

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ЛОЗАП® 100 ПЛЮС**

**(LOZAP® 100 PLUS)**

### **Склад:**

*діючі речовини:* лозартан калію, гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить лозартану калію 100 мг, гідрохлоротіазиду 25 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, Opadry 20A52184 жовтий (гідроксипропілцелюлоза, гіпромелоза, титану діоксид (E 171), хіноліновий жовтий Aluminium Lake (E 104), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид чорний (E 172).

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* жовті таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою, з рискою з обох боків.

**Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Антагоністи ангіотензину II і діуретики. Код АТХ C09D A01.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Лозап® 100 Плюс – це комбінація лозартану і гідрохлоротіазиду. Компоненти препарату виявляють адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи рівень артеріального тиску краще, ніж кожен із компонентів окремо. Внаслідок діуретичного ефекту гідрохлоротіазид підвищує активність реніну плазми крові (АРП), стимулює секрецію альдостерону, підвищує рівень ангіотензину II і знижує рівень калію в сироватці крові. Прийом лозартану блокує всі фізіологічні ефекти ангіотензину II і внаслідок пригнічення ефектів альдостерону може сприяти зменшенню втрати калію, пов'язаної із застосуванням діуретика.

Лозартан чинить помірну урикозуричну дію, що минає в разі відміни препарату.

Гідрохлоротіазид незначною мірою підвищує рівень сечової кислоти у крові; комбінація лозартану та гідрохлоротіазиду послаблює гіперурикемію, спричинену діуретиком.

## Лозартан

Лозартан – це синтетичний антагоніст рецептора ангіотензину II (рецепторів типу AT<sub>1</sub>), призначений для перорального застосування. Ангіотензин II – потужна судинозвужувальна речовина – є основним активним гормоном ренін-ангіотензинової системи та визначальним фактором у патофізіології артеріальної гіпертензії. Ангіотензин II зв'язується з рецепторами AT<sub>1</sub>, які містяться у багатьох видах тканин (наприклад, у тканинах гладких м'язів судин, надниркових залоз, нирок та серця), що призводить до виникнення низки важливих біологічних ефектів, у тому числі до звуження судин та стимуляції секреції альдостерону. Ангіотензин II також стимулює проліферацію клітин гладких м'язів. Лозартан селективно блокує рецептори AT<sub>1</sub>. Дослідженнями *in vitro* та *in vivo* доведено, що лозартан та його фармакологічно активний метаболіт карбонової кислоти E-3174 блокують усі фізіологічно важливі ефекти ангіотензину II незалежно від його джерела або походження. Лозартан не зв'язується з рецепторами інших гормонів і не блокує їх або іонні канали, важливі для серцево-судинної регуляції. Крім того, лозартан не інгібує АПФ (кіназу II) – фермент, який розкладає брадикінін. Відповідно, не відбувається посилення небажаних ефектів, опосередкованих брадикініном.

При застосуванні лозартану пригнічення негативного зворотного впливу ангіотензину II на секрецію реніну призводить до підвищення АРП. Підвищення АРП викликає збільшення концентрації ангіотензину II у плазмі крові. Незважаючи на збільшення концентрації цих речовин, антигіпертензивна активність та зменшення концентрації альдостерону у плазмі крові зберігаються, що свідчить про ефективне блокування рецепторів ангіотензину II. Після припинення прийому лозартану значення АРП та ангіотензину II знижуються до початкових рівнів у триденний період.

Як лозартан, так і його основний активний метаболіт, мають більшу афінність до рецепторів AT<sub>1</sub>, ніж до рецепторів AT<sub>2</sub>. Активний метаболіт у 10-40 разів активніший, ніж лозартан, при перерахуванні на масу тіла.

За результатами дослідження, проведеного спеціально для оцінки частоти виникнення кашлю у пацієнтів, які приймали лозартан, порівняно з пацієнтами, які отримували інгібітори АПФ, частота виникнення кашлю у пацієнтів, які приймали лозартан або гідрохлоротіазид, була приблизно однаковою і в той же час статистично значущо нижчою, ніж у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ.

Застосування лозартану калію у пацієнтів, які не хворіють на цукровий діабет та які страждають на артеріальну гіпертензію з протеїнурією, знижує рівень протеїнурії, а також фракційну екскрецію альбуміну та імуноглобуліну IgG на статистично значущу величину. Лозартан підтримує швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та зменшує фільтраційну фракцію плазми крові. Зазвичай лозартан знижує концентрацію сечової кислоти в сироватці крові (зазвичай <0,4 мг/дл), і цей ефект є стійким при застосуванні тривалої терапії.

Лозартан не впливає на рефлекси вегетативної нервової системи та не має пролонгованого впливу на концентрацію норепінефрину у плазмі крові. У пацієнтів із недостатністю лівого шлуночка застосування лозартану у дозах 25 мг та 50 мг виявляє позитивний гемодинамічний та нейрогормональний ефект, який характеризується підвищенням індексу об'ємної швидкості кровотоку серця та зниженням тиску у кінцевих капілярах легенів, зменшенням системного судинного опору, зниженням середнього системного артеріального тиску та швидкості серцевих скорочень, а також зменшенням рівнів циркулюючих у крові альдостерону та норепінефрину відповідно. У таких пацієнтів зі серцевою недостатністю частота виникнення артеріальної гіпотензії була дозозалежною.

## Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид є тіазидним діуретиком. Механізм антигіпертензивної дії тіазидних діуретиків до кінця не вивчений. Тіазиди порушують механізм каналцевої реабсорбції електролітів у нирках, безпосередньо збільшуючи екскрецію натрію та хлориду у приблизно однакових об'ємах. Діуретична дія гідрохлоротіазиду зменшує об'єм плазми крові, збільшує активність плазмового реніну та підвищує секрецію альдостерону з відповідним збільшенням концентрації калію в сечі та втратою бікарбонату, а також збільшенням концентрації калію в сироватці крові. Ренін-альдостероновий ланцюг є опосередкованим ангіотензином II, тому одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину II може спричинити зворотну втрату калію, пов'язану із застосуванням тіазидних діуретиків.

Після перорального прийому діурез розпочинається протягом двох годин, досягає максимуму приблизно через 4 години і триває приблизно від 6 до 12 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається до 24 годин.

Немеланомний рак шкіри (НМРШ). На підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігається кумулятивний дозозалежний зв'язок між ГХТЗ і НМРШ. Одне дослідження включало популяцію, що складалася зі 71533 випадків базальноклітинної карциноми (БКК) та 8629 випадків плоскоклітинної карциноми (ПКК), а контрольна група - зі 1430833 і 172462 випадків відповідно. Високий обсяг застосування гідрохлоротіазиду (>50000 мг кумулятивно) асоціювався зі скоригованим відношенням шансів (ВШ) 1,29 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,23-1,35) при БКК та 3,98 (95 % ДІ: 3,68-4,31) - при ПКК. Чітка залежність «кумулятивна доза-відповідь» спостерігалася як для БКК, так і для ПКК. Інше дослідження продемонструвало наявність можливого взаємозв'язку між раком губи (ПКК) та застосуванням гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губи відповідали 63067 випадкам у контрольній групі (використовувалася стратегія вибірки з урахуванням ризику). Залежність «кумулятивна доза-ефект» була продемонстрована за допомогою скоригованого ВШ, яке становило 2,1 (95 % ДІ: 1,7-2,6) зі збільшенням до ВШ 3,9 (3,0-4,9) для високого обсягу застосування (~25000 мг) та ВШ 7,7 (5,7-10,5) для найвищої кумулятивної дози (~100000 мг) (див. також розділ «Особливості застосування»).

*Фармакокінетика.*

### Абсорбція

#### *Лозартан*

При пероральному прийомі лозартан добре всмоктується та піддається метаболізму при першому проходженні через печінку, внаслідок чого утворюється активний карбоксильований метаболіт та неактивні метаболіти. Системна біодоступність лозартану у таблетованій формі становить приблизно 33 %. Середні максимальні концентрації лозартану і його активного метаболіту досягаються через 1 годину і через 3-4 години відповідно. При застосуванні лозартану під час звичайного вживання їжі клінічно значущого впливу на концентрацію лозартану у плазмі крові виявлено не було.

### 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

щурах показали, що лозартан практично не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр.

### Гідрохлоротіазид

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

### Біотрансформація

#### *Лозартан*

Приблизно 14 % дози лозартану перетворюється на його активний метаболіт. Після перорального введення лозартану, міченого  $^{14}\text{C}$ , радіоактивність циркулюючої плазми насамперед пов'язана з наявністю у ній лозартану та його активного метаболіту.

Крім активного метаболіту, утворюються біологічно неактивні, у тому числі два основних метаболіти, що утворюються внаслідок гідроксилування бутилового бічного ланцюга, і один друкорядний - N-2-тетразол-глюкуронід.

### Виведення

#### *Лозартан*

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

Після прийому плазмові концентрації лозартану і його активного метаболіту знижуються поліекспоненційно з кінцевим періодом напіввиведення приблизно 2 і 6 - 9 годин відповідно. При прийомі 100 мг препарату 1 раз на добу ні лозартан, ні його активний метаболіт істотно не накопичуються у плазмі крові.

Лозартан і його метаболіти виводяться із жовчю та сечею. Після перорального прийому лозартану, міченого  $^{14}\text{C}$ , приблизно 35 % радіоактивності виявляється у сечі та 58 % - у калі.

### Гідрохлоротіазид

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

### Особливі групи пацієнтів

#### *Лозартан-гідрохлоротіазид*

Концентрації лозартану та його активного метаболіту у плазмі крові, а також рівень всмоктування гідрохлоротіазиду у пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією статистично значущо не відрізняються від цих показників у молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

## *Лозартан*

У пацієнтів з легким або помірним алкогольним цирозом печінки концентрації лозартану та його активного метаболіту у плазмі крові після перорального застосування були відповідно у 5 та 1,7 раза вищими, ніж у молодих здорових добровольців чоловічої статі. Ані лозартан, ані його активний метаболіт не виводяться при гемодіалізі.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, у яких монотерапія лозартаном або гідрохлоротіазидом не дає змоги адекватно контролювати артеріальний тиск.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до лозартану або до будь-яких компонентів препарату.

