

## **ІНСТРУКЦІЯ**

**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЛОЗАП®**

**(LOZAP®)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* лозартан;

1 таблетка містить лозартану калію 50 мг або 100 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, маніт (Е 421), кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, тальк, барвник білий Sepifilm 752 (містить гіпромелозу, целюлозу мікрокристалічну, макроголу стеарат, титану діоксид (Е 171)), макрогол 6000.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

Лозап® (дозування 50 мг): овальні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, білого або майже білого кольору, з розподільчою рисою, розміром приблизно 11,0´5,5 мм;

Лозап® (дозування 100 мг): овальні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, білого або майже білого кольору, з розподільчою рисою, розміром приблизно 14,0´7,0 мм.

### **Фармакотерапевтична група.**

Прості препарати антагоністів рецепторів ангіотензину II. Код АТХ С09С А01.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Лозартан – це синтетичний антагоніст рецепторів ангіотензину II (типу АТ<sub>1</sub>) для перорального застосування. Ангіотензин II – потужний вазоконстриктор – є основним активним гормоном ренін-ангіотензинової системи (РАС) і є одним з найважливіших факторів патофізіології артеріальної гіпертензії. Ангіотензин II зв'язується з рецептором АТ<sub>1</sub>, який знайдено у багатьох тканинах (наприклад, у гладеньких м'язах судин, надниркових залозах, нирках і серці), визначаючи низку важливих біологічних ефектів, у тому числі вазоконстрикцію і звільнення

альдостерону. Ангіотензин II також стимулює проліферацію гладком'язових клітин.

Лозартан селективно блокує рецептор  $AT_1$ . В умовах *in vitro* та *in vivo* лозартан та його фармакологічно активний метаболіт карбоксильна кислота (Е-3174) – блокують усі фізіологічно вагомні впливи ангіотензину II незалежно від джерела або шляху синтезу.

Лозартан не проявляє ані агоністичної, ані блокуючої дії на жодні інші гормональні рецептори або іонні канали, що відіграють важливу роль у регулюванні функцій серцево-судинної системи. Більше того, лозартан не пригнічує АПФ (кініназу II) – фермент, що сприяє розпаду брадикініну. Відповідно, не відбувається посилення небажаних ефектів, опосередкованих брадикініном.

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

Як лозартан, так і його основний метаболіт мають вищу спорідненість до  $AT_1$  рецепторів, ніж  $AT_2$ . Активний метаболіт у 10–40 разів активніший, ніж лозартан (у перерахунку на масу).

Застосування лозартану дає змогу зменшити загальну кількість летальних випадків із серцево-судинних причин, інсульту та інфаркту міокарда у пацієнтів з артеріальною гіпертензією з гіпертрофією лівого шлуночка, забезпечує захист нирок у хворих на цукровий діабет II типу з протеїнурією.

#### *Фармакокінетика.*

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

**Розподіл.** Лозартан і його активний метаболіт на <sup>3</sup> 99 % зв'язуються з протеїнами плазми крові, передусім з альбуміном. Об'єм розподілу лозартану становить 34 л.

**Біотрансформація.** Приблизно 14 % лозартану при внутрішньовенному введенні або пероральному застосуванні перетворюється на активний метаболіт. Після внутрішньовенного і перорального введення лозартану калію, міченого <sup>14</sup>C, радіоактивність у циркулюючій плазмі крові, як правило, характеризується лозартаном та його метаболітом. Мінімальна конверсія лозартану до його активного метаболіту спостерігалася приблизно в 1 % випадків. Окрім активного метаболіту утворюються і неактивні метаболіти.

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

Після перорального застосування концентрації у плазмі крові лозартану та його активного метаболіту зменшуються поліекспоненційно з термінальним часом напіввиведення приблизно 2 години і 6-9 годин відповідно. Після перорального прийому <sup>14</sup>C-маркованого лозартану приблизно 35 % радіоактивності знаходять у сечі, а 58 % – у калі.

#### Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів

##### *Пацієнти літнього віку.*

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

##### *Стать.*

Концентрації лозартану у плазмі крові були у 2 рази вищі у жінок з артеріальною гіпертензією порівняно з чоловіками. Концентрації активного метаболіту у чоловіків і жінок не різнилися.

