

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

НОСТАСАРТАН Н^М
(NOSTASARTAN Н^М)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка містить: лосартану калію - 50,0 мг (що відповідає 45,8 мг лосартану); гідрохлоротіазиду - 12,5 мг;

допоміжні речовини: магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, крохмаль прежелатинізований, Opadry 05-F-32867 (жовтий), гіпромелоза, титану діоксид (E 171), макрोगоль/ПЕГ 4000, оксид заліза жовтий (E 172), алюмінієвий лак індигокарміну (E 132), вода очищена.

Лікарська форма Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II (антагоністиангіотензину II та діуретики).
Код АТС C09D A01.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування артеріальної гіпертензії у тих хворих, яким показана комбінована терапія.
- Зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності у пацієнтів з артеріальною гіпертензією й гіпертрофією лівого шлуночка.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату.
- Терапевтична резистентність до гіпокаліємії або гіперкальціємії.
- Анурія.
- Виражене порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.). Анурія.
- Важка гіпонатріємія.
- Симптоматична гіперурикемія. Подагра.
- Виражене порушення функції печінки: гостра печінкова недостатність, застій жовчі, обструктивні біліарні порушення.
- Другий і третій триместри вагітності.

Спосіб застосування та дози.

Ностасартан Н^М може призначатися у поєднанні з іншими антигіпертензивними препаратами. Може призначатися незалежно від прийому їжі.

Артеріальна гіпертензія.

Звичайна початкова й підтримуюча доза препарату - 1 таблетка Ностасартану Н^М 1 раз на добу. У пацієнтів без адекватної терапевтичної відповіді на прийом 1 таблетки Ностасартану Н^М (50 мг лосартану /12,5 мг гідрохлоротіазиду) протягом 2-4 тижнів, доза препарату може бути збільшена до 2-х таблеток Ностасартану Н^М 50 мг /12,5 мг 1 раз на добу. Максимальна доза - 2 таблетки Ностасартану Н^М 50/12,5 мг один раз на добу. Як правило, антигіпертензивний ефект досягається протягом 3 тижнів після початку терапії.

Підбір початкової дози Ностасартану Н^М для пацієнтів літнього віку не потрібний. Ностасартан Н^М у дозі 2 таблетки 50 мг/12,5 мг не слід застосовувати як початкову терапію пацієнтам літнього віку.

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

Стандартна початкова доза лосартану становить 50 мг 1 раз на добу. Пацієнтам, у яких не вдається досягти цільових значень рівня артеріального тиску на тлі прийому лосартану 50 мг на добу, потрібний підбір терапії з застосуванням комбінації лосартану з низькими дозами гідрохлоротіазиду (12,5 мг), і, за необхідності, потрібно збільшити дозу лосартану до 100 мг у поєднанні з гідрохлоротіазидом у дозі 12,5 мг

на добу, надалі - збільшити дозу до 2 таблеток Ностасартану Н^{ТМ} 50 мг/12.5 мг (усього 100 мг лосартану й 25 мг гідрохлоротіазиду на добу одноразово).

Побічні реакції.

У клінічних дослідженнях з лосартаном калію та гідрохлоротіазидом не спостерігалось небажаних явищ, специфічних для даного комбінованого препарату. Небажані явища обмежувалися тими, про які повідомлялося раніше при застосуванні лосартану та/або гідрохлоротіазиду окремо. Сумарна частота небажаних явищ, про які повідомлялося при прийманні даної комбінації, була порівнюваною з такою при застосуванні плацебо. Відсоток випадків припинення терапії був також порівнюваний з таким у пацієнтів, що одержували плацебо. Загалом лікування лосартаном калію - гідрохлоротіазидом переносилося добре. У більшості випадків небажані явища були легкими, мали мінущий 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 прийманні плацебо більше ніж на один або більше відсотків.

Лосартан калію у комбінації з гідрохлоротіазидом загалом добре переноситься в пацієнтів з артеріальною гіпертензією й 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 й волосової щілини 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 на тлі приймання лосартану.

Травний тракт: є поодинокі повідомлення про розвиток гепатиту, а також діареї у пацієнтів, що лікувалися лосартаном, метеоризм.

Дихальна система: повідомлялося про випадки кашлю на тлі лікування лосартаном. Інфекції дихальних шляхів. Нежить, синусит, синусопатія. Рідко: грипopodobний стан.

Шкірні покриви: Рідко кропив'янка, дерматит, свербіж.