Підвищена чутливість до похідних сульфаніламідів (таких як гідрохлоротіазид).

Резистентні до терапії гіпокаліємія або гіперкальціємія.

Анурія.

Тяжке порушення функції печінки: холестаза та розлади, пов'язані з обструкцією жовчних шляхів.

Рефрактерна гіпонатріємія.

Симптоматична гіперурикемія/подагра.

Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хвилину).

Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Однчасне застосування препарату з лікарськими засобами, які містять аліскірен, у разі наявності цукрового діабету чи порушень функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дитячий вік.

### ***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 лікарських засобів, що блокують ангіотензин II або його ефекти, з калійзберігаючими діуретиками (такими як спіронолактон, триамтерен, амilorид) може призводити до підвищення рівня калію в сироватці крові. Супутнє застосування таких лікарських засобів не рекомендоване.

Як і інші лікарські засоби, які порушують виведення натрію з організму, даний препарат може знижувати виведення літію. Тому, якщо планується супутнє введення солей літію та антагоністів рецепторів ангіотензину II, необхідно ретельно контролювати сироваткові рівні літію.

При застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II разом із нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) (наприклад, зі селективними інгібіторами циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), ацетилсаліциловою кислотою у протизапальних дозах) та неселективними НПЗП можливе послаблення антигіпертензивного ефекту. Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II або діуретиків та НПЗП може призвести до порушення функції нирок, у тому числі до гострої ниркової недостатності, а також до підвищення концентрації калію в сироватці крові, особливо у пацієнтів з існуючою зниженою функцією нирок. Таку комбінацію лікарських засобів слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнт повинен отримувати достатню кількість рідини, також слід розглянути можливість контролю функції нирок одразу після початку одночасного застосування цих лікарських засобів та періодично у подальшому.

У деяких пацієнтів із порушеннями функції нирок, які лікувалися НПЗП (включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2), терапія антагоністами рецепторів ангіотензину II може спричиняти подальше порушення функції нирок. Ці ефекти зазвичай оборотні.

Дані клінічних досліджень показали, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) при комбінованому застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з більш високою частотою побічних явищ, таких як гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно із застосуванням одного препарату, діє на РААС (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

При одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які сприяють зниженню артеріального тиску через терапевтичний ефект або побічні ефекти, такими як трициклічні антидепресанти, антипсихотики, баклофен, аміфостин, може підвищуватися ризик виникнення артеріальної гіпотензії.

#### Інші речовини, що викликають артеріальну гіпотензію

У пацієнтів із атеросклерозом, серцевою недостатністю або цукровим діабетом з ураженням органів-мішеней подвійна блокада РААС пов'язується з більш високою частотою виникнення артеріальної гіпотензії, непритомністю, гіперкаліємією та порушеннями функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно із застосуванням одного лікарського засобу.

#### Гідрохлоротіазид

При сумісному застосуванні тіазидних діуретиків з *етанолом, барбітуратами, наркотичними засобами та антидепресантами* може підвищуватися ризик розвитку ортостатичної артеріальної гіпотензії.

*Гіпоглікемічні засоби* (пероральні та інсулін) можуть впливати на толерантність до глюкози. Може бути потрібна корекція дози гіпоглікемічних засобів. Метформін слід застосовувати з обережністю через ризик виникнення лактоцидозу, викликаного функціональною нирковою недостатністю, яка може виникнути під дією гідрохлоротіазиду.

*Інші антигіпертензивні засоби* виявляють адитивний ефект.

*Холестирамінові та колестиполові смоли*

При наявності аніонних обмінних смол усмоктування гідрохлоротіазиду послаблюється. Одноразові дози холестирамінових та колестиполових смол зв'язують гідрохлоротіазид і зменшують його всмоктування у шлунково-кишковому тракті на 85 % і 43 % відповідно.

*Кортикостероїди, адренкортикотропний гормон (АКТГ)*

Виражене зниження рівня електролітів, зокрема гіпокаліємія.

*Пресорні аміни (наприклад, адреналін)*

Можливе зниження вираженості відповіді на застосування пресорних амінів, але недостатнє для того, щоб виключити їх застосування.

*Міорелаксанти недеполяризуючого типу дії (наприклад, тубокурарин)*

Можливе посилення ефекту міорелаксанту.

*Літії*

Діуретики знижують нирковий кліренс літію та підвищують ризик виникнення токсичної дії літію, тому їх комбіноване застосування не рекомендується.

*Лікарські засоби для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол).* Може бути потрібна корекція дози урикозуричних лікарських засобів (для виведення сечової кислоти з організму), оскільки гідрохлоротіазид може викликати підвищення рівня сечової кислоти у сироватці крові. Може бути потрібне збільшення дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне введення з тіазидами може збільшувати ризик гіперчутливості до алопуринолу.

