

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ГІЗААР® ФОРТЕ
(HYZAAR® ФОРТЕ)

Склад:

діючі речовини: losartan hydrochlorothiazide

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг лозартану калію та 12,5 мг гідрохлоротіазиду;

допоміжні речовини: целюлоза мікрористалічна, лактози моногідрат, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат;

оболонка: гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, титану діоксид (E171), віск карнаубський.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Антагоністи ангіотензину II та діуретики Код АТС C09D A01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія пацієнтів, у яких адекватний контроль за артеріальним тиском не забезпечується за допомогою одного лозартану або одного гідрохлоротіазиду.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до лозартану, похідних сульфонамідів (включаючи гідрохлоротіазид) або до будь-якої допоміжної речовини;
- резистентна до лікування гіпокаліємія або гіперкальціємія;
- тяжка печінкова недостатність; холестази і розлади, що супроводжуються обструкцією жовчних протоків;
- рефрактерна гіпонатріємія;
- симптоматична гіперурикемія/подагра;
- вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв);
- анурія.

Спосіб застосування та дози.

Гізаар® Форте застосовують незалежно від прийому їжі. Препарат можна призначати у поєднанні з іншими антигіпертензивними препаратами.

Артеріальна гіпертензія

Комбінований препарат Гізаар® (лозартан і гідрохлоротіазид) призначений для застосування не як початкова терапія, а як терапія для пацієнтів, у яких адекватний контроль за артеріальним тиском не забезпечується за допомогою одного лозартану калію або одного гідрохлоротіазиду.

Препарат сприяє зниженню ризику серцево-судинних ускладнень і смертності у пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка, хворих на артеріальну гіпертензію.

Зазвичай початкова доза Гізаару® становить 50 мг/12,5 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів без адекватної терапевтичної відповіді на лікування препаратом Гізаар® (50 мг/12,5 мг) дозу препарату можна збільшити до 100 мг/12,5 мг 1 раз на добу. Максимальна доза – 1 таблетка Гізаару® Форте (100 мг/12,5 мг) 1 раз на добу. Як правило, антигіпертензивний ефект досягається протягом 3-4 тижнів після початку терапії. Тривалість лікування визначає лікар індивідуально.

Застосування препарату пацієнтам з нирковою недостатністю і пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі

Пацієнтам з помірною нирковою недостатністю (тобто з кліренсом креатиніну 30-50 мл/хв) корекція початкової дози не потрібна. Лозартан і гідрохлоротіазид (ГХТ) у таблетках не рекомендується приймати пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі. Комбінацію лозартан/ГХТ у таблетках не слід приймати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (тобто з кліренсом креатиніну <30 мл/хв) (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування препарату пацієнтам з виснаженням інтраваскулярного об'єму

При дегідратації та/або гіпонатріємії слід провести корекцію стану до початку прийому таблеток лозартану/ГХТ.

Застосування препарату пацієнтам з печінковою недостатністю

Лозартан/ГХТ протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування препарату пацієнтам літнього віку

Пацієнтам літнього віку корекція дози зазвичай не потрібна.

Застосування дітям та підліткам (< 18 років)

Досвід застосування препарату дітям та підліткам відсутній, тому препарат не слід застосовувати цій віковій категорії пацієнтів.

Побічні реакції.

Побічні реакції класифіковані за частотою виникнення таким чином: дуже часто: $\geq 1/10$; часті: $1/100, < 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000, \leq 1/100$; рідко: $\geq 1/10000, \leq 1/1000$; дуже рідко: $\leq 1/10000$; не відомо: не піддається оцінці на основі наявних даних.

У ході клінічних досліджень із застосуванням солі лозартану калію і гідрохлоротіазиду побічних реакцій, властивих цій комбінації речовин, не спостерігалось. Побічні реакції обмежувалися тими, які спостерігалися раніше при застосуванні солі лозартану калію та/або гідрохлоротіазиду.