Додаткові побічні ефекти, які спостерігалися при застосуванні кожного з компонентів препарату і можуть бути потенційними побічними ефектами Ностасартану Н^{ТМ}, такі:

Лосартан

Висипання, дозозалежні ортостатичні ефекти, біль у животі, астенія/втома, 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, синусові розлади, мігрень, порушення функції печінки, анемія, міалгія, пруритус.

Гідрохлоротіазид

Анорексія, подразнення шлунка, нудота, блювання, судоми, діарея, запор, жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична жовтяниця), панкреатит, сіалоаденіт, вертиго, парестезії, головний біль, ксантопсія, 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.

Дані лабораторних досліджень.

За даними контрольованих клінічних досліджень клінічно значущі зміни стандартних лабораторних показників були рідко пов'язані із застосуванням лосартану/ Гідрохлоротіазиду 50 мг/12,5 мг. Гіперкаліємія (рівень калію в сироватці >5,5 мекв/л) спостерігалась в 0,7% пацієнтів, але не була підставою для припинення терапії лосартану/ Гідрохлоротіазиду 50 мг/12,5 мг. Підвищення АЛТ спостерігалось рідко і зазвичай зникало після припинення терапії.

Передозування.

Немає даних про специфічне лікування передозування Ностасартану НTM. Лікування є симптоматичним і підтримуючим. Терапія Ностасартану НTM повинна бути припинена, а пацієнт підлягає спостереженню. Можливі лікувальні заходи включають викликання блювання у випадку, якщо препарат прийнятий нещодавно, а також корекцію дегідратації, електролітних порушень, печінковими та артеріальної гіпотензії за допомогою симптоматичної терапії.

Лосартан

Дані про передозування препарату у людей обмежені. Найбільш імовірними проявами передозування є артеріальна гіпотензія та тахікардія; брадикардія може бути наслідком парасимпатичної (вагусної) стимуляції. У випадку симптоматичної артеріальної гіпотензії показана підтримуюча терапія. Лосартан і його активний метаболіт не можна усунути гемодіалізом.

Гідрохлоротіазид

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. Гідрохлоротіазид видалається шляхом гемодіалізу, проте ступінь видалення не був встановлений.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Застосування засобів, що чинять безпосередній вплив на ренін-ангіотензинову систему протягом другого й третього триместрів вагітності, може заподіяти шкоду плоду, що розвивається, або навіть спричинити його загибель. При виявленні вагітності прийом Ностасартану НTM слід відмінити якомога швидше.

Хоча немає досвіду застосування Ностасартану НTM у вагітних жінок, дослідження на тваринах продемонстрували, що застосування лосартану здатне заподіяти шкоду й загибель плода й немовляти, що, вірогідно, пов'язане із впливом препарату на ренін-ангіотензинову систему. У плода людини перфузія нирок, що залежить від розвитку ренін-ангіотензинової системи, починається в другому триместрі; таким чином, ризик порушення розвитку й загибелі плода зростає при застосуванні Ностасартану НTM під час другого або третього триместрів вагітності.

Тіазидні діуретики перетинають плацентарний бар'єр і з'являються в крові пуповини. Регулярне застосування діуретиків у вагітних жінок без іншої патології (окрім артеріальної гіпертензії) не рекомендується, тому що це створює непотрібний ризик розвитку в матері й плода таких несприятливих явищ, як ембріональна жовтяниця й жовтяниця немовлят, тромбозитопенія й, можливо, інших побічних реакцій, які спостерігаються у дорослих. Діуретики не запобігають розвитку токсикозу вагітності, і немає задовільних доказів того, що вони корисні при його лікуванні.

Період годування груддю.

Невідомо, чи виводиться лосартан у грудне молоко. Тіазидові діуретики виявляються в молоці. Рішення щодо припинення прийому ліків слід приймати з урахуванням важливості препарату для матері. При необхідності прийому препарату для матері годування груддю слід припинити, зважаючи на потенційно можливі побічні ефекти у дитини.

Діти.

Безпека та ефективність застосування Ностасартану НTM дітям не встановлені.

Особливості застосування.

Слід з обережністю призначати препарат таким категоріям пацієнтів:

- З порушенням водно-електролітного балансу (зневоднення, гіпонатріємія, гіпохлоремічний алкалоз, гіпомагніємія, гіпокаліємія), яке може розвиватися на тлі інтеркурентної діареї або блювання.
- 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 на тлі високих доз діуретиків); а також при одночасному призначенні з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП), у тому числі інгібіторами циклооксигенази II.