*Антихолінергічні засоби (наприклад, атропін, біпериден)*

Збільшення біодоступності тіазидних діуретиків через зниження моторики шлунково-кишкового тракту та швидкості випорожнення шлунка.

*Цитотоксичні засоби (наприклад, циклофосфамід, метотрексат)*

Тіазиди можуть зменшувати виведення цитотоксичних лікарських засобів нирками та потенціювати їхній міелосупресивний ефект.

*Саліцилати*

При застосуванні саліцилатів у високих дозах у поєднанні з гідрохлоротіазидом може посилюватися токсичний вплив саліцилатів на центральну нервову систему.

*Метилдопа*

Зафіксовані окремі повідомлення про виникнення гемолітичної анемії у разі одночасного застосування гідрохлоротіазиду та метилдопи.

### *Циклоспорин*

Одночасне застосування з циклоспорином може підвищувати ризик гіперурикемії та подагрозподібних ускладнень.

### *Глікозиди наперстянки*

Індукована тіазидом гіпокаліємія або гіпомагніємія можуть спричинити виникнення дигіталісної серцевої аритмії.

### *Лікарські засоби, на які впливає зміна концентрації калію в сироватці крові*

Рекомендується періодичний контроль концентрації калію в сироватці крові та виконання ЕКГ, коли лозартан/гідрохлоротіазид застосовуються одночасно з лікарськими засобами, на які впливає зміна концентрації калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні засоби), та коли у подальшому застосовуються лікарські засоби, що викликають поліморфну шлуночкову тахікардію (*torsades de pointes*) (у тому числі деякі антиаритмічні засоби), оскільки гіпокаліємія є фактором, що спричиняє розвиток *torsades de pointes*:

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

### *Солі кальцію*

Тіазидні діуретики можуть підвищувати сироватковий рівень кальцію через зниження його виведення з організму. Якщо застосування препаратів кальцію є необхідним, слід контролювати рівень кальцію в сироватці крові, а також відкоригувати дозу кальцію.

### *Вплив препарату на результати лабораторних досліджень*

У зв'язку із впливом тіазидів на метаболізм кальцію їх прийом може змінити результати дослідження функції паращитовидних залоз (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Карбамазепін*

Існує ризик виникнення симптоматичної гіпонатріємії. Необхідні клінічний та біологічний контроль.

### *Йодовмісні контрастні засоби*

При наявності обумовленої діуретиками дегідратації існує підвищений ризик виникнення гострої ниркової недостатності, особливо при застосуванні продуктів йоду у високих дозах.



Перед введенням препарату необхідно компенсувати зневоднення організму у пацієнтів.

*Амфотерицин В (для парентерального введення), кортикостероїди, АКТГ, стимулюючі проносні засоби або гліциризин (міститься у локриці)*

Гідрохлоротіазид може погіршувати електролітний дисбаланс, а саме погіршувати стан при гіпокаліємії, гіпонатріємії, гіпохлоремії, алкалозі, підвищеному рівні азоту сечовини у крові (в основному при нирковій недостатності).

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

### **Особливості застосування.**

Лозартан

*Ангіоневротичний набряк*

Стан пацієнтів з ангіоневротичним набряком в анамнезі (припухлість обличчя, губ, глотки та/або язика) необхідно постійно контролювати (див. розділ «Побічні реакції»).

*Артеріальна гіпотензія та внутрішньосудинна гіповолемія*

Симптоматична артеріальна гіпотензія, особливо після прийому першої дози, може виникнути у пацієнтів з гіповолемією та/або гіпонатріємією через терапію діуретиками, дієтичні обмеження споживання солі, діарею або блювання. Такий стан необхідно відкоригувати перед початком застосування препарату (див. розділи «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»).

*Електролітний дисбаланс*

Електролітний дисбаланс часто спостерігається у пацієнтів із порушеннями функції нирок (на тлі цукрового діабету або без нього). Необхідно ретельно контролювати показники концентрації калію у плазмі крові, а також кліренсу креатиніну, особливо у пацієнтів зі серцевою недостатністю та кліренсом креатиніну у межах 30-50 мл/хвилину. Не рекомендується одночасне застосування лозартану/гідрохлоротіазиду з калійзберігаючими діуретиками, харчовими добавками із вмістом калію, а також замінниками солі, що містять калій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Порушення функції печінки*

Фармакокінетичні дані свідчать про те, що у пацієнтів з цирозом печінки значно підвищується концентрація лозартану у плазмі крові, тому препарат слід з обережністю застосовувати

пацієнтам з легкими та помірними порушеннями функції печінки в анамнезі. Терапевтичний досвід застосування лозартану пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки відсутній, тому препарат протипоказаний для пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділи «Фармакокінетика», «Протипоказання» та «Спосіб застосування та дози»).

### *Порушення функції нирок*

Повідомлялося про випадки порушення функції нирок, у тому числі ниркову недостатність, внаслідок інгібування РААС (зокрема у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або існуючою нирковою дисфункцією). Як і при застосуванні інших лікарських засобів, що впливають на РАСС, також повідомлялося про збільшення рівня сечовини крові та креатиніну сироватки крові у пацієнтів з білатеральним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки. Ці зміни функції нирок можуть бути оборотними після припинення застосування препарату.

Лозартан слід з обережністю застосовувати пацієнтам із білатеральним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки.

### *Трансплантація нирки*

Досвід застосування препарату хворим, які недавно перенесли трансплантацію нирки, відсутній.

### *Первинний гіперальдостеронізм*

Зазвичай у пацієнтів з первинним гіперальдостеронізмом не спостерігається відповіді на терапію антигіпертензивними препаратами, механізм дії яких полягає в інгібуванні ренін-ангіотензинової системи, тому застосування препарату їм не рекомендоване.

### *Ішемічна хвороба серця та цереброваскулярні розлади*

Надмірне зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічними захворюваннями серцево-судинної системи та цереброваскулярними розладами може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

### *Серцева недостатність*

У пацієнтів зі серцевою недостатністю, що супроводжується або не супроводжується порушеннями функції нирок, як і при застосуванні інших препаратів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, існує ризик виникнення тяжкої артеріальної гіпотензії та (часто гострої) ниркової недостатності.

### *Стеноз аорти та мітрального клапана серця, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія*

Як і інші судинорозширювальні засоби, застосовувати препарат пацієнтам зі стенозом аорти та мітрального клапана серця або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією слід з особливою обережністю.

### *Вплив факторів етнічного характеру*

Як і всі інгібітори АПФ, лозартан та інші антагоністи ангіотензину значно менш ефективні для зниження артеріального тиску у представників негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Можливо, це зумовлено тим, що у популяції темношкірих пацієнтів з артеріальною

гіпертензією переважає низькоренінова форма артеріальної гіпертензії.

### *Подвійна блокада 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 чи аліскірену не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі нагальної потреби подвійної блокади РААС її потрібно 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.

### *Гідрохлоротіазид*

#### *Артеріальна гіпотензія та порушення водно-електролітного балансу*

Як і при прийомі будь-яких антигіпертензивних засобів, у деяких пацієнтів може спостерігатися симптоматична артеріальна гіпотензія. Пацієнти повинні перебувати під наглядом з метою своєчасного виявлення клінічних ознак порушення водно-електролітного балансу, наприклад зневоднення, гіпонатріємії, гіпохлоремічного алкалозу, гіпомагніємії або гіпокаліємії, які можуть розвиватися при інтеркурентній діареї або блюванні. У таких пацієнтів необхідно здійснювати контроль рівня електролітів сироватки крові. У пацієнтів, які страждають на набряки, у жарку погоду може розвинути гіпонатріємія розведення.

#### *Метаболічні та ендокринні ефекти*

Терапія тіазидами може порушувати толерантність до глюкози. У деяких випадках може бути потрібна корекція дози гіпоглікемічних засобів, у тому числі інсуліну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Під час терапії тіазидами цукровий діабет може з латентної форми перейти у явно виражену.

Тіазиди можуть зменшувати виведення кальцію зі сечею та спричиняти епізодичне й незначне підвищення рівня кальцію сироватки крові. Виражена гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз. Необхідно припинити прийом тіазидного діуретика перед дослідженням функцій паращитовидних залоз.

Підвищення рівня холестерину та тригліцеридів крові також може бути пов'язане з терапією тіазидними діуретиками.

У деяких пацієнтів терапія тіазидами може прискорювати розвиток гіперурикемії та/або подагри. Оскільки лозартан знижує рівень сечової кислоти, лозартан у комбінації з гідрохлоротіазидом зменшує прояви гіперурикемії, зумовленої застосуванням діуретиків.

#### *Порушення функції печінки*

Тіазиди слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки або з прогресуючим захворюванням печінки, оскільки вони можуть спричинити

внутрішньопечінковий холестаза, і невеликі відхилення від норми з боку рідинного та електролітного балансу можуть прискорювати виникнення печінкової коми.

Препарат протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділи «Фармакокінетика» та «Протипоказання»).

### *Немеланомний рак шкіри (НМРШ)*

У двох епідеміологічних дослідженнях, заснованих на даних Данського національного реєстру онкологічних захворювань, було виявлено підвищений ризик розвитку НМРШ (БКК і ПКК) при збільшенні кумулятивної дози гідрохлоротіазиду. В якості можливого механізму розвитку НМРШ може виступати фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду.

Пацієнтів, які приймають гідрохлоротіазид, слід поінформувати про ризик НМРШ і порадити регулярно перевіряти стан шкірних покривів на наявність нових утворень та негайно повідомляти про появу будь-яких підозрілих утворень на шкірі. З метою зменшення ризику розвитку раку шкіри пацієнтів слід повідомити про можливі запобіжні заходи, такі як обмеження впливу сонячних і ультрафіолетових променів та забезпечення належного захисту шкіри у разі такого впливу. Необхідно якнайшвидше провести дослідження підозрілих утворень на шкірі, в тому числі виконати біопсію з гістологічним дослідженням матеріалу. Застосування гідрохлоротіазиду може також потребувати перегляду у пацієнтів, у яких раніше був наявним НМРШ (див. також розділ «Побічні реакції»).

### *Хоріоїдальний випіт, гостра міопія, та/або вторинна гостра закритокутова глаукома*

Препарати сульфонаміду або похідних сульфонаміду можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що призводить до хоріоїдального випоту з дефектом поля зору, транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Зазвичай симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в очах і виникають впродовж кількох годин до кількох тижнів від початку прийому лікарського засобу. За відсутності лікування закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Початкове лікування полягає в якомога швидшому припиненні прийому лікарського засобу. У випадку, якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, може виникнути потреба в негайному медикаментозному чи хірургічному лікуванні. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати наявність в анамнезі алергії на сульфаніламід або пеніцилін (див. розділ «Побічні реакції»).

### *Гостра респіраторна токсичність*

Після приймання гідрохлоротіазиду повідомлялося про дуже рідкісні тяжкі випадки гострої респіраторної токсичності, зокрема про гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). набряк легенів зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після приймання гідрохлоротіазиду. На початку симптоми включають задишку, лихоманку, порушення функції легень і гіпотензію. Якщо є підозра на діагноз ГРДС, слід відмінити препарат і призначити відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після приймання гідрохлоротіазиду.

### *Лабораторні дослідження*

Препарат може знижувати рівень йоду у плазмі крові. Лікування препаратом слід припинити перед проведенням лабораторного обстеження з метою оцінки функції парашитовидних залоз. Цей лікарський засіб здатний підвищувати концентрацію вільного білірубину в сироватці крові.

## *Інші ефекти*

У пацієнтів, які застосовують тiazидні діуретики, реакції гіперчутливості можуть спостерігатися навіть у разі відсутності проявів алергії або бронхіальної астми в анамнезі. Є повідомлення про загострення або прогресування системного червоного вовчака при застосуванні тiazидних діуретиків.

## *Допоміжні речовини*

Цей лікарський засіб містить лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази саамів або мальабсорбцією глюкози-галактози не повинні приймати даний лікарський засіб.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### Вагітність

Застосування інгібіторів ангіотензину II протипоказане під час вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має затверджений профіль безпеки застосування під час вагітності. Якщо виявлена вагітність, лікування інгібітором ангіотензину II слід негайно припинити та, якщо це можливо, розпочати альтернативну терапію.

Відомо, що застосування інгібіторів ангіотензину II під час II та III триместру вагітності може спричиняти фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідрамніон з гіпоплазією легень, затримку окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркову недостатність, артеріальну гіпотензію, гіперкаліємію).

Якщо застосування інгібіторів ангіотензину II відбулося у II триместрі вагітності, рекомендується провести ультразвукове дослідження функції нирок та черепа.

Немовлят, матері яких приймали інгібітори ангіотензину II, слід ретельно контролювати щодо артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії.

### Гідрохлоротіазид

Існує обмежений досвід застосування гідрохлоротіазиду під час вагітності, особливо під час I триместру. Дослідження на тваринах обмежені.

Гідрохлоротіазид проникає через плацентарний бар'єр. З огляду на фармакологічний механізм дії гідрохлоротіазиду, його застосування під час II та III триместру може зашкодити кровопостачанню між плацентою та плодом і спричинити у плода та немовляти жовтяницю, розлад електролітного балансу та тромбоцитопенію.

### *Період годування груддю*

Невідомо, чи виділяється лозартан/гідрохлоротіазид у грудне молоко. Не рекомендується застосовувати препарат у період годування груддю. Пацієнта слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має затверджений профіль безпеки застосування у період

годування груддю, особливо новонароджених або недоношених дітей.

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

Досліджень щодо вивчення впливу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами не проводилося. Однак пацієнтам, які планують керувати транспортом або працювати з іншими механізмами, слід пам'ятати, що на тлі антигіпертензивної терапії іноді можуть виникати запаморочення або сонливість, зокрема на початку лікування та при збільшенні дози.

### **Спосіб застосування та дози.**

Препарат можна застосовувати незалежно від вживання їжі. Таблетку слід ковтати, запиваючи водою.

Препарат можна призначати сумісно з іншими антигіпертензивними засобами.

Комбінація лозартану та гідрохлоротіазиду не призначена для застосування як початкова терапія. Вона показана тільки пацієнтам, у яких артеріальний тиск не вдається адекватно контролювати за допомогою монотерапії лозартаном калію або монотерапії гідрохлоротіазидом. Рекомендується здійснити титрування дози для кожного компонента окремо (для лозартану та гідрохлоротіазиду). У клінічно прийнятних випадках доцільність безпосереднього переходу від монотерапії до фіксованої комбінації може розглядатися для пацієнтів, у яких не вдається адекватно контролювати рівень артеріального тиску.