У ході контрольованих клінічних досліджень з приводу артеріальної гіпертензії запаморочення було єдиною побічною реакцією, про яку повідомлялося як про таку, що пов'язана із застосуванням зазначеної речовини; ця реакція виникала частіше, ніж при застосуванні плацебо, у 1% або більшої кількості пацієнтів, які лікувалися лозартаном і гідрохлоротіазидом.

Побічні реакції у період постмаркетингового застосування:

Клас системи органів	Побічна реакція	Частота
Гепатобіліарні розлади	гепатит	рідко
Лабораторні дослідження	гіперкаліємія, підвищення рівнів АЛТ	рідко

Побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні одного з окремих компонентів і можуть бути пов'язані з лозартаном калію/гідрохлоротіазидом, зазначені нижче.

У ході клінічних досліджень і у період постмаркетингового застосування повідомлялося про такі побічні реакції:

Лозартан

Клас системи органів	Побічна реакція	Частота
Розлади з боку системи кровотворення і лімфатичної системи	анемія, пурпура Геноха-Шенлейна, екхімоз, гемоліз	нечасто
	тромбоцитопенія	невідомо

Розлади з боку серцевої діяльності	артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, стерналгія, стенокардія, АВ-блокада II ступеня, цереброваскулярне порушення, інфаркт міокарда, прискорене серцебиття, аритмії (фібриляції передсердь, синусова брадикардія, тахікардія, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків)	нечасто
Розлади з боку органів слуху і рівноваги	запаморочення, дзвін у вухах	нечасто
Розлади з боку органів зору	нечіткість зору, печіння в очах, кон'юнктивіт, зниження гостроти зору	нечасто
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	біль у животі, нудота, діарея, диспепсія	часто
	запор, зубний біль, сухість у роті, метеоризм, гастрит, блювання, сильний запор	нечасто
	панкреатит	невідомо
Загальні порушення	астенія, підвищена втомлюваність, біль у грудях	часто
	набряк обличчя, набряк, жар	нечасто
	грипоподібні симптоми, нездужання	невідомо
Розлади з боку печінки і жовчовивідних шляхів	порушення функції печінки	невідомо
Розлади з боку імунної системи	підвищена чутливість: анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, у тому числі набряк гортані і голосової щілини, що спричиняє порушення прохідності дихальних шляхів, і/або набряк обличчя, губ, глотки, і/або язика; у деяких з цих пацієнтів про ангіоневротичний набряк повідомлялося у минулому у зв'язку із застосуванням інших лікарських засобів, у тому числі інгібіторів АПФ	рідко
Розлади з боку обміну речовин і харчування	анорексія, подагра	нечасто
Розлади з боку скелетно-м'язової і сполучної тканини	м'язові судоми, біль у спині, біль у ногах, міалгія	часто
	біль у руках, опухання суглобів, біль у колінах, м'язово-скелетний біль, біль у плечах, тугорухливість, артралгія, артрит, коксалгія, фіброміалгія, м'язова слабкість	нечасто
	гострий некроз скелетних м'язів	невідомо
Розлади з боку нервової системи	головний біль, запаморочення	часто
	нервозність, парестезія, периферична нейропатія, тремор, мігрень, непритомність	нечасто
Психічні розлади	безсоння	часто

Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів	тривога, тривожний невроз, панічний синдром, сплутаність свідомості, депресія, незвичайні сновидіння, розлади сну, сонливість, порушення пам'яті	нечасто
	порушення функції нирок, ниркова недостатність	часто
	нічна поліурія, часте сечовипускання, інфекція сечовивідних шляхів	нечасто
Розлади з боку репродуктивної системи і молочних залоз	зниження лібідо, еректильна дисфункція /імпотенція	нечасто
Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння	кашель, інфекції верхніх дихальних шляхів, закладеність носа, синусит, розлад функції придаткових пазух носа	часто
	дискомфорт у глотці, фарингіт, ларингіт, задишка, бронхіт, носова кровотеча, риніт, застійні явища у дихальних шляхах	нечасто
Розлади з боку шкіри і підшкірних тканин	алопеція, дерматит, сухість шкіри, еритема, почервоніння, фоточутливість, свербіж, висипання, кропив'янка, пітливість	нечасто
Розлади з боку судин	васкуліт	нечасто
Лабораторні дослідження	гіперкаліємія, зниження рівня гематокриту і гемоглобіну, гіпоглікемія	часто
	невелике підвищення рівнів сечовини і креатиніну в сироватці крові	нечасто
	підвищення рівня печінкових ферментів і білірубіну	дуже рідко
	гіпонатріємія	невідомо

