

ҚўЛЛАШ БЎЙИЧА ЙЎРИҚНОМА

ЛОЗАП®
LOZAP®

Препаратнинг савдо номи: Лозап®

Таъсир қилувчи модда (ХПН): лозартан

Дори шакли: қобиқ билан қопланган таблеткалар

Таркиби:

Қобиқ билан қопланган 1 та 12,5 мг ли таблетка сақлайди:

фаол модда: лозартан калий - 12,5 мг.

Ёрдамчи моддалар

ядриси: микрокристаллик целлюлоза - 52,5 мг, маннитол - 25 мг, кросповидон - 5 мг, сувсиз коллоид кремний диоксиди - 1 мг, тальк - 2 мг, магний стеарати - 2 мг;

плёнка қобиқ: сепифилм 752 (оқ) (гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллик, макрогол 2000 стеарати, титан диоксиди) - 4,95 мг, макрогол 6000 - 0,05 мг.

Қобиқ билан қопланган 1 та 50 мг ли таблетка сақлайди:

фаол модда: лозартан калий - 50 мг.

Ёрдамчи моддалар

ядриси: микрокристаллик целлюлоза - 80 мг, маннитол - 50 мг, кросповидон - 10 мг, сувсиз коллоид кремний диоксиди - 2 мг, тальк - 4 мг, магний стеарати - 4 мг;

плёнка қобиқ: сепифилм 752 (оқ) (гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллик, макрогол 2000 стеарати, титан диоксиди) - 7,9 мг, макрогол 6000 - 0,1 мг.

Қобиқ билан қопланган 1 та 100 мг ли таблетка сақлайди:

фаол модда: лозартан калий - 100 мг.

Ёрдамчи моддалар

ядриси: микрокристаллик целлюлоза - 160 мг, маннитол - 100,00 мг, кросповидон - 20,00 мг, сувсиз коллоид кремний диоксиди - 4,00 мг, тальк - 8,00 мг, магний стеарати - 8,00 мг;

плёнка қобиқ: сепифилм 752 (оқ) (гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллик, макрогол 2000 стеарати, титан диоксиди) - 13,80 мг, макрогол 6000 - 0,20 мг.

Таърифи:

50мг, 100 мг ли таблеткалар: оқ ёки деярли оқ, чўзинчок, икки томонлама кабарик таблеткалар, плёнка қобиқ билан қопланган, икки томонлама рискали.

12,5 мг ли таблеткалар: оқ ёки деярли оқ, чўзинчок, икки томонлама кабарик таблеткалар, плёнка қобиқ билан қопланган.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Ангиотензин II рецепторларнинг антагонисти

АТХ коди: С09СА01

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Ангиотензин II ренин-ангиотензин-альдостерон тизимининг (РААТ) фаол гормони бўлиб кучли вазоконстриктор таъсирга эга бўлибгина қолмай, шунингдек артериал гипертензия ривожланишининг асосий патофизиологик босқичи ҳамдир. Ангиотензин II кўпгина тўқималарда (томирларнинг силлиқ мушак толаларида, буйрак усти безлари, буйраклар ва юракда) жойлашган АТ₁-рецепторлари билан танлаб боғланиб бир нечта муҳим биологик вазифаларни бажаради, шу жумладан вазоконстрикция ва альдостероннинг ажралиб чиқиши каби фаолиятлар.

Шунингдек, ангиотензин II силлиқ мушак тўқималарининг ўсишини рағбатлантиради. Лозартан - ангиотензин II (АТ₁ тури) рецепторларининг самарадор антагонисти. Лозартан ва унинг фармакологик фаол карбоксилланган метаболити (Е-3174), *in vitro* ва *in vivo*

ҳолатларида ангиотензин II нинг ҳамма физиологик таъсирларини синтезнинг йўли ва манбаидан қатъий назар блоклайди. Лозартан AT_1 -рецепторлари билан танлаб боғланиб бошқа гормонлар рецепторлари ва юрак қон томир тизимини бошқаришда муҳим роль ўйнайдиган ион каналлари рецепторлари билан боғланмайди ва уларни блокламайди. Бундан ташқари, лозартан ангиотензин айлантурувчи ферментни (ААФ, кининаза II) ингибирламайди, бу эса брадикинин деградациясига омил бўлади. Шундай қилиб, AT_1 -рецепторлар блокадасига бевосита боғлиқ таъсирлар, хусусан, брадикинин таъсири билан боғлиқ ёки шишлар ривожланишига боғлиқ таъсирларнинг кучайиши, лозартан таъсирига алоқаси йўқ.

Ангиотензин II юборилганда кузатиладиган систолик ва диастолик артериал босимнинг (АБ) кўтарилишини бостиради.

Лозартанни 100 мг дозада қабул қилинганидан кейинги қон плазмасидаги максимал миқдори (C_{max}) эришиш вақтида (C_{max}) юқорида айтиб ўтилган таъсир тахминан 85% га, бир марталик ва бир неча марталик қабул қилинишидан 24 соатдан кейин эса 26-39 % бостирилган.

Лозартанни қабул қилиш даврида ангиотензин II орқали ренин секрециясининг бостирилишидан иборат салбий тесқари боғлиқликни йўқ қилиш қон плазмасидаги фаол рениннинг (ПФР) ошишига олиб келади.

ПФР нинг ошиши қон плазмасидаги ангиотензин II миқдорининг ошиши билан бирга кузатилади.

Артериал гипертензияли беморларни узоқ вақт (6 ҳафта давомида) лозартан билан 100 мг/сут га дозада даволаш вақтида қон плазмасида ангиотензин II нинг 2-3-марталик кўпайиши аниқланган.

Баъзи беморларда лозартаннинг C_{max} кўрсаткичига эришиш даврида, айниқса даволаниш узоқ муддат давом этмаганида (2 ҳафта) миқдорининг янада ошиши кузатилган.