Звичайна початкова і підтримуюча доза – 50 мг лозартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду 1 раз на добу. Для пацієнтів без адекватної терапевтичної відповіді доза комбінації може бути збільшена до 100 мг лозартану/25 мг гідрохлоротіазиду 1 раз на добу.

Максимальна доза – 1 таблетка 100 мг лозартану/25 мг гідрохлоротіазиду 1 раз на добу. Зазвичай стабільний антигіпертензивний ефект досягається протягом 3-4 тижнів від початку лікування.

*Застосування пацієнтам із порушеннями функції нирок та пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі*

Пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну становить 30-50 мл/хвилину) корекція початкової дози не потрібна. Не рекомендується застосовувати таблетки, які містять лозартан та гідрохлоротіазид, пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі. Протипоказано застосовувати препарат пацієнтам із важкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хвилину) (див. розділ «Протипоказання»).

*Застосування пацієнтам із внутрішньосудинною гіповолемією*

Перед тим, як застосовувати препарат, необхідно спочатку відкоригувати внутрішньосудинну гіповолемію та/або гіпонатріємію.

*Застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки*

Препарат протипоказаний пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

#### Застосування пацієнтам літнього віку

Літнім пацієнтам корекція дози не потрібна.

#### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування препарату дітям (віком до 18 років) не встановлені, тому його не слід застосовувати дітям.

#### **Передозування.**

Немає даних про специфічне лікування передозування препаратом. У разі передозування терапію слід припинити, а за пацієнтом встановити спостереження. Якщо препарат прийнято нещодавно, потрібно викликати блювання і вжити заходів, спрямованих на усунення дегідратації, електролітних порушень, печінкової коми та артеріальної гіпотензії. Лікування симптоматичне і підтримуюче.

#### *Лозартан*

Дані про передозування лозартаном людини обмежені. Найімовірнішими проявами передозування є артеріальна гіпотензія, тахікардія; брадикардія може бути наслідком парасимпатичної (вагусної) стимуляції. У разі симптоматичної артеріальної гіпотензії показана підтримуюча терапія. Лозартан і його активний метаболіт не видаляються шляхом гемодіалізу.

#### *Гідрохлоротіазид*

Найчастіші симптоми передозування є наслідком дефіциту електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія) і дегідратації внаслідок надмірного сечовиділення (поліурія, олігурія) або анурії, алкалозу, підвищеного рівня азоту сечовини крові (в основному ниркова недостатність). При одночасному прийомі серцевих глікозидів гіпокаліємія може спричинити посилення аритмії, тахікардію, артеріальну гіпотензію, шок, також можуть спостерігатися слабкість, нудота, блювання, спрага, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м'язів, парестезія, виснаження, розлади свідомості. Гідрохлоротіазид видаляється шляхом гемодіалізу, проте ступінь видалення не встановлений.

#### **Побічні реакції.**

Нижченаведені побічні реакції класифіковані за категоріями система-орган-клас та за частотою виникнення, з використанням таких критеріїв оцінки частоти: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\ 000$ ), частота невідома (не може бути оцінена за доступними даними).

#### *З боку нервової системи*

Частота невідома: дисгевзія.

### *З боку серцево-судинної системи*

Частота невідома: дозозалежні ортостатичні ефекти.

### *Гепатобіліарні розлади*

Рідко: гепатит.

### *З боку шкіри та імунної системи*

Частота невідома: шкірний червоний вовчак.

### *Результати досліджень*

Рідко: гіперкаліємія, збільшення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ).

Побічні реакції, які спостерігалися при застосуванні однієї з діючих речовин окремо та які потенційно можуть виникати при застосуванні комбінації лозартану калію/гідрохлоротіазиду, включають:

### Побічні реакції, пов'язані з лозартаном

#### *З боку крові та лімфатичної системи*

Нечасто: анемія, хвороба Шенлейна-Геноха, екхімоз, гемоліз.

Частота невідома: тромбоцитопенія.

#### *З боку імунної системи*

Рідко: гіперчутливість – анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, включаючи набряк гортані та голосових зв'язок, що призводить до обструкції дихальних шляхів і/або набрякання обличчя, губ, глотки і/або язика; в деякого з таких пацієнтів про ангіоневротичний набряк повідомлялось в минулому із зазначенням зв'язку з прийомом інших лікарських засобів, включаючи інгібітори АПФ.

#### *Метаболічні та аліментарні розлади*

Нечасто: відсутність апетиту, подагра.

#### *З боку психіки*

Часто: безсоння.

Нечасто: тривожність, тривожний розлад, панічний розлад, сплутаність свідомості, депресія, незвичні сновидіння, порушення сну, сонливість, порушення пам'яті.

#### *З боку нервової системи*

Часто: головний біль, запаморочення.

Нечасто: нервозність, парестезія, периферична нейропатія, тремор, мігрень, синкопе.



### *З боку органів зору*

Нечасто: нечіткість зору, відчуття печіння або поколювання в очах, кон'юнктивіт, зниження гостроти зору.