Гідрохлоротіазид

Клас системи органів	Побічна реакція	Частота
Розлади з боку системи кровотворення і лімфатичної системи	агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія, лейкопенія, пурпура, тромбоцитопенія	нечасто
Розлади з боку імунної системи	анафілактична реакція	рідко
Розлади з боку обміну речовин і харчування	анорексія, гіперглікемія, гіперурикемія, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, гіпомагніємія	нечасто
Психічні розлади	безсоння	нечасто
Розлади з боку нервової системи	головний біль	часто
Розлади з боку органів зору	скороминуща нечіткість зору, ксантопсія	нечасто
Розлади з боку судин	некротичний ангіт (васкуліт, шкірний васкуліт)	нечасто
Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння	респіраторний дистрес, включаючи пневмоніт і набряк легень	нечасто

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	сіаладеніт, спазми, подразнення шлунка, нудота, блювання, діарея, запор	нечасто
Розлади з боку печінки і жовчовивідних шляхів	жовтяниця (внутрішньопечінковий холестаза), панкреатит	нечасто
Розлади з боку шкіри і підшкірних тканин	Фоточутливість, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз. системний червоний вовчак	Нечасто невідомо
Розлади з боку скелетно-м'язової і сполучної тканини	м'язові судоми	нечасто
Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів	глюкозурія, інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок, ниркова недостатність	нечасто
Загальні порушення	жар, запаморочення	нечасто
Розлади репродуктивної системи	Еректильна дисфункція/імпотенція	невідомо

Передозування.

Лозартан

Найбільш імовірними проявами передозування є артеріальна гіпотензія та тахікардія; брадикардія може бути наслідком парасимпатичної (вагусної) стимуляції. У випадку симптоматичної артеріальної гіпотензії показана підтримуюча терапія. Лозартан і його активний метаболіт не можна вивести шляхом гемодіалізу.

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 видаляється шляхом гемодіалізу, проте ступінь видалення не був встановлений.

Лікування симптоматичне і підтримуюче. Терапію Гізааром® Форте потрібно припинити, а за пацієнтом встановити спостереження. Можливі лікувальні заходи включають викликання блювання у випадку, якщо препарат прийнятий нещодавно, а також корекцію дегідратації, електролітних порушень, печінкових та артеріальної гіпотензії за допомогою симптоматичної терапії.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Період вагітності

Лікарський засіб не повинен застосовуватися вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Період годування груддю.

Безпека застосування гідрохлоротіазиду у період годування груддю не встановлена, тому застосовувати його не рекомендується, особливо у разі годування новонародженої або недоношеної дитини. Перевагу слід надавати альтернативному лікуванню з краще встановленими профілями безпеки.

Гідрохлоротіазид у невеликих кількостях проникає у грудне молоко. Тіазиди у великих дозах, які спричиняють інтенсивний діурез, можуть пригнічувати вироблення молока. Якщо Гізаар® Форте застосовують у період годування груддю, його доза повинна бути якомога нижчою.

Діти.

Безпека та ефективність Гізаару® Форте для дітей не встановлені, тому препарат не застосовують у педіатричній практиці.

Особливості застосування.

Лозартан

Ангіоневротичний набряк

Пацієнти з наявністю ангіоневротичного набряку в анамнезі (набряк обличчя, губ, глотки і/або язика) повинні перебувати у період застосування препарату під ретельним контролем.