Аммо антигипертензив фаолияти ва қон плазмасидаги альдостерон миқдорининг пасайиши даволанишдан 2 ва 6 ҳафта кейин ҳам намоён бўлган, ўз ўрнида бу омил ангиотензин II рецепторларининг самарали блокадасидан дарак беради.

Лозартан бекор қилинишидан кейин ПФР ва ангиотензин II нинг миқдори препарат қабул қилинишидан олдинги дастлабки кўрсаткичларгача 3 сутка ўтгач пасайган.

Лозартан ангиотензин II AT_1 -рецепторларининг специфик антагонисти бўлгани учун брадикининни инактивловчи ААФ (кининаза II) – ферментини ингибирламайди.

Ангиотензин I, ангиотензин II ва брадикининга нисбатан 100 мг ва 20 мг лозартан таъсирлари ААФ ингибиторлари таъсири билан солиштирилган тадқиқотда лозартан специфик таъсир механизмига эга эканлиги сабабли ангиотензин I ва ангиотензин II таъсирларини блоклаши кўрсатилган.

Аксинча, ААФ ингибитори ангиотензин I га жавобан реакциясини блоклаган ва брадикининга нисбатан жавобни намоён бўлишини кучайтирган. Ангиотензин II га жавоб реакцияси намоён бўлишига таъсир этмасдан, бу эса лозартан билан ААФ ингибиторлари орасидаги фармакодинамик фарқни кўрсаткичидир.

Қон плазмасидаги лозартан ва унинг фаол метаболити миқдори, шунингдек лозартаннинг антигипертензив таъсири препарат дозаси ошиши билан бирга ошадилар.

Лозартан ва унинг фаол метаболитлари ангиотензин II (АРАII) рецепторларининг антагонистлари бўлгани учун, уларнинг хар иккаласи ҳам антигипертензив таъсирга ўз хиссасини қўшадилар.

Лозартан ангиотензин II рецепторларининг специфик антагонистидир (AT_1 кичик гуруҳи). Ангиотензин I ни ангиотензин II га айланиш реакциясини катализловчи кининаза II ферментининг фаоллигини бостирмайди. Томирларнинг умумий периферик қаршилигини (ТУПК), қондаги адреналин ва альдостерон концентрациясини, артериал босимини (АБ), кичик қон айланиш доирасидаги босимни пасайтиради; юрак қисқаришидан кейинги юкломани камайтиради, диуретик самара кўрсатади. Миокард гипертрофияси ривожланишига тўсқинлик қилади, сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда жисмоний юкломаларга толерантликни оширади. Лозартан ангиотензин-айлантурувчи фермент (ААФ)-кининаза II ни ингибирламайди ва, мувофиқ

брадикининнинг парчаланишига тўсқинлик қилмайди, шунинг учун билвосита брадикинин билан боғлиқ бўлган ноҳўя таъсирлари (масалан, ангионевротик шиш) етарлича кам пайдо бўлади.

Бир марта қабул қилинганидан сўнг гипотензив таъсири (систолик ва диастолик АБ камаяди) максимумга 6 соатдан сўнг етади, сўнгра 24 соат давомида аста-секин пасаяди.

Препаратни қабул қилиш бошланганидан сўнг 3-6 ҳафта ўтгач максимал гипотензив самарага эришилади.

Протенурияли (суткада 2 г кўпроқ) йўлдош қандли диабетсиз артериал гипертензияси бўлган беморларда, препаратни қўллаш протеинурия, альбумин ва G иммуноглобулинлар экскрециясини ишончли пасайтиради. Қон зардобидаги мочевина даражасини турғунлаштиради. Вегетатив рефлексларга таъсир қилмайди, қон зардобидаги норадреналин концентрациясига давомли таъсир кўрсатмайди. Артериал гипертензияли беморларда лозартан суткада 150 мг гача бўлган дозада триглицеридларни, умумий холестеринни ва юқори зичликдаги липопротеидлар холестеринининг қон зардобидаги даражасига таъсир қилмайди. Лозартан шу дозада оч қориндаги қондаги глюкоза миқдорига таъсир қилмайди.

Фармакокинетикаси

Сўрилиши

Ичга қабул қилинганида лозартан яхши сўрилади, бунда жигардан «биринчи ўтиш» самарасига дучор бўлади, натижада фаол карбоксилланган метаболит ва нофаол метаболитлар ҳосил бўладилар. Таблетка ҳолидаги лозартаннинг тизимли биокираолишлиги – тахминан 33%. Лозартан ва унинг фаол метаболитини қон зардобида максимал концентрацияга эришиш вақти ичга қабул қилинганидан кейин мувофиқ 1 соат ва 3-4 соатни ташкил қилади. Овқат қабул қилиш лозартаннинг биокираолишлигига таъсир қилмайди.

Тақсимланиши

99% лозартан ва унинг фаол метаболити қон плазмаси оқсиллари, асосан альбуминлар билан боғланади. Лозартаннинг тақсимланиш ҳажми - 34 л.

Каламушларда ўтказилган текширишлар лозартанни гематоэнцефалик тўсиғидан ўтмаслигини тасдиқладилар.

Метаболизми

Пациентга вена ичига ёки ичга юборилган лозартаннинг тахминан 14% фаол метаболитларга айланади.

Нишонланган ¹⁴C лозартанни ичга ва вена ичига юборилганидан кейин айланиб юрувчи қон плазмасининг радиоактивлиги аввалам бор унинг таркибида лозартан ва унинг фаол метаболити борлиги билан боғлиқ.

Лозартанни унинг фаол метаболитига суств айланиши кузатилган беморларнинг тахминан 1% да учраган.

Фаол метаболитдан ташқари биологик нофаол метаболитлар ҳосил бўлади, жумладан бутил ёнлама занжирнинг гидроксилланиши натижасида ҳосил бўлган иккита асосий метаболити ва битта иккиламчи- N-2-тетразол-глюкуронид метаболити.

