої діуретиком.

Інші ефекти

У пацієнтів, які застосовують тіазидні діуретики, реакції гіперчутливості можуть спостерігатися навіть у випадку відсутності вказівок на наявність алергії або бронхіальної астми в анамнезі. Є повідомлення про розвиток загострення або прогресування системного червоного вовчаку при застосуванні тіазидних діуретиків.

Застосування препарату може впливати на швидкість психомоторних реакцій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Лозартан

У клінічних дослідженнях фармакокінетики не було виявлено клінічно значущих взаємодій препарату з гідрохлортіазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, фенобарбіталом, кетоконазолом і еритроміцином. Повідомлялось, що рифампін і флуконазол знижують рівень активного метаболіту. Клінічні наслідки цих взаємодій не вивчені.

Поєднання лозартану, як і інших засобів, що блокують ангіотензин II або його ефекти, з калійзберігаючими діуретиками (наприклад, спіронолактон, тріамтерен, амilorид), калійвмісними добавками або солями калію може призводити до підвищення рівня калію в сироватці крові.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), у тому числі селективні інгібітори циклоогенази-2 (ЦОГ-2 інгібітори) можуть знижувати ефект діуретиків та інших гіпотензивних засобів. Тому гіпотензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II може послаблятися НПЗП, у тому числі ЦОГ-2 інгібіторами.

У деяких пацієнтів з порушеною функцією нирок, які лікувались НПЗП (включаючи інгібітори циклоогенази-2), терапія антагоністами рецепторів ангіотензину II може спричинити подальше погіршення функції нирок. Ці ефекти зазвичай оборотні.

Гідрохлортіазид

При сумісному застосуванні тіазидних діуретиків із

Етанолом, барбітуратами та наркотичними засобами – може підвищуватись ризик розвитку ортостатичної гіпотензії.

Гіпоглікемічними засобами (пероральні та інсулін) – може знадобитися корекція дози гіпоглікемічних засобів.

Іншими антигіпертензивними засобами – адитивний ефект.

Холестираміном і колестиполом – у присутності аніонних обмінних смол усмоктування гідрохлортіазиду порушується. Разові дози холестираміну та колестиполу зв'язують гідрохлортіазид і зменшують його усмоктування в шлунково-кишковому тракті на 85 і 43 % відповідно.

Кортикостероїдами, АКГГ – виражене зниження рівня електролітів, зокрема гіпокаліємія.

Пресорними амінами (наприклад, адреналін) – можливе зниження вираженості відповіді на застосування пресорних амінів, але недостатнє для того, щоб виключити їх застосування.

Міорелаксантами недеполяризуючого типу дії (наприклад, тубокурарином) – можливе посилення ефекту міорелаксанту.

Літієм – діуретики знижують нирковий кліренс літію та підвищують ризик виникнення токсичної дії літію; їхнє комбіноване застосування не рекомендується. Зверніться до інструкції для застосування, що додається до препаратів літію.

Нестероїдні протизапальні препарати (включаючи інгібітори циклооксигенази-2) – у деяких пацієнтів прийом нестероїдних протизапальних препаратів, у тому числі селективних інгібіторів циклооксигенази-2, може знижувати діуретичний, натрійуретичний і антигіпертензивний ефекти діуретиків.

Вплив препарату на результати лабораторних досліджень

У зв'язку із впливом тіазидів на метаболізм кальцію їх прийом може спотворювати результати дослідження функції паращитовидних залоз.

Умови та термін зберігання. Зберігати в оригінальній внутрішній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

Термін придатності – 2 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 14 таблеток у блістері; по 2 блістери в упаковці.

По 10 таблеток у блістері; по 1 або по 3, або по 9 блістерів в упаковці.

Виробник. АТ «Зентіва».

Адреса. У кабеловни, 130, 102 37 Прага 10, Долні Мехолупи, Чеська Республіка.