Артеріальна гіпотензія і виснаження інтраваскулярного об'єму

У пацієнтів з дегідратацією та/або гіпонатріємією внаслідок інтенсивної терапії діуретичними засобами, при дотриманні дієти з обмеженням вживання солі, при діареї або блюванні може виникнути симптоматична гіпотензія, особливо після застосування першої дози.

Порушення електролітного балансу

Порушення електролітного балансу часто трапляється у пацієнтів з нирковою недостатністю, яка супроводжується або не супроводжується цукровим діабетом і яку слід лікувати. Тому необхідно проводити ретельний контроль за концентрацією калію в плазмі крові і кліренсом креатиніну; особливо ретельний контроль потрібен за пацієнтами з серцевою недостатністю і кліренсом креатиніну 30-50 мл/хв.

Не рекомендується одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків, калієвих добавок і замінників солі, які містять калій, з лозартаном/гідрохлоротіазидом.

Порушення функцій печінки

З огляду на фармакокінетичні дані, які вказують на сильне підвищення концентрації лозартану в плазмі крові у пацієнтів з цирозом печінки, препарат Гізаар® Форте слід з обережністю застосовувати пацієнтам з наявністю в анамнезі легкої або помірної печінкової недостатності. Досвіду застосування лозартану пацієнтам з тяжкими порушеннями функцій печінки немає, тому препарат Гізаар® Форте протипоказаний таким пацієнтам.

Порушення функцій нирок

Повідомлялося про порушення функцій нирок, у тому числі про ниркову недостатність, що виникають внаслідок пригнічення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад, у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або порушеннями функцій нирок в анамнезі).

Як і у випадках з іншими лікарськими засобами, які впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, повідомлялося про підвищення рівнів сечовини крові і рівнів креатиніну в сироватці крові у пацієнтів з двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки; ці зміни у функції нирок можуть бути оборотними після припинення лікування.

Трансплантація нирки

Досвіду застосування препарату пацієнтам, яким нещодавно було проведено трансплантацію нирки, немає.

Первинний гіперальдостеронізм

У пацієнтів з первинним альдостеронізмом немає відповіді на лікування гіпотензивними засобами, які діють шляхом пригнічення активності ренін-ангіотензинової системи, тому їм не рекомендується приймати препарат Гізаар® Форте.

Ішемічна хвороба серця і цереброваскулярна хвороба

Як і у випадку з будь-якими гіпотензивними засобами, зниження підвищеного артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і цереброваскулярною хворобою може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Серцева недостатність

Для пацієнтів із серцевою недостатністю, яка супроводжується або не супроводжується нирковою недостатністю, існує (як і при застосуванні інших препаратів, які впливають на ренін-ангіотензинову систему) ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії, а також (часто гострої) ниркової недостатності.

Стеноз аортального і мітрального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і при застосуванні інших судинорозширювальних засобів, особливу обережність слід виявляти пацієнтам, які страждають на стеноз аортального чи мітрального клапана або на обструктивну гіпертрофічну кардіоміопатію.

Етнічні особливості

Як спостерігалось при застосуванні інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, лозартан та інші антагоністи ангіотензину є очевидно менш ефективними для зниження артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси порівняно з представниками європеїдної раси, можливо, через більшу поширеність станів з низьким рівнем реніну в популяції пацієнтів негроїдної раси з артеріальною гіпертензією.

Гідрохлоротіазид

Артеріальна гіпотензія і порушення електролітного балансу

Як і у випадку з усіма гіпотензивними засобами, у деяких пацієнтів може виникнути симптоматична гіпотензія.

Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам з порушенням водно-електролітного балансу крові (зневоднення, гіпонатріємія, гіпохлоремічний алкалоз, гіпомагніємія, гіпокаліємія), яке може розвиватися при інтеркурентній діареї або блюванні. Слід періодично проводити визначення вмісту електролітів у сироватці крові у таких пацієнтів. Гіпонатріємія розведення можлива у пацієнтів з набряками у жарку погоду.