Чиқарилиши

Лозартаннинг зардоб клиренси 600 мл/мин, фаол метаболитини эса - 50 мл/мин ни ташкил қилади. Лозартан ва унинг фаол метаболитининг буйрак клиренси мувофиқ 74 мл/мин ни ва 26 мл/мин ташкил қилади. Ичга қабул қилинган дозанинг тахминан 4% буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда ва тахминан 6% буйраклар орқали фаол метаболити шаклида чиқарилади. Лозартаннинг ва унинг фаол метаболитига, 200 мг гача дозада ичга қабул қилинганида тўғри чизиқли фармакокинетика хос.

Ичга қабул қилинганидан кейин лозартан ва унинг фаол метаболитининг плазмадаги концентрациялари, лозартанни тахминан 2 соат бўлган полиэкспоненциал, фаол метаболитнинг эса тахминан 6-9 соат якуний ярим чиқарилиш даври билан пасаяди. Препарат суткада 100 мг дозада ичга қабул қилинганида на лозартан, на фаол метаболити қон плазмасида аҳамиятли кумуляцияланмайди. Лозартан ва унинг метаболитлари

организмдан ичак ва буйраклар орқали чиқарилади. Соғлом кўнгиллиларда лозартаннинг нишонланган изотопи ^{14}C ичга қабул қилинганидан сўнг тахминан 35% радиофаол нишон сийдикда ва 58% аҳлатда аниқланади. Эркакларда ^{14}C билан нишонланган лозартанни вена ичига юборилгандан сўнг тахминан 43% радиофаол нишон сийдикда ва 50% аҳлатда аниқланади.

Алоҳида гуруҳ пациентларидаги фармакокинетикаси

Кекса ёшдаги беморлар

Артериал гипертензия бўлган кекса эркаклардаги қон плазмасидаги лозартан ва унинг фаол метаболитларининг концентрацияси параметрлари артериал гипертензияси бўлган ёш эркакларникидан аҳамиятли фарқ қилмайди.

Жинс

Лозартаннинг қон плазмасидаги миқдори артериал гипертензияли аёлларда артериал гипертензияли эркакларга нисбатан 2 марта юқори бўлган. Эркаклардаги фаол метаболитининг концентрацияси аёлларникидан фарқ қилмайди. Бу фармакокинетик фарқ клиник аҳамиятга эга эмас.

Жигар фаолиятининг бузилишида

Енгил ва ўртача оғирлик даражасидаги жигарнинг алкоғолли циррози бўлган пациентларда, соғлом кўнгиллилар - эркаклардагига нисбатан лозартаннинг концентрацияси 5 марта, фаол метаболитининг эса 1,7 марта юқори бўлган.

Буйраклар фаолиятининг бузилишида

Креатинин клиренси (КК) 10 мл/мин юқори бўлганида лозартаннинг қон плазмасидаги концентрацияси буйраклар фаолияти меъёрда бўлганидан фарқ қилмайди. Буйраклар фаолияти меъёрдаги пациентларга нисбатан гемодиализга муҳтож беморларда “концентрация-вақт” (AUC) ва эгри чизиғи ости майдонининг қиймати тахминан 2 марта юқори. Фаол метаболитнинг плазмадаги концентрациялари буйрак фаолияти бузилган ёки гемодиализдаги беморларда ўзгаришсиз. Лозартан ҳам, унинг фаол метаболити ҳам организмдан гемодиализ ёрдамида чиқарилмайди.

Қўлланилиши

- Артериал гипертензия;
- Сурункали юрак етишмовчилиги (мажмуавий даволаш таркибида, ААФ ингибиторларини ўзлаштираолмасликда ёки даволашнинг самарасизлигида);
- Артериал гипертензияси ва чап қоринча гипертрофияси бўлган пациентларда юрак-томир касалликлари (шу жумладан инсулт) ва ўлимнинг ривожланиши хавфини пасайтириш;
- 2 тур қандли диабети ва йўлдош артериал гипертензияси бўлган пациентлардаги гиперкреатининемия ва протеинурияда (сийдикда альбумин ва креатинин нисбати 300 мг/г кўпроқ) диабетик нефропатия (диабетик нефропатияни терминал сурункали буйрак етишмовчилигига кучайиб боришини пасайиши).

Қўллаш усули ва дозалари

ЛОЗАП® препарати овқат қабул қилишдан қатъий назар ичга қабул қилинади.

ЛОЗАП® препаратини бошқа гипотензив воситалари билан мажмуада қўллаш мумкин.

Артериал гипертензия

Кўпчилик беморлар учун ЛОЗАП® препаратининг ўртача кунига бир марталик дозаси 50 мг ни ташкил қилади. Максимал антигипертензив таъсирга даволаниш бошланганидан 3-6 хафта кейин эришилади. Алоҳида ҳолларда кучлироқ самарага эришиш учун ЛОЗАП® препарати дозасини кунига 1 марта қабул қилишлик 100 мг ли дозагача оширилади.

Айланиб юрувчи қон хажми кам беморларда (масалан, диуретикларнинг катта дозалари қабул қилинганда), ЛОЗАП® препаратининг дастлабки дозасини суткасига 1 марта 25 мг гача камайтирилади (1/2 таблеткадан 50 мг, таблеткада бўлинадиган рискаси бор).

Буйрак етишмовчилиги бор ва диализдаги беморларга бошланғич дозани танлаш зарурияти йўқ.

Анамнезида жигар касалликлари (Чайлд-Пью шкаласи бўйича 9 балл) бўлган беморларга препаратнинг анча камайтирилган дозалари тавсия этилади.

Одатда, 75 ёшдан катта беморларга ЛОЗАП® препарати билан даволашни суткасига 25 мг ли дозадан бошлаш керак (50 мг ли 1/2 таблеткадан, таблеткани бўлинадиган рискаси бор), дозани коррекциясини препаратни кекса ёшдаги беморларга ўтказиш шарт эмас.

Сурункали юрак етишмовчилиги бўлган

Сурункали юрак етишмовчилиги бўлган пациентлар учун бошланғич дозаси кунига 1 марта 12,5 мг ни ташкил қилади. Одатда, пациент препаратни ўзлаштираолишига қараб, доза 1 ҳафталик оралиқ билан (яъни 12,5 мг/сут, 25 мг/сут, 50 мг/сут, 100 мг/сут, ва фақат шу кўрсатмага асосан максимал суткалик дозани - 150 мг гача оширилади ва бу дозада кунига 1 марта буюрилади) индивидуал кўтараолинишига қараб.

Артериал гипертензияси ва чап қоринча гипертрофияси бўлган пациентларда юрак-томир касалликларининг ривожланиши хавфини пасайтириши.

Препаратнинг стандарт бошланғич дозаси суткада бир марта 50 мг ни ташкил қилади. Кейинчалик АБ ни пасайиш даражасини ҳисобга олган ҳолда кичик дозаларда гидрохлортиазид кўшилиши ва/ёки ЛОЗАП® нинг дозаси суткада 100 мг гача оширилиши мумкин.

Протеинурияли йўлдош 2 тур қандли диабетни бўлган пациентларда буйракларнинг ҳимояси.

ЛОЗАП® препаратнинг стандарт бошланғич дозаси суткада бир марта 50 мг ни ташкил қилади.

Кейинчалик дозани суткада 100 мг гача ошириш билан (АБ ни пасайиш даражасини ҳисоби билан) буюрилади. ЛОЗАП® препарати бошқа гипотензив дори воситалари (диуретиклар, “суест” кальций каналларининг блокаторлари, альфа ва бета адреноблокаторлари, марказий таъсирга эга гипотензив дори воситалари), инсулин ва бошқа гипогликемик дори воситалари (сульфонилмочевина, глитазонлар ва альфа-глицозидаза ингибиторлари) билан бир вақтда қўлланса бўлади.

Педиатрияда қўлланилиши

18 ёшгача бўлган болаларда самарадорлиги ва хавфсизлиги аниқланмаган.

Ножўя таъсири

Лозартаннинг ножўя самаралари ўткинчи ва препаратни бекор қилишни талаб қилмайди.

Лозартан назоратли текширишларда эссенциал гипертензияни даволаш учун қўлланганида, барча ножўя самаралари ичида фақат плацебодан бош айланишларининг ривожланиш тез-тезлиги 1% кўпга аниқланган (4,1% 2,4% га қарши).

Антигипертензив воситалар учун хос бўлган дозага боғлиқ ортостатик таъсири лозартан қўлланганида 1% кам беморларда аниқланган.

Препарат қўлланганида кузатиладиган ножўя самаралари, уларнинг пайдо бўлишини тез-тезлигига қараб категорияларга тавсифланган (Жахон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти классификацияси):

- жуда тез-тез – 1/10 дан кўп,
- тез-тез – 1/100 дан кўпроқдан то 1/10 дан камроқгача,
- баъзида – 1/1000 дан кўпроқдан то 1/100 дан камроқгача,
- камдан кам – 1/10000 дан кўпроқдан то 1/1000 дан камроқгача,
- жуда камдан кам, алоҳида хабарларни ҳам қўшиб – 1/10000 камроқ,
- номаълум тез-тезликда учрайдиган (келтирилган маълумотларга асосан боҳолаш имконияти йўқлиги сабабли).

1 чи жадвал. Қайд этилишидан кейинги ва плацебо-назоратли клиник текширувларнинг натижасига кўра ножўя таъсирларининг тарқалиши

Ножўя таъсир	Қўллашга кўрсатмалар бўйича ривожланган ножўя таъсирларнинг тарқалиши				Бошқалар
	Артериал гипертензия	Артериал гипертензия	Сурункали юрак	Артериал гипертензия	Қайд этилишидан кейинги кузатув

		ва чап қоринча гипертрофия си бор беморлар	етишмовчилиги	ва буйрақлар фаолияти булиши бор 2 чи турдаги қандли диабет	
Қон ва лимфа тизими томонидан қузатиладиган бузилишлар					
Камқонлик			тез-тез		номаълум тез- тезликда учрайдиган
Тромбоцитопения					номаълум тез- тезликда учрайдиган
Иммун тизими томонидан ўзгаришлар					
Аллергик реакциялар, анафилактик реакциялар, Квинке ¹ шиши васкулит ²					камдан кам
Рухият томонидан бузилишлар					
депрессия					номаълум тез- тезликда учрайдиган
Асаб тизими томонидан бузилишлар					
Бош айланиши	тез-тез	тез-тез	тез-тез	тез-тез	
уйқучанлик	баъзида				
Бош оғриғи	баъзида		баъзида		
Уйқунинг бузилиши	баъзида				
парестезия			камдан кам		
мигрень					номаълум тез- тезликда учрайдиган
Таъм билишининг бузилиши					номаълум тез- тезликда учрайдиган
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения					
вертиго	баъзида	тез-тез			
Қулоқдаги шовқин					номаълум тез- тезликда учрайдиган
Юрак томонидан бузилишлар					
Юрак уришини сезиш	баъзида				
стенокардия	баъзида				
Қушдан кетиш			камдан кам		
Хилпилловчи аритмия			камдан кам		
Томирлар томонидан бузилишлар					
(ортостатик) АБ нинг ахамиятли пасайиши (шу жумладан дозага боғлиқ ортостатик таъсирлар) ³	баъзида		тез-тез	тез-тез	
Ўткир мия қон айланишининг бузилиши			камдан кам		
Нафас олиш тизими, қуқрак қафаси ва кўкс орталиги аъзолари томонидан ўзгаришлар					
хансираш			баъзида		
йўтал			баъзида		номаълум тез- тезликда учрайдиган
Меъда ичак йўли томонидан ўзгаришлар					
қориндаги оғриқлар	баъзида				
ичак тутилиши	баъзида				
диарея			баъзида		номаълум тез- тезликда учрайдиган

кўнгил айнаши			баъзида		
қусиш			баъзида		
Жигар ва ўт йўллари томонидан ўзгаришлар					
панкреатит					номаълум тез-тезликда учрайдиган
гепатит					камдан кам
жигар фаолиятининг бузилишлари					номаълум тез-тезликда учрайдиган
Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилишлар					
Эшак еми			баъзида		номаълум тез-тезликда учрайдиган
қичима			баъзида		номаълум тез-тезликда учрайдиган
тошмалар	баъзида		баъзида		номаълум тез-тезликда учрайдиган
фотосенсибилизация					номаълум тез-тезликда учрайдиган
Суяк мушак ва бирлаштирувчи тўқима томонидан бузилишлар					
миалгия					номаълум тез-тезликда учрайдиган
артралгия					номаълум тез-тезликда учрайдиган
рабдомиолиз					номаълум тез-тезликда учрайдиган
мушакларнинг спазми			баъзида		
Буйрақлар ва сийдик чиқариш йўллари томонидан бузилишлар					
Буйрақлар фаолиятининг бузилиши			тез-тез		
Буйрақлар етишмовчилиги			тез-тез		
Жинсий ва сут безлари томонидан бузилишлар					
эректил дисфункция/ импотенция					номаълум тез-тезликда учрайдиган
Юбориш жойидаги умумий бузилишлар					
астения	баъзида	тез-тез	баъзида	тез-тез	
бўшашиш	баъзида	тез-тез	баъзида	тез-тез	
шишлар	баъзида				
қувватсизлик					номаълум тез-тезликда учрайдиган
Лаборатор ва инструментал текширувларнинг натижасига таъсири					
гиперкалиемия	тез-тез		баъзида ⁴	тез-тез ⁵	
аланинамино-трансфераза фаоллигининг ошиши (АЛТ) ⁶	камдан кам				
Сийдикчил, креатинин ва калий микдорининг кон плазмасида ошиши			тез-тез		
гипонатриемия					номаълум тез-тезликда учрайдиган
гипокалиемия				тез-тез	

1. Ҳалқум ва/ёки тил, овоз бойламлари, юз, лабларнинг шиши (нафас йўллариининг ўтказувчанлиги бузилишига олиб келади); баъзи бир беморларда ААФ ингибиторлари ва бошқа препаратларни қўлланилиши оқибатида Квинке шиши ривожланганини ҳисобга олган ҳолда.

2. Геморрагик васкулит шулар жумласидан (Шенлейн-Генох касаллиги).
3. Айниқса гиповолемияли беморларда, масалан, юрак етишмовчилиги билан касалланган ёки диуретикларни юқори дозаларда қабул қилаётган беморларда.
4. Кўпинча 150 мг лозартанни ўрнига 50 мг дозада қабул қилаётган беморларда учрайди.
5. Қандли диабетнинг 2 чи тури ва нефропатияли беморлар қатнашган клиник текширувда таблеткадаги лозартанни қабул қилинган 9,9% беморларда гиперкалиемия $>5,5$ ммоль/л ривожланган ва 3,4 % плацебо қабул қилган беморларда.
6. Одатда даволаниш тўхтатилганидан кейин ўтиб кетган.

Қуйидаги кўшимча ножўя таъсирлар лозартан қабул қилаётган беморларда плацебо гуруҳидагиларга нисбатан кўпроқ учраган (учраш тез тезлигининг аниқ кўрсаткичлари маълум эмас): белдаги оғриқлар, сийдик чиқариш йўллариининг инфекциялари ва гриппсимон симптомлар.

Буйрақлар ва сийдик чиқариш йўллари томонидан бузилишлар:

РААС ни ингибирлаш натижаси сифатида хавф гуруҳидаги беморларда буйрақлар фаолиятини бузилиши учраган, хусусан ўткир буйрак етишмовчилиги.

Буйрақлар фаолияти томонидан кузатиладиган бундай ўзгаришлар ўткинчи тусга эга бўлишлари мумкин, агар препарат ўз вақтида бекор қилинса.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

- Препаратнинг компонентларига юқори сезувчанлик;
- қандли диабет ва буйрак етишмовчилиги (КК мене 60 мл/мин) бор беморларда алискирен билан бир вақтда қўллаш (КК мене 60 мл/мин);
- жигарнинг оғир даражадаги бузилишлари (қўллаш тажрибаси мавжуд эмас) (Чайлд-Пью шкаласи бўйича 9 баллдан юқори);
- ҳомиладорлик ва лактация даври;
- 18 ёшгача бўлган болалар (самараси ва хавфсизлиги аниқланмаган).

Эҳтиёткорлик билан: артериал гипотензия, оғир буйрак етишмовчилиги билан бирга учрайдиган юрак етишмовчилиги, NYHA классификацияси бўйича IV функционал синфга мансуб оғир сурункали юрак етишмовчилиги, ҳаётга хавф солувчи аритмияли юрак етишмовчилиги, юрак ишемик касаллиги, цереброваскуляр касаликлар, гиперкалиемия, 75 ёшдан катталар, негроид irqга мансуб инсонларда қўлланилиши, айланиб юрувчи қон ҳажмининг камайиши, сув-электролит мувозанатининг бузилиши, буйрак артерияларининг икки томонлама стенози ёки ягона буйрак артериясининг стенози, буйрак/жигар етишмовчилиги, буйрак трансплантациясидан кейинги ҳолат (қўллаш тажрибаси йўқлиги учун), аортал ва митрал стеноз, анамнезида ангионевротик шиш, бирламчи гиперальдостеронизм, гипертрофик обструктив кардиомиопатия.

Ҳомиладорлик ва кўкрак билан эмизиш даври

ЛОЗАП® препаратини ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида қўллаш тавсия этилмайди.

ЛОЗАП® препаратини ҳомиладорликнинг иккинчи ва учинчи уч ойлигида қўллаш мумкин эмас.

Ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида ААФ ингибиторларининг тератоген таъсирининг хавфи тўғрисидаги эпидемиологик маълумотлар ишонтирарли даражада эмас, аммо ҳомила учун хавфни бутунлай истисно қилиб бўлмайди.

Ангиотензин II рецепторларининг антагонистлари қўлланиладиган назоратли эпидемиологик тадқиқотлар ўтказилмаган бўлса ҳам, бу синф препаратлари ўхшаш хавфлар белгиланган бўлиши мумкин.

АРА II қўлланиладиган даволаш давом эттирилган ҳолатдан ташқари, бошқа ҳамма ҳомиладор бўлишни режалаштираётган аёлларни клиник текширувларда зарарсизлиги исботланган бошқа гипотензив даво турига ўтказиш лозим.

Ҳомиладорлик тасдиқланиши биланоқ дарҳол ЛОЗАП® препаратини қабул қилиш бекор қилинади, ва керак бўлганда бошқа даво буюрилади.

Маълумки, АРАП ни ҳомиладорликнинг иккинчи ва учинчи учойлигида қўллаш ҳомила организмга (буйраклар фаолиятининг бузилиши, гомила атрофидаги сувнинг камайиши, бош мия суягининг суякклашишини сусайиши) ва янги туғилган чақалоқга (буйрак етишмовчилиги, артериал гипотензия, гиперкалиемия) токсик таъсир этади.

Агар ҳомиладор аёл баъзи бир сабабларга кўра ҳомиладорликнинг иккинчи уч ойлигида ёки ундан кечроқ даврда ЛОЗАП® препаратини қабул қилган бўлса, албатта ҳомилани буйраклар фаолияти ва бош мия суягини ультратовуш текширувини ўтказиш керак. Оналари ЛОЗАП® препаратини қабул қилган болалар педиатрнинг синчков назорати остида бўлишлари керак, артериал гипотензия ривожланиш хавфи бўлганлиги учун.

Эмизиш даври

Лозартан кўкрак сутига ўтиши ҳақидаги маълумот йук. Кўкрак эмизиш даврида лозартанни қўллаш бўйича ҳеч қандай маълумот олинмаганлиги учун эмизикли аёлларга ЛОЗАП® препаратини буюриш ман этилади. Ва уни ўрнига эмизикли даврда ва чала туғилган чақалоқларда қўлланилиши хавфсизлиги ўрганилган даво буюрилади. Зарур бўлганда, лактация даврида буюрилганида, эмизишни тўхтатиш керак.

Дориларни ўзаро таъсири

Қандли диабет билан касалланган беморларда ЛОЗАП® препаратини алискирен билан бирга қўллаш ман этилади. Буйрак етишмовчилиги (КК 60 мл/мин дан камроқ) билан касалланган беморларга ЛОЗАП® препаратини алискирен билан бирга қўллаш.

Бошқа гипотензив воситалар билан буюриш мумкин. Бета-адреноблокаторлар ва симпатолитиклар таъсирини ўзаро кучайтиради. Лозартанни диуретиклар билан бирга қўллаш аддитив таъсирни кучайтиради.

Ножўя таъсир сифатида артериал гипотензияни келтириб чиқарадиган бошқа препаратлар билан бирга қўллаш (масалан, трициклик антидепрессантлар, антипсихотик препаратлар, баклофен ва амифостинт билан) артериал гипотензияни ривожланиш хавфини оширади.

Лозартанни гидрохлоротиазид, дигоксин, варфарин, циметидин, фенобарбитал, кетоконазол, эритромицин билан ўзаро фармакокинетик таъсири аниқланмаган.

Лозартан асосан P450 цитохром тизими CYP2C9 изоферментининг таъсирида карбоксил кислотанинг фаол метаболити ҳосил бўлишигача метаболизланади.

Клиник текширувда флуконазол (CYP2C9 изоферментининг ингибитори) фаол метаболит ҳосил бўлишини 50% га камайтириши кўрсатилган. Лозартанни рифампицин (метаболик ферментларнинг индуктори) билан бирга қўллаш қон плазмасида фаол метаболит миқдорининг 40% га камайишига олиб келади. Қуйидаги таъсирнинг клиник аҳамияти ҳозиргача ноаниқ. Препаратни флувастатин (CYP2C9 ферментининг суст ингибитори) билан бирга қўллаш даврида метаболит миқдорининг ўзгариши ўзгармаган.

РААС га таъсир этувчи бошқа дори воситаларининг қўллаш тажрибасига кўра калий сақловчи диуретиклар (спиронолактон ва унинг ҳосилалари эплеренон, триамтерен, амилорид), калий препаратлари, калий сақловчи тузларнинг ўринбосарлари, ва қон плазмасидаги калийни оширувчи бошқа дори воситалари (масалан, гепарин) ни қўлланилиши гиперкалиемиянинг ривожланишига олиб келиши мумкин.

Ностероид яллиғланишга қарши препаратлар (НЯҚП), циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) нинг селектив ингибиторларини ҳам қўшиб, диуретикларнинг ва бошқа гипотензив воситаларнинг самарасини пасайтириши мумкин.

Ангиотензин айлантурувчи фермент ингибиторларига ўхшаб, лозартанни НЯҚП препаратларни бирга қўллаш буйраклар фаолияти бузилиш хавфининг ошишига олиб келади, шу жумладан ўткир буйрак етишмовчилиги ва гиперкалиемия ривожланиш эҳтимоли, айниқса буйраклар фаолияти бузилган беморларда.

Бу мажмуани эҳтиёткорлик билан қўллаш керак, айниқса кекса ёшдаги беморларда.