Раса

При аналізі всієї групи пацієнтів, включених у дослідження LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension - Вплив лосартану на зменшення частоти розвитку кінцевих точок при артеріальній гіпертензії, $n = 9193$), лікування лосартаном супроводжувалося зменшенням ризику досягнення первинної комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть, інсульт та інфаркт міокарда) на 13,0 % ($p = 0,021$) порівнюючи з атенололом. Однак пацієнти негроїдної раси, які одержували атенолол, мали менший ризик розвитку подій первинної комбінованої кінцевої точки порівнюючи з пацієнтами негроїдної раси, які приймали лосартан ($P=0,03$).

Порушення функції нирок.

- Лосартан.

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 мати оборотний характер і зникати після припинення терапії.

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

Подібні ефекти відзначалися на тлі прийому лосартану; дані зміни функції нирок можуть бути оборотними й зникати після припинення терапії.

Гідрохлоротіазид

Артеріальна гіпотензія й 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 на тлі інтеркурентної діареї або блювання. У таких пацієнтів необхідний контроль рівня електролітів сироватки крові.

Метаболічні й ендокринні ефекти

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

Тiazиди можуть зменшувати виведення кальцію із сечею й спричиняти епізодичне й незначне підвищення рівня кальцію сироватки крові. Виражена гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз.

Треба припинити прийом тiazидного діуретика перед дослідженням функцій паращитовидних залоз.

Підвищення рівня холестерину й тригліцеридів крові також може бути пов'язане з терапією тiazидними діуретиками.

У деяких пацієнтів застосування тiazидних діуретиків може призвести до гіперурикемії та/або розвитку подагри. Оскільки лосартан зменшує рівень сечової кислоти, його комбінація з гідрохлоротіазидом зменшує вираженість гіперурикемії, спричиненої діуретиком.

Інші ефекти

У пацієнтів, які одержують тiazидні 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 вовчака на тлі приймання тiazидних діуретиків (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Немає даних.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лосартан

У клінічних дослідженнях фармакокінетики не було виявлено клінічно значущих взаємодій препарату з гідрохлоротіазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, фенобарбіталом (див. розділ г ідрохлоротіазид, етанол, барбітурати й наркотичні засоби - нижче), кетоконазолом та еритроміцином. За наявними повідомленнями, рифампін і флуконазол знижують рівень активного метаболіту. Клінічні наслідки даних взаємодій не вивчені.

Поєднання лосартану, як і інших засобів, що блокують ангіотензин II або його ефекти, з калійзберігаючими діуретиками (наприклад спіронолактон, тріамтерен, амілорид), калійвмісними добавками або солями калію, може призводити до збільшення рівня калію сироватки крові.

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

У деяких пацієнтів з порушеною функцією нирок, які одержували терапію НПЗП, (включаючи інгібітори ЦОГ - 2), лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II може спричиняти подальше погіршення функції нирок. Дані ефекти зазвичай оборотні.

Гідрохлоротіазид.

При застосуванні разом із тіазидними діуретиками такі лікарські засоби, як етанол, барбітурати та наркотичні засоби можуть потенціювати ризик розвитку ортостатичної гіпотензії.

Гіпоглікемічні засоби (пероральні й інсулін) - може знадобитися корекція дози гіпоглікемічних засобів.

Інші антигіпертензивні засоби - адитивний ефект.

Холестирамін і колестипол - у присутності аніонних обмінних смол усмоктування гідрохлоротіазиду порушується. Разові дози холестираміну й колестиполу зв'язують гідрохлоротіазид і зменшують його усмоктування в шлунково-кишковому тракті на 85 і 43 % відповідно.

Кортикостероїди, АКТГ — виражене зниження рівня електролітів, зокрема гіпокаліємія.

Пресорні аміни (наприклад, адреналін) - можливе зниження вираженості відповіді на введення пресорних амінів, але недостатнє для того, щоб виключити їхнє застосування.

Міорелаксанти недеполяризуючого типу дії (наприклад тубокурарин) - можливе посилення ефекту міорелаксанту.

Літій - діуретики знижують нирковий кліренс літію й підвищують ризик виникнення токсичної дії літію; комбіноване застосування з Лосартаном не рекомендується.

Нестероїдні протизапальні препарати (включаючи інгібітори ЦОГ-2). У деяких пацієнтів прийом НПЗП, у тому числі селективних інгібіторів ЦОГ - 2, може знижувати діуретичний, натрійуретичний і антигіпертензивний ефекти діуретиків.

Вплив Ностасартану Н^{ТМ} на результати лабораторних досліджень.

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

Фармакологічні властивості.

Механізм дії.

Ностасартан Н^{ТМ} є комбінацією лосартану і гідрохлоротіазиду. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією й гіпертрофією лівого шлуночка лосартан, особливо в комбінації з гідрохлоротіазидом, зменшує ризик серцево-судинної захворюваності й смертності, що було доведено за допомогою оцінки комбінованої частоти розвитку серцево-судинної смерті, інсульту й інфаркту міокарда.

Компоненти препарату Ностасартан Н^{ТМ} чинять адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи рівень артеріального тиску більшою мірою, ніж кожний з компонентів окремо. Внаслідок діуретичного ефекту гідрохлоротіазид підвищує активність реніну плазми крові (АРП), стимулює секрецію альдостерону,

збільшує рівень ангіотензину II і знижує рівень калію в сироватці крові. Прийом лосартану блокує всі фізіологічні ефекти ангіотензину II і внаслідок пригнічення ефектів альдостерону може сприяти зменшенню втрати калію, пов'язаної з прийомом діуретика.

Лосартан виявляє помірний та минулий урикозуричний ефект. Гідрохлоротіазид незначно підвищує рівень сечової кислоти в крові; комбінація лосартану та гідрохлоротіазиду сприяє зменшенню виразності гіперурикемії, спричиненої діуретиком.

Лосартан

Ангіотензин II є потужним вазоконстриктором, головним активним гормоном ренін-ангіотензинової системи, а також вирішальним патофізіологічним фактором розвитку артеріальної гіпертензії. Ангіотензин II зв'язується з AT₁-рецепторами, виявленими в багатьох тканинах (наприклад, у гладких м'язах судин, надниркових залозах, нирках і серці) і спричиняє низку важливих біологічних ефектів, у тому числі вазоконстрикцію та вивільнення альдостерону. Ангіотензин II також стимулює проліферацію гладком'язових клітин. Роль іншого виду рецепторів ангіотензину II (AT₂ підтип) у серцево-судинному гомеостазі невідома.

Лосартан - високоефективний при прийманні внутрішньо синтетичний препарат. Ангіотензин II вибірково зв'язується з AT₁-рецепторами. Лосартан і його фармакологічно активний метаболіт (Е-3174) як *in vitro*, так і *in vivo* блокують усі фізіологічні ефекти ангіотензину II, незалежно від джерела або шляху синтезу. На відміну від деяких пептидних антагоністів ангіотензину II, лосартан не має ефекту агоніста. Лосартан вибірково зв'язується з AT₁ - рецепторами та не зв'язується і не блокує рецептори інших гормонів та іонних каналів, що відіграють важливу роль у регуляції функції серцево-судинної системи. Крім того, лосартан не інгібує ангіотензин-перетворюючий фермент (АПФ), що сприяє деградації брадикініну. Отже, ефекти, прямо не пов'язані з блокадою AT₁ -рецепторами, зокрема посилення ефектів, пов'язаних із впливом брадикініну або розвиток набряків (лосартан 1,7 %, плацебо 1,9%), не мають відношення до дії лосартану.

Гідрохлоротіазид

Механізм антигіпертензивної дії тіазидних діуретиків невідомий. Тіазиди зазвичай не впливають на нормальний артеріальний тиск.

Гідрохлоротіазид є діуретиком та антигіпертензивним засобом. Він впливає на реабсорбцію електролітів у дистальних каналцях нирок. Гідрохлоротіазид приблизно рівною мірою збільшує екскрецію натрію хлориду. Натрійурез може супроводжуватися невеликою втратою іонів калію та бікарбонату.

При прийомі внутрішньо діуретичний ефект починається через 2 години, досягає максимуму в середньому через 4 години й триває від 6 до 12 годин.

Фармакодинаміка.

Лосартан

У період приймання лосартану усунення негативного зворотного зв'язку, що полягає в пригніченні ангіотензином II секреції реніну, веде до збільшення активності реніну плазми крові (АРП). Підвищення АРП супроводжується збільшенням рівня ангіотензину II у плазмі крові. При тривалому (6-тижневому) лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією лосартаном у дозі 100 мг/добу, у момент досягнення максимальної концентрації препарату в плазмі крові, спостерігалось 3-разове збільшення рівня ангіотензину II у плазмі крові. У деяких пацієнтів спостерігалось більше, ніж 3-разове, збільшення, особливо при невеликій тривалості лікування (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 лосартану. Вплив Ностасартану HTM на АРП та рівень ангіотензину II було порівняно з таким при прийомі 50 мг лосартану.

Оскільки лосартан є специфічним антагоністом AT₁ - рецепторів ангіотензину II, він не інгібує АПФ-кініназу II - фермент, що інактивує брадикінін. Дослідження, у якому порівнювалися ефекти 20 мг і 100 мг лосартану калію з ефектами інгібітору АПФ відносно реакції на ангіотензин I, ангіотензин II і брадикінін, показало, що лосартан блокує ефекти ангіотензину I і ангіотензину II, не впливаючи на ефекти брадикініну. Дані результати перебувають у відповідності зі специфічним механізмом дії лосартану. 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 лосартаном та

інгібіторами АПФ.

Концентрація лосартану і його активного метаболіту в плазмі крові, а також антигіпертензивний ефект лосартану зростають зі збільшенням дози препарату. Оскільки лосартан і його активний метаболіт є антагоністами рецепторів ангіотензину II, обидва вони суттєво впливають на антигіпертензивний ефект. У клінічному дослідженні з одноразовим прийомом 100 мг лосартану калію, у яке включалися здорові добровольці (чоловіки), прийом препарату в умовах високо- і низькосольової дієти не впливав на швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), ефективний нирковий плазмоток та фільтраційну фракцію. Лосартан впливає натрійуретичний ефект, що був більш виражений при низькосольовій дієті й, очевидно, не був пов'язаний з пригніченням ранньої реабсорбції натрію в проксимальних ниркових каналцях. Лосартан також спричиняв тимчасове збільшення екскреції сечової кислоти нирками. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, протеїнурією (>2 г/24 години), які не страждали на цукровий діабет і приймали протягом 8 тижнів лосартан у дозі 50 мг з поступовим збільшенням дози до 100 мг, відзначалося достовірне зниження протеїнурії на 42 %. Фракційна екскреція альбуміну та IgG також значно зменшилася. У даних пацієнтів лосартан стабілізував ШКФ, зменшував фільтраційну фракцію. Жінок у постменопаузному періоді з артеріальною гіпертензією, які приймали лосартан калію в дозі 50 мг на добу протягом 4 тижнів, не було виявлено впливу терапії на нирковий та системний рівень простагландинів. Лосартан не впливає на вегетативні рефлексії й не виявляє тривалого ефекту відносно рівня норадреналіну в плазмі крові.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією лосартан у дозі до 150 мг/добу не спричиняв клінічно значущих змін рівня тригліцеридів натщесерце, загального холестерину й холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). У тих же дозах лосартан не впливав на рівень глюкози в крові натщесерце.

Загалом лосартан спричиняв зменшення сироваткового рівня сечової кислоти (як правило, менше 0,4 мг /дл), що зберігалось під час тривалої терапії. У контрольованих клінічних дослідженнях, у які включалися пацієнти з артеріальною гіпертензією, випадків відміни препарату через збільшення рівнів креатиніну або калію сироватки крові не зареєстровано.

У 12-тижневому паралельному дослідженні, у яке включалися пацієнти з лівошлуночковою недостатністю (II-IV функціонального класу за класифікацією NYHA) та більшість із них одержували діуретики та/або серцеві глікозиди, порівнювалися ефекти лосартану в дозах 2,5, 10, 25 і 50 мг на добу з плацебо. У дозах 25 мг і 50 мг на добу препарат мав позитивні гемодинамічні й нейрогуморальні ефекти, які спостерігалися протягом усього дослідження. Гемодинамічні ефекти включали збільшення серцевого індексу й зменшення тиску заклинювання в легневих капілярах, а також зменшення системного судинного опору, середнього системного АТ й частоти серцевих скорочень (ЧСС). Частота виникнення артеріальної гіпотензії у даних пацієнтів залежала від дози препарату. Нейрогуморальні ефекти включали зниження рівня альдостерону й норадреналіну в крові.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Лосартан

Після перорального застосування лосартан добре всмоктується й піддається метаболізму при «першому проходженні» через печінку, внаслідок чого утворюється активний карбоксильований метаболіт та неактивні метаболіти. Системна біодоступність лосартану становить приблизно 33 %. Середня максимальна концентрація лосартану в крові спостерігається через 1 годину після прийому препарату, а його активного метаболіту – через 3 – 4 години. Клінічно суттєві зміни в концентрації препарату в плазмі крові не спостерігалися під час звичайного прийому їжі.

Розподіл.

Лосартан.

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

Гідрохлоротіазид

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

Метаболізм.

Лосартан

Приблизно 14 % дози

лосартану, введеного внутрішньовенно або внутрішньо, перетворюється на його активний метаболіт. Після перорального й внутрішньовенного введення лосартану, міченого ^{14}C , радіоактивність циркулюючої плазми насамперед пов'язана з наявністю в ній лосартану 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.

Виділення.

Лосартан

Плазмовий кліренс лосартану та його активного метаболіту становить приблизно 600 мл/хв і 50 мл/хв відповідно. Нирковий кліренс лосартану і його активного метаболіту становить приблизно 74 мл/хв і 26 мл/хв - відповідно. При прийомі лосартану внутрішньо майже 4 % дози виводиться в незміненому вигляді із сечею та майже 6 % дози виводиться із сечею у вигляді активного метаболіту. Лосартан і його активний метаболіт мають лінійну фармакокінетику при пероральному прийомі лосартану в дозах до 200 мг. Після прийому внутрішньо плазмові концентрації лосартану і його активного метаболіту знижуються поліекспоненційно з кінцевим періодом напіввиведення приблизно 2 і 6 - 9 годин - відповідно. При одноразовому добовому прийомі препарату в дозі 100 мг ні лосартан, ні його активний метаболіт істотно не накопичуються в плазмі крові.

Виведення лосартану і його метаболітів відбувається із жовчю та сечею. Після прийому внутрішньо лосартану, міченого ^{14}C , приблизно 35 % радіоактивності виявляється в сечі та 58 % - у калі. Після внутрішньовенного введення лосартану, міченого ^{14}C , приблизно 43 % радіоактивності виявляється в сечі та 50 % - у калі.

Гідрохлоротіазид.

Гідрохлоротіазид не піддається метаболізму й швидко виводиться нирками. При контролі рівня препарату в плазмі крові на протязі як мінімум 24 годин, період напіввиведення варіював від 5,6 до 14,8 годин. Не менше 61 % прийнятої внутрішньої дози виводилося в незміненому вигляді на протязі 24 годин.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

Лосартан – гідрохлоротіазид

Концентрація лосартану та його активного метаболіту у плазмі крові й швидкість всмоктування гідрохлоротіазиду у пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією значуще не відрізняється від даних показників у молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Стать.

Лосартан

Концентрації лосартану в плазмі крові були в 2 рази вище у жінок з артеріальною гіпертензією порівняно з чоловіками, які страждають на артеріальну гіпертензію. Концентрації активного метаболіту в чоловіків і жінок не різнилися. Це явне фармакокінетичне розходження не має клінічного значення.

Порушення функції печінки та нирок

При прийманні внутрішньо пацієнтами з легким та помірним алкогольним цирозом печінки концентрація лосартану та його активного метаболіту в плазмі крові виявлялися, відповідно, в 1,7 - 5 рази більше, ніж у молодих добровольців чоловічої статі.

Концентрація лосартану в плазмі крові у пацієнтів із кліренсом креатиніну вище 10 мл/хв не відрізнялися від таких в осіб з незміненою функцією нирок. При порівнянні площі під кривою концентрація - час (АОС) у пацієнтів з нормальною нирковою функцією, АОС лосартану у хворих, які перебувають на гомотрансплантації, виявилася приблизно в 2 рази вище. Плазмові концентрації активного метаболіту не

змінюються у пацієнтів з порушенням функції нирок або хворих, що перебувають на гомотрансплантації. Лосартан і його активний метаболіт не можуть бути видалені за допомогою гемодіалізу.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: Жовті, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою з ризкою з одного боку.

Термін придатності.

4 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в упаковці при температурі не вище + 30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток, вкритих оболонкою в блістері. По 3 блістера разом з інструкцією для застосування у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Bluopharma Indústria Farmaceutica S.A., Portugal / Блуфарма Індастріа Фармасьютіка С. А., Португалія.

Місцезнаходження.

Rua da Bayer, São Martinho do Bispo, 3045-016 COIMBRA, PORTUGAL

Руа да Байер, Сао Мартінго до Біспо, 3045-016 Коїмбра, Португалія.