Дія на метаболізм та ендокринну функцію

Терапія тіазидами може впливати на переносимість глюкози. Може виникнути необхідність корекції дози протидіабетичних засобів, у тому числі інсуліну. Під час терапії тіазидами можуть виникати прояви латентної форми цукрового діабету.

Тіазиди можуть зменшувати виведення кальцію із сечею й спричинювати епізодичне й незначне підвищення рівня кальцію в сироватці крові. Виражена гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз. Слід припинити прийом тіазидного діуретика перед дослідженням функцій парашитовидних залоз.

Підвищення рівнів холестерину і тригліцеридів може бути пов'язане з діуретичною терапією тіазидами. У деяких пацієнтів прийом тіазидних діуретиків може призвести до гіперурикемії та/або розвитку подагри. Оскільки лозартан зменшує рівень сечової кислоти, його комбінація з гідрохлоротіазидом зменшує вираженість гіперурикемії, спричиненої діуретиком.

Печінкова недостатність

Тіазиди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки їх застосування може спричинити внутрішньопечінковий холестааз, а незначні зміни рідинного та електролітного балансу можуть спровокувати печінкову кому.

Гізаар® Форте протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

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. Повідомлення про розвиток загострення або прогресування системного червоного вовчака при лікуванні тіазидними діуретиками.

Допоміжні речовини

Гізаар® Форте містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, лактазною недостатністю Лаппа або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози не слід приймати цей препарат.

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

При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами препарат слід застосовувати з обережністю, враховуючи можливість розвитку таких побічних реакцій, як запаморочення, артеріальна гіпотензія, м'язові спазми, нечіткість зору.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лозартан

Повідомлялося, що рифампіцин 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 зі спіронолактоном, триамтереном, амілоридом), калієвмісними добавками або замінниками солі, що містять калій, може призводити до підвищення рівня калію в сироватці крові.

Як і у випадках з іншими препаратами, які впливають на виведення натрію, може знижуватися виведення літію. Тому слід проводити ретельний контроль за рівнями літію в сироватці крові, якщо солі літію необхідно застосовувати разом з антагоністами рецепторів ангіотензину II.

НПЗП, у тому числі селективні інгібітори ЦОГ-2, можуть знижувати ефект діуретиків та інших гіпотензивних засобів.

Супутнє застосування антагоністів ангіотензину II або діуретиків і НПЗП може призвести до підвищення ризику погіршення функції нирок, у тому числі до можливої гострої ниркової недостатності, а також до підвищення рівня калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок в анамнезі. Комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнти повинні пити достатню кількість води, а також слід контролювати функцію нирок після початку супутньої терапії та періодично після неї.

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

Подвійна блокада (наприклад, шляхом додавання інгібітору АПФ або аліскірену до антагоніста рецепторів ангіотензину II) повинна обмежуватися окремо визначеними випадками з ретельним контролем артеріального тиску, функції нирок та рівня електролітів. Результати досліджень показали, що у пацієнтів із атеросклерозом, серцевою недостатністю або цукровим діабетом з ураженням органів-мішеней подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи пов'язується з більш високою частотою виникнення артеріальної гіпотензії, непритомністю, гіперкаліємією та порушенням функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно із застосуванням одного засобу. Не слід застосовувати аліскірен одночасно з препаратом Гізаар® Форте у пацієнтів з цукровим діабетом. Слід уникати застосування аліскірену разом з препаратом Гізаар® Форте у пацієнтів з нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв.).

Одночасне застосування препаратів, що знижують артеріальний тиск (що є основною дією або побічним ефектом), таких як трициклічні антидепресанти, антипсихотичні засоби, баклофен, аміфостин може підвищувати ризик розвитку артеріальної гіпотензії.

Гідрохлоротіазид

При одночасному застосуванні разом із тiazидними діуретиками:

Етанол, барбітурати, наркотичні засоби або антидепресанти можуть потенціювати ризик розвитку ортостатичної гіпотензії.

