

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

Лоріста®
(Lorista®)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить 12,5 мг, 25 мг, 50 мг або 100 мг лозартану калію;

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Прості препарати антагоністів рецепторів ангіотензину II.
Код АТС С09С А01.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Таблетки лозартану слід запивати склянкою води.

Застосування препарату не залежить від прийому їжі.

Артеріальна гіпертензія

Зазвичай початкова і підтримуюча доза для більшості пацієнтів становить 50 мг препарату 1 раз на добу (1 таблетка Лорісти 50 мг). Максимальний антигіпертензивний ефект досягається на 3-6 тижнів від початку лікування. Для деяких пацієнтів може виявитися сприятливішим підвищення дози препарату до 100 мг 1 раз на добу (вранці).

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

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

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

Серцева недостатність

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

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

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

Окремі групи пацієнтів

Застосування пацієнтам зі зниженим об'ємом циркулюючої крові

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

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

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

Застосування пацієнтам із порушенням функції печінки

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

Застосування дітям

Дані щодо ефективності та безпеки застосування лозартану дітям віком 6-18 років для лікування артеріальної гіпертензії обмежені. Також є мало даних щодо фармакокінетики у дітей з артеріальною гіпертензією віком від 1 місяця. Для дітей, які можуть ковтати таблетки і в яких маса тіла більше 20 кг та менше 50 кг, рекомендована доза становить 25 мг 1 раз на добу. У виняткових випадках дозу можна збільшити до максимальної – 50 мг 1 раз на добу. Дозу слід коригувати залежно від впливу на рівень артеріального тиску.

У пацієнтів з масою тіла понад 50 кг зазвичай разова доза становить 50 мг 1 раз на добу. У виняткових випадках дозу можна збільшити до максимальної – 100 мг 1 раз на добу. Застосування доз, що перевищують 1,4 мг/кг (або більше 100 мг) на добу, у дітей не вивчалось.

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

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

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

Застосування пацієнтам літнього віку

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

Побічні реакції.

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

Артеріальна гіпертензія.

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

З боку серця: відчуття серцебиття, стенокардія.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висип.

З боку травного тракту: абдомінальний біль, диспепсія, запор.

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

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

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

Пацієнти з гіпертрофією лівого шлуночка серця.

З боку нервової системи: запаморочення.

З боку органів слуху та лабіринту: вертиго.

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

Хронічна серцева недостатність.

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

З боку серця: синкопе, фібриляція передсердь, інсульт.

З боку судинної системи: артеріальна гіпотензія, включаючи дозозалежний ортостатичний ефект.

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

З боку травного тракту: діарея, нудота, блювання.

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

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

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

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

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

З боку нервової системи: запаморочення.

З боку судинної системи: артеріальна гіпотензія.

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

Лабораторні показники: гіпоглікемія, гіперкаліємія.

Додаткові побічні реакції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: анемія.

З боку серця: синкопе, пальпітація.

З боку судинної системи: ортостатична гіпотензія.

З боку травного тракту: діарея.

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

З боку нирок та сечовивідних шляхів: інфекції сечовивідних шляхів.

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

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

Постмаркетингове спостереження.

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

З боку органів слуху та лабіринту: дзвін у вухах.

З боку імунної системи: рідко – реакції гіперчутливості (анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, включаючи набряк гортані та голосової щілини, що призводить до обструкції дихальних шляхів та/або набряки обличчя, губ, глотки і/або язика); у деяких пацієнтів в анамнезі був ангіоневротичний набряк, пов'язаний із застосуванням інших препаратів, у тому числі інгібіторів АПФ; васкуліт, включаючи пурпуру Шенляйн-Геноха.

З боку нервової системи: мігрень, дисгевзія.

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

З боку травного тракту: діарея, панкреатит, блювання.

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

З боку гепатобіліарної системи: гепатит, порушення функції печінки.

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

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

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

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

З боку психіки: депресія.

Лабораторні показники: гіпонатріємія.

Діти

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

Передозування.

Симптоми

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

Лікування

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування препаратом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

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

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

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

Період годування груддю

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

Діти.

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

Особливості застосування.

Ангіоневротичний набряк

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

Артеріальна гіпотензія і водно-електролітний дисбаланс

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

Електролітний дисбаланс

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

Не рекомендоване одночасне застосування лозартану і калійзберігаючих діуретиків, добавок, що містять калій, та замінників солі, що містять калій.

Порушення функції печінки

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

Лозартан не рекомендований для застосування дітям із порушеннями функції печінки.

Порушення функції нирок

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

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

Застосування дітям із порушеннями функції нирок

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

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

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

Трансплантація нирки

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

Первинний гіперальдостеронізм

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

Захворювання коронарних артерій та цереброваскулярні захворювання

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

Серцева недостатність

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

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

Стеноз аортального і мітрального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

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

Вагітність

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

Інші попередження і застереження

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

Особлива інформація про деякі з допоміжних речовин

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

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

При супутньому застосуванні аліскірену та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ підвищується ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зміни функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність. У зв'язку з подвійною блокадою ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) супутнє застосування аліскірену та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У випадку крайньої необхідності подвійної блокади РААС слід ретельно перевіряти функцію нирок, рівень електролітів у крові та артеріальний тиск. Не слід одночасно застосовувати антагоністи рецепторів ангіотензину II та інгібітори АПФ пацієнтам з цукровим діабетом.

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

Дослідження показали, що внаслідок подвійної блокади РААС при супутньому застосуванні інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищується ризик побічних реакцій таких як, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та зміни функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність порівняно із застосуванням одного агента ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лозартан – це синтетичний антагоніст рецепторів ангіотензину II (типу AT₁) для перорального застосування. Ангіотензин II – потужний вазоконстриктор – є активним гормоном ренін-ангіотензинової системи і одним з найважливіших факторів патофізіології артеріальної гіпертензії. Ангіотензин II зв'язується з рецептором AT₁, який міститься у багатьох тканинах (наприклад у гладких м'язах судин, надниркових залозах, нирках і серці), визначаючи низку важливих біологічних ефектів, у тому числі вазоконстрикцію і звільнення альдостерону. Ангіотензин II також стимулює проліферацію клітин гладких м'язів.

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

Лозартан не зв'язується і не блокує інші рецептори гормонів або іонні канали, важливі для серцево-судинної регуляції. Лозартан не пригнічує АПФ (кіназу II) – фермент, який сприяє розпаду брадикініну. Внаслідок цього не відбувається посилення небажаних ефектів, опосередкованих брадикініном.

Під час застосування лозартану усунення негативної оборотної реакції ангіотензину II на секрецію реніну призводить до підвищення активності реніну у плазмі крові (АРП). Таке підвищення АРП призводить до зростання концентрації ангіотензину II у плазмі крові. Хоча відбувається таке зростання, антигіпертензивна активність і супресія концентрації альдостерону у плазмі крові зберігаються, що свідчить про ефективну блокаду рецепторів ангіотензину II. Після відміни лікування лозартаном активність реніну у плазмі крові і показники рівнів ангіотензину II протягом 3 днів повертаються до початкових значень.

Як лозартан, так і його основний метаболіт мають вищу спорідненість з АТ₁-рецепторами, ніж з АТ₂-рецепторами. Активний метаболіт у 10-40 разів активніший, ніж лозартан.

Фармакокінетика.

Абсорція

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

Розподіл

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

Біотрансформація

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

Окрім активного метаболіту, утворюються і неактивні метаболіти.

Виведення

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

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

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

Окремі групи пацієнтів

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

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

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

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

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

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

Фармакокінетика у дітей

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

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

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 12,5 мг: жовті овальні, дещо двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою;

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

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

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

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

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

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

14 таблеток у блістері; по 1 або по 2, або по 4, або по 6, або по 7 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/

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

ТАД Фарма ГмбХ, Німеччина/

TAD Pharma GmbH, Germany.

Місцезнаходження.

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

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

Д-27472 Куксхавен, Хайнц-Лохманн-Штрассе 5, Німеччина/

D-27472 Cuxhaven, Heinz - Lohmann – Strasse 5 Germany.