### *З боку органів слуху та рівноваги*

Нечасто: вертиго, відчуття шуму/дзвону у вухах.

### *З боку серцево-судинної системи*

Нечасто: артеріальна гіпотензія, ортостатична артеріальна гіпотензія, стерналгія, стенокардія, атривентрикулярна (АВ) блокада II ступеня, цереброваскулярна подія, інфаркт міокарда, посилене серцебиття, аритмії (фібриляція передсердь, синусова брадикардія, тахікардія, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків), васкуліт.

### *З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння*

Часто: кашель, інфекції верхніх дихальних шляхів, закладеність носа, синусит, синусове порушення.

Нечасто: відчуття дискомфорту в глотці, фарингіт, ларингіт, задишка, бронхіт, носова кровотеча, риніт, застійні явища у легенях.

### *З боку травної системи*

Часто: біль у животі, нудота, діарея, диспепсія.

Нечасто: запор, зубний біль, сухість у роті, метеоризм, гастрит, блювання, кишкова непрохідність.

Частота невідома: панкреатит.

### *Гепатобіліарні розлади*

Частота невідома: порушення функції печінки.

### *З боку шкіри та її похідних*

Нечасто: алопеція, дерматит, сухість шкіри, еритема, гіперемія, підвищена чутливість до світла, свербіння, висипання, кропив'янка, надмірна пітливість.

### *З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини*

Часто: м'язові спазми, біль у спині, біль у ногах, міалгія.

Нечасто: біль у руках, набрякання суглобів, біль у колінах, м'язово-скелетний біль, біль у плечах, ригідність опорно-рухового апарату, артралгія, артрит, біль у тазостегнових суглобах, фіброміалгія, м'язова слабкість.

Частота невідома: рабдоміоліз.

### *З боку нирок та сечовивідних шляхів*

Часто: порушення функції нирок, ниркова недостатність.

Нечасто: ніктурія, часте сечовиділення, інфекції сечовивідних шляхів.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз*

Нечасто: зниження лібідо, еректильна дисфункція/імпотенція.

*Загальні розлади*

Часто: астенія, втомлюваність, біль у грудях.

Нечасто: набряк обличчя, набряк, підвищення температури тіла.

Частота невідома: грипоподібні симптоми, загальне нездужання.

*Результати досліджень*

Часто: гіперкаліємія, невелике зниження гематокритного числа та рівня гемоглобіну, гіпоглікемія.

Нечасто: невелике збільшення рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові.

Дуже рідко: збільшення рівня ферментів печінки та білірубіну.

Частота невідома: гіпонатріємія.

Побічні реакції, пов'язані з гідрохлоротіазидом

*Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (у т.ч. кісти та поліпи)*

Частота невідома: НМРШ (БКК і ПКК).

*З боку крові та лімфатичної системи*

Нечасто: агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія, лейкопенія, пурпура, тромбоцитопенія.

*З боку імунної системи*

Рідко: анафілактичні реакції.

*Метаболічні та аліментарні розлади*

Нечасто: відсутність апетиту, гіперглікемія, гіперурикемія, гіпокаліємія, гіпонатріємія.

*З боку психіки*

Нечасто: безсоння.

*З боку нервової системи*

Часто: цефалгія (головний біль).

*З боку органів зору*

Нечасто: транзиторна нечіткість зору, ксантопсія.

Частота невідома: гостра міопія, вторинна гостра закритокутова глаукома, хоріоїдальний випіт.

*З боку серцево-судинної системи.*

Нечасто: некротизуючий ангіїт (васкуліт, шкірний васкуліт).

*З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння*

Нечасто: респіраторний дистрес-синдром, у тому числі пневмоніт та набряк легень.

Дуже рідко: Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку травної системи*

Нечасто: запалення слинної залози, спазми, подразнення слизової оболонки шлунка, нудота, блювання, діарея, запор.

*Гепатобіліарні розлади*

Нечасто: жовтяниця (внутрішньопечінковий холестаза), панкреатит.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини*

Нечасто: підвищена чутливість до світла, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз.

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини*

Нечасто: м'язові спазми.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів*

Нечасто: глюкозурія, інтерстиційний нефрит, ниркова дисфункція, ниркова недостатність.

*Загальні розлади*

Нечасто: підвищення температури тіла, запаморочення.

*Опис окремих небажаних реакцій*

НМРШ: на підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігається кумулятивний дозозалежний зв'язок між гідрохлоротіазидом і НМРШ (див. також розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після затвердження лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для даного лікарського засобу. Медичні працівники мають повідомляти про усі підозрювані небажані реакції через національну систему повідомлень.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

№ 30 (10x3), № 90 (10x9): по 10 таблеток у блістері; по 3 або 9 блістерів у картонній коробці.

№ 15 (15x1), № 30 (15x2), № 90 (15x6): по 15 таблеток у блістері; по 1, 2 або 6 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Санофі-Авентіс Сп. з о.о.

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

Вул. Любельська 52, 35-233 Жешув, Польща.

**Заявник.**

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна».

**Місцезнаходження заявника.**

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