Гіпоглікемічні засоби (пероральні й ін'єкційні (інсулін)) – може знадобитися корекція дози гіпоглікемічних засобів. Метформін слід застосовувати з обережністю через ризик виникнення лактоцидозу, що спричиняється функціональною нирковою недостатністю, пов'язаною із застосуванням гідрохлоротіазиду.

Інші антигіпертензивні засоби – адитивний ефект.

Холестирамін і колестипол – у присутності аніоннообмінних смол всмоктування гідрохлоротіазиду порушується. Разові дози холестираміну або колестиполу зв'язують гідрохлоротіазид і зменшують його всмоктування в шлунково-кишковому тракті на 85 і 43 % відповідно.

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

Пресорні аміни (наприклад адреналін) – можливе зниження вираженості відповіді на застосування пресорних амінів, що не потребує їх відміни.

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

Літій – діуретики знижують нирковий кліренс літію й підвищують ризик виникнення токсичної дії літію. Застосовувати таку комбінацію з препаратами, що містять літій, не рекомендується.

Лікарські засоби, які застосовуються у лікуванні подагри (пробенецид, сульфінпіразон і алопуринол) – необхідна корекція дози лікарських засобів, що сприяють виведенню сечової кислоти, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти у сироватці крові. Може виникнути необхідність підвищення дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне застосування тiazиду може збільшити частоту виникнення реакцій підвищеної чутливості до аллопуринолу.

Антихолінергічні засоби (наприклад атропін, біпериден) – підвищення біодоступності тiazидоподібних діуретиків шляхом зниження моторики шлунково-кишкового тракту і частоти спорожнення шлунка.

Цитотоксичні засоби (наприклад циклофосфамід, метотрексат) – тiazиди можуть знижувати виведення нирками цитотоксичних препаратів і підсилювати їх міслесупресивну дію.

Саліцилати – при прийомі високих доз саліцилатів гідрохлоротіазид може підсилювати токсичну дію саліцилатів на центральну нервову систему.

Метилдопа – є окремі повідомлення про гемолітичну анемію, яка виникає при одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду і метилдопи.

Циклоспорин – одночасне лікування циклоспорином може підвищити ризик виникнення гіперурикемії і ускладнень подагри.

Глікозиди наперстянки – гіпокаліємія або гіпомагніємія, яка спричинена дією тіазидів, може сприяти виникненню серцевих аритмій при одночасному лікуванні препаратами наперстянки.

Лікарські засоби, на дію яких впливають порушення рівнів сироваткового калію

Рекомендується здійснювати періодичний контроль за рівнем калію в сироватці крові і робити ЕКГ, коли лозартан/гідрохлоротіазид застосовують разом з лікарськими засобами, на дію яких впливають порушення рівнів сироваткового калію (наприклад з глікозидами наперстянки і антиаритмічними засобами), і в подальшому з лікарськими засобами (в тому числі з деякими антиаритмічними засобами), які спричиняють поліморфну шлуночкову тахікардію типу «пірует» (шлуночкова тахікардія), гіпокаліємію, яка є фактором, що сприяє виникненню поліморфної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (шлуночкової тахікардії), такими як:

- антиаритмічні засоби класу Ia (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі антипсихотичні засоби (наприклад тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, циаемеазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші (наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін для внутрішньовенного введення).

Солі кальцію – тіазидні діуретики можуть підвищувати рівень кальцію в сироватці крові через зниження його виведення. Якщо існує необхідність призначення кальцієвих добавок, слід контролювати рівень кальцію і, відповідно, коригувати дозу кальцію.

Вплив препарату на результати лабораторних досліджень

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

Карбамазепін – ризик симптоматичної гіпонатріємії.

Йодні контрастні речовини – у випадку зневоднення, спричиненого дією діуретичних засобів, існує підвищений ризик виникнення гострої ниркової недостатності, зокрема при застосуванні високих доз препарату йоду. Перед застосуванням препарату водний баланс організму пацієнта необхідно відновити.