Лозартанни НЯҚП билан бирга қабул қилаётган беморлар даволаниш даврида етарли миқдорда суюқлик қабул қилишлари ва буйраклар фаолияти кўрсаткичини шифокор томонидан ўтказиладиган назорати остида бўлишлари керак.

ААФ ингибиторини ангиотензин II рецепторларининг антагонисти билан бирга буюриш алоҳида ҳолатларда, яъни буйрақлар фаолиятининг қатъий назорат қилиш вақтида ва индивидуал кўрсатмаларга кўра истисно ҳолатларида мумкин.

Клиник текширувлар натижаларига кўра атеросклероз, юрак етишмовчилиги ёки нишон-аъзолар зарарланиши билан учрайдиган қандли диабет РААС тизимининг икки томонлама блокадаси ва артериал гипотензия ривожланишининг юқори хавфига, хушдан кетиш ҳолатлари, гиперкалиемия ва буйрақлар фаолиятининг бузилишлари (хусусан, ўткир буйрақ етишмовчилиги) ривожланишига РААС ингибиторлари алоҳида қўлланилишига нисбатан кўпроқ учрайди.

Махсус кўрсатмалар

Ўтасезувчанлик

Анамнезида Квинке шиши бор беморлар (оғиз, лаб, ҳалқум ва/ёки тилнинг шиши) қатъий назорат остида бўлишлари керак.

Артериал гипотензия ва сув-электролит балансининг бузилишлари

Клиник кўринишли артериал гипотензия, айниқса биринчи дозани қабул қилиш ёки дозани оширишдан кейинги ҳолатларда юқори дозаларда диуретикларни қабул қилиниши, ош тузини қабул қилиниши чегараланган парҳезлар, диарея ёки қусиш натижасида келиб чиққан гиповолемия ва/ёки гипонатриемия билан белгиланади.

ЛОЗАП® препаратини буюришдан аввал юқорида айтиб ўтилган ҳолатларни тўғрилаш керак.

Сув-электролит мувозанатининг бузилишлари

Сув-электролит мувозанатининг бузилишлари буйрақ фаолияти бузилган қандли диабет ёки усиз учрайдиган ҳолатлар учун тегишли ва албатта бу ҳолатларни тўғрилаш зарур.

Нефропатияли қандли диабетнинг 2 чи тури билан касалланган беморлар қатнашган клиник текширувда, лозартан қабул қилган беморлар гуруҳида гиперкалиемия кўпроқ учраган плацебо гуруҳига нисбатан.

Шунинг учун бу ҳолат қон плазмасидаги калий миқдорини ва креатинин клиренси (КК) кўрсаткичларини доимий назоратини талаб қилади, айниқса юрак етишмовчилиги бор ва КК 30 дан 50 мл/мин гача бўлган беморларда.

ЛОЗАП® препаратини бир вақтда калий сақловчи диуретиклар, калий препаратлари ва калий сақловчи туз ўринбосарлари билан бирга қўллаш тавсия этилмайди.

Жигар фаолиятининг бузилиши

Жигар циррози билан касалланган беморларда қон плазмасида лозартан миқдорининг ошишига кўрсатувчи фармакокинетик маълумотларни ҳисобга олган ҳолда анамнезида жигар фаолияти бузилган (Чайлд-Пью шкаласи бўйича 9 баллдан юқори) беморларда препаратни анча кичик дозаларда буюриш тавсия этилади.

Оғир жигар етишмовчилиги бор беморларда препаратни қўллаш тажрибаси йўқ.

Шунга кўра ЛОЗАП® препаратини оғир жигар етишмовчилиги билан касалланган беморларга буюриш ман этилади.

Буйрақлар фаолиятининг бузилиши

Ренин-ангиотензин-альдостерон тизимининг ингибирланиши натижасида даволаниш даврида буйрақ етишмовчилиги ҳолатигачан олиб келувчи буйрақлар фаолияти бузилишининг айрим ҳолатлари учраб туради (хусусан, бу ҳолат буйрақлар фаолияти РААС тизимига боғлиқ беморлар, масалан, оғир юрак етишмовчилиги ва мавжуд буйрақ етишмовчилиги ҳолати). РААС га таъсир этувчи бошқа дори воситаларини буюришдаги каби, буйрақ артерияларининг иккитомонлама стенози ва ягона буйрақ артериясининг стенози бор беморларда қон плазмасида креатинин ва сийдикчил миқдорининг ошиши кузатилади. Бу ўзгаришлар препарат бекор қилинганидан кейин йўқ бўлиши мумкин.

ЛОЗАП® препаратини буйрақлар артеиясининг иккитомонлама стенози ёки ягона буйрақ артериясининг стенози бор беморларга буюрганда эҳтиёт бўлиш керак.

Юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ва цереброваскуляр касалликлар

Бошқа гипотензив препаратларнинг қўлланилиши натижасида учрайдиган артериал босимнинг кескин тушиб кетиши ЮИК, цереброваскуляр касалликлар билан касалланган беморларда миокард инфаркти ёки ишемик инсульт ривожланишига олиб келади.

Юрак етишмовчилиги

Буйраклар етишмовчилиги билан ёки усиз учрайдиган юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда РААС га таъсир этувчи дори воситаларини қўлланилишида оғир артериал гипотония ва ўткир буйрак етишмовчилиги ривожланиш хавфи бор.

Лозартанни юрак етишмовчилиги ва ёндош оғир буйрак етишмовчилиги, оғир сурункали юрак етишмовчилиги (NYHA классификацияси бўйича IV функционал синф), ҳамда ҳаётга хавф солувчи аритмиялар ва юрак етишмовчилиги бор беморларда қўллаш тажрибаси деярли йўқ.

Шуни ҳисобга олган ҳолда, лозартанни бундай тоифали беморларга жуда эҳтиёткорлик билан буюриш лозим.