##### *Порушення функції печінки та нирок.*

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

Концентрації лозартану у плазмі крові у пацієнтів із кліренсом креатиніну вище 10 мл/хв не відрізнялися від таких в осіб із незміненою функцією нирок. При порівнянні площі під кривою концентрації (ППК) у пацієнтів із нормальною нирковою функцією ППК лозартану у хворих, які перебувають на гомотрансплантації, виявилася приблизно у 2 рази більшою. Плазмові концентрації активного метаболіту не змінюються у пацієнтів із порушенням функції нирок або хворих, які перебувають на гемодіалізі. Лозартан і його активний метаболіт не можуть бути вилучені за допомогою гемодіалізу.

#### Фармакокінетика у дітей.

Фармакокінетика лозартану вивчалася з участю 50 дітей з артеріальною гіпертензією, віком від 1 місяця до 16 років, після перорального застосування 1 раз на добу у дозах від 0,54 до 0,77 мг/кг (середні дози). Результати показали, що активний метаболіт лозартану утворюється у пацієнтів усіх вікових груп. Результати вказують на приблизно аналогічні показники фармакокінетики лозартану після перорального застосування у новонароджених і дітей віком 2-3 роки, дітей дошкільного, шкільного віку і у підлітків. Фармакокінетичні показники метаболіту відрізнялися більше залежно від вікової групи. При порівнянні дітей дошкільного віку і підлітків, такі відмінності були статистично значущими. Експозиція у новонароджених і дітей віком 2-3 роки була порівняно високою.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих, а також дітей і підлітків віком 6-18 років.

Лікування захворювання нирок у дорослих пацієнтів із гіпертензією і цукровим діабетом II типу

з протеїнурією  $\geq 0,5$  г/добу – як частина антигіпертензивної терапії.

Лікування хронічної серцевої недостатності у дорослих пацієнтів, коли застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) вважається неможливим через несумісність, особливо при кашлі, або протипоказане. Пацієнтів із серцевою недостатністю, стан яких стабілізувався при застосуванні інгібітора АПФ, не слід переводити на лікування лозартаном. У пацієнта фракція викиду лівого шлуночка має становити  $\leq 40$  %, стан має бути клінічно стабільним, також пацієнтові слід дотримуватися встановленого режиму лікування щодо хронічної серцевої недостатності.

Зниження ризику розвитку інсульту у дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка, що підтверджено ЕКГ.

### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до діючої речовини та до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату.

II і III триместри вагітності.

Тяжкі порушення функції печінки.

Протипоказане одночасне застосування лозартану з лікарськими засобами, які містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом та порушенням функції нирок (ШКФ [швидкість клубочкової фільтрації]  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Інші гіпотензивні препарати можуть посилювати гіпотензивний ефект лозартану. Одночасне застосування з іншими препаратами, що можуть індукувати таку побічну реакцію як артеріальна гіпотензія (трициклічні антидепресанти, антипсихотичні засоби, баклофен і аміфостин), може підвищувати ризик виникнення артеріальної гіпотензії.

Лозартан метаболізується переважно з участю системи цитохрому P450 (CYP) 2C9 до активного карбокси-кислого метаболіту. Флуконазол (інгібітор CYP2C9) знижує експозицію активного метаболіту приблизно на 50 %. Встановлено, що одночасне лікування лозартаном і рифампіцином (індуктор ферментів метаболізму) призводить до зниження на 40 % концентрації активного метаболіту у плазмі крові. Клінічне значення цього ефекту невідоме. Немає відмінності в експозиції при одночасному застосуванні лозартану і флувастатину (слабкого інгібітору CYP2C9).

Як і при застосуванні інших препаратів, що блокують ангіотензин II або його ефекти, супутне застосування препаратів, що затримують калій в організмі (наприклад, калійзберігаючих діуретиків: спіронолактону, тріамтерену, амілориду), або можуть підвищувати рівні калію (наприклад, гепарин, препаратів, що містять триметоприм), добавок калію або калійвмісних замінників солі, може призвести до підвищення вмісту калію у сироватці крові. Одночасне застосування таких засобів не рекомендоване.

При одночасному застосуванні препаратів літію з інгібіторами АПФ були повідомлення про

зворотне підвищення концентрацій літію в сироватці крові та його токсичний вплив. Також повідомляли про дуже рідкісні випадки такої взаємодії і при застосуванні блокаторів рецепторів ангіотензину II. Одночасне застосування літію та лозартану вимагає обережності. Якщо застосування такої комбінації розцінюється як необхідне, рекомендовано моніторувати сироваткові рівні літію на тлі одночасного прийому цих препаратів.

При одночасному застосуванні антагоністів ангіотензину II і нестероїдних протизапальних препаратів (наприклад, селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), ацетилсаліцилова кислота у дозах, що чинять протизапальну дію, неселективні НПЗП) може послаблюватися антигіпертензивний ефект. Одночасне застосування антагоністів ангіотензину II або діуретиків із НПЗП може призводити до підвищення ризику погіршення функції нирок, включаючи можливий розвиток гострої ниркової недостатності, а також до підвищення рівня калію у сироватці крові, особливо у пацієнтів з існуючим порушенням функції нирок. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнтам слід проводити відповідну дегідратацію, також слід розглянути можливість щодо контролю функції нирок після початку супутньої терапії, надалі – періодично.

Існують дані, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) комбінованим застосуванням інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II чи аліскірену асоціюється з більшою частотою виникнення таких небажаних явищ як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно із застосуванням одного засобу, що впливає на РААС.

### ***Особливості застосування.***

#### *Гіперчутливість*

*Ангіоневротичний набряк.* Слід часто контролювати стан пацієнтів з ангіоневротичним набряком (набряки обличчя, губ, горла та/або язика) в анамнезі.

#### *Артеріальна гіпотензія і водно-електролітний дисбаланс*

У пацієнтів з гіповолемією та/або гіпонатріємією, які розвинулися через інтенсивну терапію діуретиками, обмеження солі в раціоні харчування, діарею або блювання, може розвинутися симптомна артеріальна гіпотензія, особливо після прийому першої дози препарату та після підвищення дози. Такі стани потребують корекції перед початком лікування лозартаном або зниження початкової дози препарату (див. «Спосіб застосування та дози»). Такі ж рекомендації стосуються дітей віком від 6 років.

#### *Електролітний дисбаланс*

Електролітний дисбаланс часто спостерігається у пацієнтів із порушенням функції нирок (з або без цукрового діабету), що слід брати до уваги. У клінічному дослідженні з участю хворих на цукровий діабет II типу та з нефропатією частота виникнення гіперкаліємії була більшою при лікуванні лозартаном порівняно з плацебо. Тому слід часто перевіряти концентрації калію у плазмі крові і показники кліренсу креатиніну, особливо у пацієнтів із серцевою недостатністю і кліренсом креатиніну 30–50 мл/хв.

Одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків, калієвих харчових добавок, калійвмісних замінників солі або інших препаратів, які можуть призводити до підвищення концентрації

калію в сироватці крові (наприклад, препаратів, що містять триметоприм) із лозартаном не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Є доказові дані про те, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та пригнічує функцію нирок (включаючи розвиток гострої ниркової недостатності). У зв'язку з цим подвійна блокада РААС комбінованим застосуванням інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується.

У випадку крайньої необхідності подвійної блокади РААС, її слід проводити під наглядом спеціаліста та з ретельним моніторингом функції нирок, електролітного балансу та артеріального тиску.

Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Комбінація з аліскіреном протипоказана для пацієнтів з цукровим діабетом або порушенням функції нирок ( $\text{ШКФ} < 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ ).

#### Порушення функції печінки

Беручи до уваги фармакокінетичні дані, що вказують на істотне підвищення концентрації лозартану у плазмі крові хворих на цироз печінки, слід розглянути питання про зниження дози для пацієнтів із наявністю в анамнезі порушень функції печінки. Немає досвіду застосування препарату пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки.

Лозартан не рекомендований для застосування дітям із порушеннями функції печінки.

#### Порушення функції нирок

Повідомляли про виникнення змін функції нирок, включаючи ниркову недостатність, що пов'язували з пригніченням РАС (особливо у пацієнтів із залежністю функції нирок від системи ренін-ангіотензин-альдостерон, тобто пацієнти з тяжкими порушеннями функції серця або з уже існуючими порушеннями функції нирок).

Препарати, що впливають на РААС, можуть спричиняти підвищення рівнів сечовини крові та креатиніну сироватки крові у пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або зі стенозом артерії єдиної нирки. Ці зміни у функції нирок можуть бути оборотними після припинення терапії. Слід з обережністю застосовувати лозартан пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або зі стенозом артерії єдиної нирки.

#### Застосування дітям із порушеннями функції нирок

Препарат не рекомендований для застосування дітям зі швидкістю клубочкової фільтрації  $< 30 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ , оскільки немає відповідних даних щодо застосування.

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

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

#### Трансплантація нирки

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

#### Первинний гіперальдостеронізм

У пацієнтів із первинним гіперальдостеронізмом, як правило, не спостерігається ефекту при застосуванні препаратів, що діють шляхом інгібіції РАС. Тому лозартан не рекомендований для цієї групи пацієнтів.

#### Захворювання коронарних артерій та цереброваскулярні захворювання

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

#### Серцева недостатність

Як і при застосуванні інших препаратів, що впливають на РААС, у пацієнтів із серцевою недостатністю з/без порушення функції нирок існує ризик розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії і (часто гострого) порушення функції нирок.

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

#### Стеноз аортального і мітрального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і при застосуванні інших вазодилататорів, з особливою обережністю слід призначати препарат пацієнтам зі стенозом аортального і мітрального клапанів або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

#### Вагітність

Не слід розпочинати лікування лозартаном у період вагітності. За винятком випадків, коли продовження терапії лозартаном розцінюється як нагально необхідне, у пацієток, які планують завагітніти, необхідно замінити препарат на альтернативні антигіпертензивні засоби, для яких була підтверджена безпечність їхнього застосування у період вагітності. При діагностуванні вагітності слід негайно припинити прийом лозартану і за необхідності розпочати лікування альтернативними лікарськими засобами (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### Інші застереження

Як встановлено щодо інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, лозартан та інші антагоністи ангіотензину менш ефективні у пацієнтів негроїдної раси, ніж в інших пацієнтів,

можливо, через низьку активність реніну у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які є представниками негроїдної раси.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність*

Під час I триместру вагітності застосування лозартану не рекомендоване (див. розділ «Особливості застосування»). Під час II і III триместрів вагітності застосування лозартану протипоказане (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування» ).

Доказові дані епідеміологічних досліджень стосовно ризику тератогенного впливу інгібіторів АПФ при їхньому застосуванні під час I триместру вагітності не є переконливими; тим не менше, не можна виключити невелике підвищення такого ризику. Оскільки відсутні дані контрольованих епідеміологічних досліджень щодо ризику, пов'язаного із застосуванням антагоністів рецепторів ангіотензину II (АРАІІ), подібні ризики можуть бути притаманними для цього класу лікарських засобів. За винятком випадків, коли продовження терапії АРАІІ розцінюється як нагально необхідне, у пацієток, які планують завагітніти, необхідно замінити препарат на альтернативні антигіпертензивні засоби, які мають підтверджений профіль безпечності використання у період вагітності. У разі діагностування вагітності потрібно негайно відмінити застосування лозартану та у разі необхідності призначити альтернативну терапію.

Відомо, що застосування АРАІІ під час II та III триместрів вагітності у людини призводить до токсичного впливу на плід (зниження функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) та на новонароджену дитину (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо лозартан застосовувався з II триместру вагітності, тоді рекомендується провести ультразвукове дослідження нирок та черепа дитини.

За немовлятами, матері яких приймали лозартан у період вагітності, необхідно здійснювати ретельний нагляд на предмет наявності артеріальної гіпотензії (див. також розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

*Годування груддю*

Оскільки немає інформації щодо застосування лозартану у період годування груддю, не рекомендується призначати цей препарат. Бажане альтернативне лікування препаратами з краще вивченим профілем безпеки щодо годування груддю, особливо у період новонародженості або якщо дитина недоношена.

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

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

## ***Спосіб застосування та дози.***

Таблетки можна застосовувати незалежно від прийому їжі, запиваючи 1 склянкою води.

### *Артеріальна гіпертензія*

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

Препарат можна застосовувати у поєднанні з іншими антигіпертензивними препаратами, особливо з діуретиками (наприклад, гідрохлоротіазидом).

### *Пацієнти з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом II типу (протеїнурія $\geq 0,5$ г/добу)*

Зазвичай початкова доза становить 50 мг 1 раз на добу. Дозу можна збільшити до 100 мг 1 раз на добу залежно від того, якими є показники артеріального тиску через 1 місяць після початку лікування. Лозартан можна застосовувати з іншими антигіпертензивними препаратами (наприклад, діуретиками, блокаторами кальцієвих каналів, блокаторами  $\alpha$ - або  $\beta$ -рецепторів, препаратами центральної дії), а також з інсуліном та іншими гіпоглікемічними препаратами, що широко застосовуються (наприклад, похідними сульфонілсечовиною, глітазонами та інгібіторами глікозидази).

### *Серцева недостатність*

Зазвичай початкова доза лозартану для пацієнтів із серцевою недостатністю становить 12,5 мг 1 раз на добу. Як правило, дозу слід титрувати з тижневими інтервалами (тобто 12,5 мг на добу, 25 мг на добу, 50 мг на добу, 100 мг на добу, до досягнення максимальної дози 150 мг один раз на добу), в залежності від переносимості препарату пацієнтом.

### *Зменшення ризику розвитку інсульту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка, підтвердженою на ЕКГ*

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

### *Окремі групи пацієнтів*

#### *Застосування пацієнтам зі зниженим об'ємом циркулюючої крові*

Пацієнтам зі зниженим об'ємом циркулюючої крові (наприклад, унаслідок лікування високими дозами діуретиків) слід зважити доцільність застосування препарату у початковій дозі 25 мг один раз на добу.

#### *Застосування пацієнтам із порушенням функції нирок та пацієнтам, яким проводять гемодіаліз*

При призначенні лозартану пацієнтам із порушенням функції нирок, а також пацієнтам, яким

проводять гемодіаліз, початкову корекцію дози проводити не потрібно.

#### Застосування пацієнтам із порушенням функції печінки

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

#### Застосування пацієнтам літнього віку

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

#### Діти

Безпечність та ефективність застосування препарату у дітей віком від 6 місяців до 6 років на даний час не встановлені. Доступні на даний час дані представлені в розділі «Фармакологічні властивості», але жодних рекомендацій щодо дозування препарату дати не можна.

Для дітей, які можуть ковтати таблетки і в яких маса тіла більше 20 кг та менше 50 кг, рекомендована доза становить 25 мг 1 раз на добу. У виняткових випадках дозу можна збільшити до максимальної – 50 мг 1 раз на добу. Дозу слід коригувати залежно від впливу на рівень артеріального тиску.

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

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

Препарат не рекомендується застосовувати дітям зі швидкістю клубочкової фільтрації  $< 30$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, оскільки немає відповідних даних щодо застосування.

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

#### Діти.

Дані щодо безпеки та ефективності застосування препарату у дітей віком від 6 місяців до 6 років не встановлені. Наявні на даний час дані наведені у розділі «Фармакологічні властивості», проте жодних рекомендацій щодо дозування препарату дітям віком до 6 років не може бути надано.

#### **Передозування.**

*Симптоми інтоксикації.* Не повідомляли про випадки передозування препарату. Найімовірнішими симптомами, залежно від об'єму передозування, будуть артеріальна гіпотензія, тахікардія. Може виникнути брадикардія через стимуляцію парасимпатичної (вагусної) іннервації.

### Лікування інтоксикації.

У випадку виникнення симптомної артеріальної гіпотензії необхідно використовувати підтримувальну терапію.

Лікування залежить від тривалості часу, що минув після прийому препарату, а також від характеру і тяжкості симптомів.

Пріоритетною мірою має бути стабілізація функції серцево-судинної системи. Після перорального прийому препарату показане застосування активованого вугілля у відповідній дозі. Пізніше слід часто контролювати основні показники життєдіяльності організму та коригувати при необхідності. Лозартан та активні метаболіти не видаляються при проведенні гемодіалізу.

### Побічні реакції.

Побічною реакцією, про яку найчастіше повідомляли, було запаморочення.

Частота побічних реакцій, вказаних нижче, визначена як наступна: дуже часто:  $\geq 1/10$ ; часто: від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ; нечасто: від  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ; рідко: від  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ; дуже рідко:  $< 1/10000$ ; невідомо (неможливо визначити за існуючими даними).

Таблиця 1.

Частота побічних реакцій, виявлених у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях та під час післяреєстраційного застосування лозартану

| Побічна реакція                                                                        | Частота побічних реакцій при різних показаннях |                                                                      |                                |                                                                          |                                                   | Інше             |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------|
|                                                                                        | Артеріальна гіпертензія                        | Пацієнти з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка | Хронічна серцева недостатність | Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет II типу з захворюванням нирок | Досвід післяреєстраційного застосування препарату |                  |
| <b>З боку крові та лімфатичної системи</b>                                             |                                                |                                                                      |                                |                                                                          |                                                   |                  |
| анемія                                                                                 |                                                |                                                                      | часто                          |                                                                          |                                                   | частота невідома |
| тромбоцитопенія                                                                        |                                                |                                                                      |                                |                                                                          |                                                   | частота невідома |
| <b>З боку імунної системи</b>                                                          |                                                |                                                                      |                                |                                                                          |                                                   |                  |
| реакції гіперчутливості, анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк* та васкуліт** |                                                |                                                                      |                                |                                                                          |                                                   | рідко            |
| <b>З боку психіки</b>                                                                  |                                                |                                                                      |                                |                                                                          |                                                   |                  |
| депресія                                                                               |                                                |                                                                      |                                |                                                                          |                                                   | частота невідома |
| <b>З боку нервової системи</b>                                                         |                                                |                                                                      |                                |                                                                          |                                                   |                  |
| запаморочення                                                                          | часто                                          | часто                                                                | часто                          | часто                                                                    |                                                   |                  |
| сонливість                                                                             | нечасто                                        |                                                                      |                                |                                                                          |                                                   |                  |
| головний біль                                                                          | нечасто                                        |                                                                      | нечасто                        |                                                                          |                                                   |                  |
| порушення сну                                                                          | нечасто                                        |                                                                      |                                |                                                                          |                                                   |                  |
| парестезія                                                                             |                                                |                                                                      | рідко                          |                                                                          |                                                   |                  |
| мігрень                                                                                |                                                |                                                                      |                                |                                                                          |                                                   | частота невідома |
| дисгевзія                                                                              |                                                |                                                                      |                                |                                                                          |                                                   | частота невідома |

|                                                                                      |         |       |                      |                    |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------|----------------------|--------------------|------------------|
| <i>З боку органів слуху та рівноваги</i>                                             |         |       |                      |                    |                  |
| вертиго                                                                              | часто   | часто |                      |                    |                  |
| шум/дзвін у вухах                                                                    |         |       |                      |                    | частота невідома |
| <i>З боку серця</i>                                                                  |         |       |                      |                    |                  |
| пальпітації                                                                          | нечасто |       |                      |                    |                  |
| стенокардія                                                                          | нечасто |       |                      |                    |                  |
| синкопе                                                                              |         |       | рідко                |                    |                  |
| фібриляція передсердь                                                                |         |       | рідко                |                    |                  |
| цереброваскулярна подія                                                              |         |       | рідко                |                    |                  |
| <i>З боку судин</i>                                                                  |         |       |                      |                    |                  |
| (ортостатична) артеріальна гіпотензія (у тому числі дозозалежні ортостатичні ефекти) | нечасто |       | часто                | часто              |                  |
| <i>З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння</i>                      |         |       |                      |                    |                  |
| задишка                                                                              |         |       | нечасто              |                    |                  |
| кашель                                                                               |         |       | нечасто              |                    | частота невідома |
| <i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>                                              |         |       |                      |                    |                  |
| біль у животі                                                                        | нечасто |       |                      |                    |                  |
| запор                                                                                | нечасто |       |                      |                    |                  |
| діарея                                                                               |         |       | нечасто              |                    | частота невідома |
| нудота                                                                               |         |       | нечасто              |                    |                  |
| блювання                                                                             |         |       | нечасто              |                    |                  |
| <i>Гепатобіліарні розлади</i>                                                        |         |       |                      |                    |                  |
| панкреатит                                                                           |         |       |                      |                    | частота невідома |
| гепатит                                                                              |         |       |                      |                    | рідко            |
| порушення функції печінки                                                            |         |       |                      |                    | частота невідома |
| <i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>                                         |         |       |                      |                    |                  |
| кропивниця                                                                           |         |       | нечасто              |                    | частота невідома |
| свербіння                                                                            |         |       | нечасто              |                    | частота невідома |
| висипання                                                                            | нечасто |       | нечасто              |                    | частота невідома |
| фоточутливість                                                                       |         |       |                      |                    | частота невідома |
| <i>З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</i>                           |         |       |                      |                    |                  |
| міалгія                                                                              |         |       |                      |                    | частота невідома |
| артралгія                                                                            |         |       |                      |                    | частота невідома |
| рабдоміоліз                                                                          |         |       |                      |                    | частота невідома |
| <i>З боку нирок та сечовивідних шляхів</i>                                           |         |       |                      |                    |                  |
| порушення функції нирок                                                              |         |       | часто                |                    |                  |
| ниркова недостатність                                                                |         |       | часто                |                    |                  |
| <i>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>                               |         |       |                      |                    |                  |
| еректильна дисфункція/ імпотенція                                                    |         |       |                      |                    | частота невідома |
| <i>Загальні розлади та реакції у місці застосування препарату</i>                    |         |       |                      |                    |                  |
| загальна слабкість                                                                   | нечасто | часто | нечасто              | часто              |                  |
| підвищена втомлюваність                                                              | нечасто | часто | нечасто              | часто              |                  |
| набряк                                                                               | нечасто |       |                      |                    |                  |
| загальне нездужання                                                                  |         |       |                      |                    | частота невідома |
| <i>Результати обстежень</i>                                                          |         |       |                      |                    |                  |
| гіперкаліємія                                                                        | часто   |       | нечасто <sup>†</sup> | часто <sup>‡</sup> |                  |
| підвищений рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) <sup>§</sup>                          | рідко   |       |                      |                    |                  |

|                                                                                             |  |  |       |       |                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|-------|-------|------------------|
| підвищення рівнів сечовини в крові, креатиніну в сироватці крові та калію в сироватці крові |  |  | часто |       |                  |
| гіпонатріємія                                                                               |  |  |       |       | частота невідома |
| гіпоглікемія                                                                                |  |  |       | часто |                  |

\* У тому числі набряк гортані, голосових зв'язок, обличчя, губ, глотки та/або язика (що зумовлює обструкцію дихальних шляхів); у деяких із цих пацієнтів у анамнезі спостерігався ангіоневротичний набряк у зв'язку з прийомом інших лікарських засобів, у тому числі інгібіторів АПФ.

\*\* Включає пурпуру Шенляйна-Геноха.

|| Особливо у пацієнтів з внутрішньосудинною гіповолемією, наприклад, у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або пацієнтів, які отримують лікування діуретиками у високих дозах.

† Ця побічна реакція була частою серед пацієнтів, які отримували 150 мг лозартану, а не 50 мг.

‡ У клінічному дослідженні, в якому взяли участь пацієнти з цукровим діабетом II типу та нефропатією, гіперкаліємія (> 5,5 ммоль/л) спостерігалася у 9,9 % пацієнтів, які отримували таблетки лозартану, і у 3,4 % пацієнтів, які отримували плацебо.

§ Як правило, ця побічна реакція зникала після відміни лозартану.

Наступні додаткові побічні реакції у пацієнтів, які отримували лозартан, виникали частіше, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо (частота невідома): біль у спині, інфекції сечовивідних шляхів і грипоподібні симптоми.

### *З боку нирок та сечовивідних шляхів*

У пацієнтів групи підвищеного ризику повідомляли про зміни функції нирок як наслідок інгібування РААС, у тому числі про випадки ниркової недостатності; ці зміни функції нирок можуть бути зворотними після відміни препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

### Діти.

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

### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу регуляторними органами є важливою процедурою. Вона дозволяє продовжувати моніторувати співвідношення «користь/ризик» для цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції через національні системи повідомлень інформації про побічні реакції.

**Термін придатності.** 2 роки.

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

**Упаковка.**

ЛОЗАП<sup>®</sup>, таблетки, вкриті оболонкою, по 50 мг

№30 (15х2), № 60 (10х6), № 60 (15х4), № 90 (10х9), № 90 (15х6):

по 10 таблеток у блістері; по 6 або 9 блістерів у картонній коробці;

по 15 таблеток у блістері; по 2, 4 або 6 блістерів у картонній коробці.

-

ЛОЗАП<sup>®</sup>, таблетки, вкриті оболонкою, по 100 мг

№ 30 (10х3), №30 (15х2), № 60 (10х6), № 60 (15х4), № 90 (10х9), № 90 (15х6):

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

по 15 таблеток у блістері; по 2, 4 або 6 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

1. АТ «Санека Фармасьютікалз».

2. ТОВ «Зентіва».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

1. Нітрянська 100, 920 27 Глоговець, Словацька Республіка.

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

**Заявник.**

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 01033, м. Київ, вул. Жилянська, 48-50А.