Амфотерицин В (парентеральний засіб), кортикостероїди, АКТГ, стимулюючі проносні засоби або гліциризин (виявлений у локриці) – гідрохлоротіазид може інтенсифікувати електролітний дисбаланс, зокрема гіпокаліємію.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), ацетилсаліцилову кислоту >3 г/добу і неселективні НПЗП.

При одночасному прийомі НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивний ефект гідрохлоротіазиду та посилювати вплив гідрохлоротіазиду на сироватковий рівень калію.

Бета-блокатори та діазоксид

Одночасне застосування тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, з бета-блокаторами може підвищувати ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діазоксиду.

Амантадин

Тіазиди, тому числі гідрохлоротіазид, можуть збільшувати ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

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

Лозартан має помірний та минулий урикозуричний ефект.

Гідрохлоротіазид незначно підвищує рівень сечової кислоти в крові. Комбінація лозартану та гідрохлоротіазиду сприяє зменшенню вираженості гіперурикемії, спричиненої діуретиком.

Гіпотензивний ефект препарату Гізаар®Форте зберігається протягом 24 годин.

Препарат сприяє зниженню ризику серцево-судинних ускладнень і смертності у пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка, хворих на артеріальну гіпертензію.

Лозартан

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 клітин гладких м'язів.

Лозартан – синтетичний антагоніст рецепторів ангіотензину-II (тип AT₁), високоефективний при застосуванні перорально. Лозартан селективно зв'язується з AT₁-рецепторами. Лозартан 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, лозартан не має ефекту агоніста.

Лозартан не зв'язується та не блокує рецептори інших гормонів та іонних каналів, що відіграють важливу роль у регуляції функції серцево-судинної системи. Крім того, лозартан не блокує АПФ, що сприяє деградації брадикініну. Тому немає збільшення кількості небажаних ефектів, спричинених опосередкованою дією брадикініну.

При застосуванні лозартану усунення негативної зворотної реакції ангіотензину II на секрецію реніну призводить до підвищення активності реніну плазми (АРП). Підвищення АРП призводить до збільшення рівня ангіотензину II в плазмі. Незважаючи на ці підвищення, гіпотензивна дія і пригнічення концентрації альдостерону в плазмі крові зберігаються, що вказує на ефективне блокування рецепторів ангіотензину II. Після припинення прийому лозартану значення АРП і ангіотензину II за 3 дні знижується до значень на вихідному рівні.

Лозартан та його активний метаболіт має набагато більшу спорідненість з AT₁-рецепторами, ніж з AT₂-рецепторами. Активний метаболіт у 10-40 разів активніший, ніж лозартан, у перерахунку на вагу.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що супроводжується протеїнурією, які не страждають на цукровий діабет, застосування лозартану калію значно зменшує протеїнурію, фракційну екскрецію альбуміну та IgG. Лозартан підтримує швидкість клубочкової фільтрації і знижує фільтраційну фракцію. В цілому лозартан спричиняє зниження рівня сечової кислоти у сироватці крові (зазвичай <0,4 мг/дл), яке зберігалось при тривалій терапії.

У ході контрольованих клінічних досліджень введення лозартану один раз на добу пацієнтам з легкою і помірною есенціальною гіпертензією спричинило статистично значущі зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску. Вимірювання артеріального тиску через 24 години після введення дози порівняно з вимірюванням через 5-6 годин після введення дози показали зниження артеріального тиску протягом 24 годин; природний добовий ритм зберігався. Зниження артеріального тиску в кінці інтервалу між введеннями дози становило 70 – 80 % від ефекту, який спостерігався через 5-6 годин після введення дози препарату.

Припинення застосування лозартану у пацієнтів з артеріальною гіпертензією не призводило до раптового підвищення артеріального тиску (відновлення симптомів). Незважаючи на помітне зниження артеріального тиску, лозартан не мав клінічно значущого впливу на частоту серцевих скорочень.