Сурункали юрак етишмовчилигида (СЮЕ) ААФ ингибиторлари билан бирга қўллаш

ЛОЗАП® препаратини ААФ ингибиторлари билан бирга қўллаш оқибатида ножўя таъсирлар ривожланиш хавфи ошиши мумкин, айниқса буйраклар фаолияти бузилишида ва гиперкалиемия (“Ножўя таъсир” бўлимига қаранг) ривожланиш эҳтимоли катта.

Бундай ҳолатларда лаборатор кўрсаткичларнинг назорати ва синчков кузатувини ўтказиш зарур.

Гемодиализ

Гемодиализ ўтказиш вақтида айланиб юрадиган қон ҳажмининг камайиши ва РААС фаоллашиши оқибатида АТ1-рецепторлар антагонистининг таъсирига артериал босимнинг сезувчанлиги кучаяди.

ЛОЗАП® препаратини дозаси гемодиализдаги беморларнинг артериал босимини кучли назорати остида танланиши керак.

Буйраклар трансплантацияси

ЛОЗАП® препаратини яқинда буйраклар трансплантациясини ўтказган беморларда қўлланилиши тўғрисидаги маълумот йўқ.

Умумий анестезия

Умумий анестезия ва жарроҳлик муолажалари давомида ангиотензин II антагонистларини қабул қилаётган беморларда ренин-ангиотензин-альдостерон тизимининг блокадаси натижасида артериал гипотензия ривожланиши мумкин.

Камдан кам ҳолатларда вена ичига суюқлик юбориш ва/ёки вазопрессор препаратларни юборишни талаб қиладиган оғир артериал гипотензия ҳолатлари кузатилиши мумкин.

Аортал ва митрал клапан стенози, гипертрофик обструктив кардиомиопатия

Бошқа вазодилататор препаратлар каби ЛОЗАП® препаратини гипертрофик обструктив кардиомиопатия ёки гемодинамик аҳамиятли аортал ва митрал клапан стенози билан касалланган беморларда қўлланилишида эҳтиёткорлик чораларини кўриш керак.

Бирламчи гиперальдостеронизм

Бирламчи гиперальдостеронизм билан касалланган беморлар одатда РААС га таъсир этувчи гипотензив препаратлар билан ўтказиладиган даволанишга турғундирлар. Шунинг учун ЛОЗАП® препаратини бундай касалларга буюриш тавсия этилмайди.

Кекса ёшдаги беморлар

Одатда, 75 ёшдан катта беморларга ЛОЗАП® препарати билан даволашни суткасига 25 мг дозадан бошлаш керак.

Бошқа маҳсус кўрсатмалар ва эҳтиёткорлик чоралари

ААФ ингибиторлари, лозартан ва бошқа АТ1-рецепторлари антагонистларини қўллашнинг клиник тажрибасини кўрсатиши бўйича келтирилган препаратлар бошқа ирк вакилларига нисбатан негроид ирк вакилларида артериал босимни кам самарали пасайтирган, эҳтимол бундай ирк вакилларида рениннинг фаоллиги паст бўлганлиги сабабли.

Транспорт воситалари ва механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири

ЛОЗАП® препаратини автотранспорт воситаларини бошқариш ёки техника билан ишлаш қобилиятига таъсири ўрганилмаган.

Диққатни жамлаш ва тезкор психомотор реакцияларни талаб қилувчи автотранспортни ҳайдаш ва потенциал хавфли машғулотлар билан шуғулланишда препаратни қўллашда бош айланиши, уйқучанлик ва хушдан кетиш ҳолатлари пайдо бўлиши мумкин.

Дозани ошириб юборилиши

Симптомлар

Инсонда лозартан дозасини ошириб юбориш ҳолатлари кўп эмас. Препарат фармакологик хусусиятларининг таҳлили қуйидагиларни тахмин қилиш имкониятини беради: дозани ошириб юбориш ҳолатининг асосий белгисидан бири бош айланиши, тахикардия (парасимпатик вагусли стимуляция оқибатида брадикардия ривожланиши мумкин) ҳамда АБ ни клиник аҳамиятга эга даражада пасайиши, бу эса хушдан кетиш ва коллапс ҳолатларига олиб келиши мумкин.

Даволаш

Клиник аҳамиятга эга артериал гипотензиянинг ривожланишида симптоматик даво ўтказиш ва бемор ҳолатини назорат қилиш керак. Беморни орқасига ётқизиб, оёқларини баландроқ ҳолатга кўтариш керак. Зарур бўлганда, айланиб юрадиган қон миқдорини вена ичига 0,9% натрий хлорид эритмасини қуйиш билан кўпайтирилади. Керак бўлганда симпатомиметик препаратлар буюрилиши мумкин. Лозартан ва унинг фаол метаболитини гемодиализ орқали чиқариш кам самаралидир.

Чиқарилиш шакли

Қобик билан қопланган таблеткалар 12,5 мг, 50 мг, 100 мг.

10 ёки 15 таблеткадан ПВХ/ПВДХ/А1 ёки А1/А1 блистерда, 2, 4 ёки 6 дан блистердан (15 таблеткадан) ёки 3, 6 ёки 9 дан блистердан (10 таблеткадан) қўллаш бўйича йўриқномаси билан бирга картон қутига жойланган.

Сақлаш шароити

30°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин.

Болалар олаолмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилиқ муддати

2 йил.

Ўрамида кўрсатилган яроқлилиқ муддати тугагандан сўнг препаратни қўллаш мумкин эмас.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Қайд этиш гувоҳномасининг эгаси

Зентива а.с., Словакия Республикаси

Эйнштейнова 24, 851 01 Братислава, Словакия Республикаси

(Zentiva a.s., Slovak Republic

Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovak Republic.)

Ишлаб чиқарувчи

Санека Фармасьютикалс а.с., Словакия Республикаси

Нитрианска 100, 920 27 Глоговец, Словацкая Республика

(Saneca Pharmaceuticals a.s., Slovak Republic

Nitrianska 100, Hlohovec 920 27)