Лозартан є однаково ефективним як для чоловіків, так і для жінок, а також для пацієнтів з артеріальною гіпертензією як молодшого (до 65 років), так і старшого віку.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид є тiazидним діуретиком. Механізм антигіпертензивної дії тiazидів відомий неповністю. Тiazиди впливають на ниркові каналцеві механізми реабсорбції електролітів, безпосередньо підсилюючи виведення натрію і хлориду приблизно в однакових кількостях. Діуретична дія гідрохлоротіазиду знижує об'єми плазми, підвищує активність реніну плазми і посилює секрецію альдостерону, внаслідок чого підвищується рівень калію сечі і втрачається бікарбонат, а також знижується рівень калію у сироватці крові.

Зв'язування реніну і альдостерону відбувається за посередництва ангіотензину II, а тому одночасне застосування антагоніста рецепторів ангіотензину II перешкоджає втраті калію, яка пов'язується з дією тiazидних діуретиків.

При прийомі внутрішньо діуретичний ефект розвивається через 2 години, досягає максимуму в середньому через 4 години й триває від 6 до 12 годин, гіпотензивний ефект триває до 24 годин.

Фармакокінетика.

Всмоктування Лозартан

Після перорального введення лозартан добре всмоктується і піддається пресистемному метаболізму, утворюючи активний метаболіт карбонової кислоти та інші неактивні метаболіти. Системна біодоступність лозартану в таблетках становить приблизно 33 %. Середні пікові концентрації лозартану і його активного метаболіту досягаються через 1 годину і, відповідно, через 3-4 години. Клінічно значущого впливу на профіль концентрації лозартану в плазмі крові не було при введенні препарату під час звичайного прийому їжі.

Розподіл

Лозартан

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

Гідрохлоротіазид

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

Метаболізм

Лозартан

Приблизно 14 % дози лозартану, введенного внутрішньовенно або прийнятого внутрішньо, перетворюється на його активний метаболіт. Після перорального й внутрішньовенного застосування 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 основні метаболіти, що утворюються внаслідок гідроксилування бутилового бічного ланцюга, і один другорядний – N-2-тетразол-глюкуронід.

Виведення

Лозартан

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

Після прийому внутрішньо плазмові концентрації лозартану 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 лозартан, ні його активний метаболіт істотно не накопичуються в плазмі крові.

Виведення лозартану і його метаболітів відбувається із жовчю та сечею. Після прийому внутрішньо лозартану, міченого ^{14}C , приблизно 35 % радіоактивності виявляється в сечі та 58 % – у калі.

Гідрохлоротіазид

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

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів.

Пацієнти літнього віку

Лозартан/гідрохлоротіазид

Концентрації лозартану та його активного метаболіту в плазмі крові й швидкість всмоктування гідрохлоротіазиду у літніх пацієнтів з артеріальною гіпертензією значуще не відрізняються від даних показників у молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Лозартан

Порушення функції печінки та нирок.

При застосуванні внутрішньо пацієнтами з легким та помірним алкогольним цирозом печінки концентрації лозартану та його активного метаболіту в плазмі крові виявлялися відповідно в 5-1,7 раза більшими, ніж у молодих добровольців чоловічої статі.

Лозартан і його активний метаболіт не видаляються шляхом гемодіалізу.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору, овальної форми, з одного боку маркування "745", гладенькі з іншого.

Термін придатності. 3 роки.

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

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 або 14 таблеток у блістері. 2 блістери по 14 таблеток або 5 блістерів по 10 таблеток у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Мерк Шарп і Доум Б.В, Нідерланди/ Merk Sharp & Dohme BV., the Netherlands

Місцезнаходження.

Шоттон Лейн, Крамлінгтон, Нортумберленд NE23 3JU, Великобританія/
Shotton Lane, Cramlington, Northumberland NE23 3JU, United Kingdom.

Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди/
Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands