

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## Лоріста® Н (Lorista® Н)

### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг лозартану калію та 12,5 мг гідрохлоротіазиду;

*допоміжні речовини:* крохмаль прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол 4000, тальк, барвник хіноліновий жовтий (Е 104), титану діоксид (Е 171).

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

**Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати антагоністів ангіотензину II.

Код АТС С09D А01.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Лікування артеріальної гіпертензії, коли монотерапія лозартаном або монотерапія гідрохлоротіазидом є недостатньою.

#### **Противоказання.**

- Підвищена чутливість до лозартану, речовин, що є похідними сульфонамідів (таких як гідрохлоротіазид), або добудь-яких допоміжних речовин.
- Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Тяжка ниркова недостатність (а саме – кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Анурія.
- Виражена печінкова недостатність, холестаза, обструктивні захворювання жовчовивідних шляхів.
- Терапевтично резистентна гіпокаліємія або гіперкальціємія.
- Стійка гіпонатріємія.
- Симптоматична гіперурикемія/подагра.
- Одночасне застосування з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>) (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### **Спосіб застосування та дози.**

Лоріста® Н можна застосовувати з іншими антигіпертензивними засобами.

Таблетки препарату слід ковтати, запиваючи склянкою води.

Застосування препарату не залежить від прийому їжі.

#### **Артеріальна гіпертензія**

Комбінацію лозартану та гідрохлоротіазиду не слід застосовувати як початкову терапію. По можливості доцільно титрувати дози компонентів препарату (лозартану та гідрохлоротіазиду).

При недостатній ефективності монотерапії компонентами препарату можна застосовувати безпосередньо комбінований препарат. Звичайною початковою та підтримуючою дозою для більшості пацієнтів є 1 таблетка препарату Лоріста® Н (50 мг/12,5 мг) 1 раз на добу. Хворим, у яких застосування 1 таблетки Лоріста® Н не дає достатнього ефекту, дозу препарату можна підвищити до 2 таблеток Лоріста® Н 1 раз на добу (вранці).

Максимальний гіпотензивний ефект досягається у межах 3-4 тижнів лікування. Максимально рекомендована доза становить 2 таблетки препарату Лоріста® Н 1 раз на добу.

*Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю та пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі*

Пацієнтам з помірною нирковою недостатністю (а саме – кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) корекція початкової дози не потрібна.

Лозартан та гідрохлоротіазид у таблетках не рекомендується застосовувати пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі. Лозартан/гідрохлоротіазид у таблетках протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (а саме – кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

*Застосування пацієнтам зі зменшенням внутрішньосудинного об'єму циркулюючої рідини*

Корекцію дефіциту об'єму рідини та/або натрію слід проводити перед початком застосування лозартану /гідрохлоротіазиду у таблетках.

*Застосування пацієнтам з печінковою недостатністю*

Лозартан/гідрохлоротіазид протипоказаний пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю.

*Застосування пацієнтам літнього віку*

Пацієнтам літнього віку коригування дози, як правило, не потрібне.

### ***Побічні реакції.***

Побічні реакції, які можуть виникнути під час лікування лозартаном, класифіковані у групи за частотою появи: дуже часто: □1/10; часто: □1/100 - <1/10; нечасто: □1/1000 - <1/100; рідко: □1/10000 - <1/1000; дуже рідко: <1/10000; невідомо (не можна підрахувати за наявними даними).

У дослідженнях при артеріальній гіпертензії запаморочення було єдиним побічним ефектом, пов'язаним з діючою речовиною і зустрічався понад 1 % хворих (достовірно більш ніж у групі плацебо).

*Порушення з боку гепатобіліарної системи*

Рідко: гепатит.

*Зміни лабораторних показників*

Рідко: гіперкаліємія, підвищення рівня АЛТ.

Додаткові побічні ефекти, які спостерігалися при застосуванні одного з окремих компонентів препарату і можуть бути потенційними побічними ефектами препарату при застосуванні лозартану калію /гідрохлоротіазиду, такі:

Лозартан

*Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи*

Нечасто: анемія, пурпура Шенляйна-Геноха, екхімоз, гемоліз.

*Порушення з боку імунної системи*

Рідко: анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, кропив'янка.

*Порушення з боку метаболізму та харчування*

Нечасто: анорексія, подагра.

*Психічні розлади*

Часто: безсоння.

Нечасто: тривога, тривожний стан, сплутаність свідомості, депресія, нічні жахіття, порушення сну, сонливість, порушення пам'яті.

*Порушення з боку нервової системи*

Часто: головний біль, запаморочення

Нечасто: нервозність, парестезії, периферична нейропатія, тремор, мігрень, непритомність.

*Порушення з боку органів зору*

Нечасто: помутніння зору, відчуття печіння/свербіж в очах, кон'юнктивіт, порушення зору.

*Порушення з боку органів слуху і вестибулярного апарату*

Нечасто: запаморочення та шум у вухах.

*Порушення з боку серцево-судинної системи*

Нечасто: артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, біль у грудній клітці, стенокардія, атріовентрикулярна блокада II ступеня, цереброваскулярні порушення, інфаркт міокарда, відчуття серцебиття, аритмії (трепотіння передсердь, синусова брадикардія, тахікардія, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків серця).

*Порушення з боку судинної системи*

Нечасто: васкуліт.

*Порушення з боку дихальної системи та органів середостіння*

Часто: кашель, запалення верхніх дихальних шляхів, закладеність носа, гайморит, зміни у носових пазухах.

Нечасто: відчуття фарингеального дискомфорту, фарингіт, ларингіт, задишка, бронхіт, носова кровотеча, риніт, порушення прохідності дихальних шляхів.

*Порушення з боку травного тракту*

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

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

*Порушення з боку гепатобіліарної системи*

Невідомо: функціональні порушення печінки.

*Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин*

Іноді: алопеція, дерматит, сухість шкіри, еритема, почервоніння, світлочутливість, свербіж, висипання, кропив'янка, підвищене потовиділення.

*Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучних тканин*

Часто: м'язові судоми, біль у спині, біль у ногах, міальгія.

Нечасто: біль у руках, набряки суглобів, біль у колінах, кісткові і м'язові болі, біль у плечах, відчуття скутості у суглобах, артралгія, артрит, коксалгія, фіброміалгія, м'язова слабкість, біль у тазостегновому суглобі.

Дуже рідко: рабдоміоліз.

*Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів*

Нечасто: ніктурія, інтенсивне виділення сечі, інфекції сечовивідних шляхів.

*Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз*

Нечасто: зниження лібідо, імпотенція.

*Системні порушення та ускладнення у місці введення*

Часто: підвищена втомлюваність, біль у грудній клітці.

Нечасто: набряк обличчя, підвищення температури.

*Зміни лабораторних показників*

Часто: гіперкаліємія, незначне зниження рівня гематокриту та гемоглобіну.

Нечасто: незначне зниження концентрації залишкового азоту та креатиніну.

Дуже рідко: збільшення активності печінкових ферментів і рівня білірубіну.

Гідрохлоротіазид

*Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи*

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

*Порушення з боку імунної системи*

Рідко: анафілактична реакція.

*Порушення з боку метаболізму та харчування*

Нечасто: анорексія, гіперглікемія, гіперурикемія, гіпокаліємія, гіпонатріємія.

*Психічні розлади*

Нечасто: безсоння, зміна настрою.

*Порушення з боку нервової системи*

Часто: головний біль.

*Порушення з боку органів зору*

Нечасто: тимчасове помутніння зору, ксантопсія.

*Порушення з боку судинної системи*

Нечасто: некротизуючий ангіїт (васкуліт і шкірний васкуліт).

*Порушення з боку дихальної системи та органів середостіння*

Нечасто: респіраторний дистрес, включаючи пневмоніт та набряк легенів.

*Порушення з боку травного тракту*

Нечасто: запалення слинних залоз, кишкові спазми, подразнення шлунка, нудота, блювання, діарея, запори.

*Порушення з боку гепатобіліарної системи*

Нечасто: жовтяниця (внутрішньопечінкова холестатична), панкреатит.

*Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин*

Нечасто: світлочутливість, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз.

Нечасто: синдром Стівенса-Джонсона; шкірні реакції, що нагадують шкірну форму системного червоного вовчака; реактивація шкірної форми червоного вовчака.

*Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучних тканин*

Нечасто: м'язові судоми.

*Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів*

Нечасто: глікозурія, інтерстиціальний нефрит, дисфункція нирок, ниркова недостатність.

*Системні порушення та ускладнення у місці введення*

Нечасто: підвищення температури тіла, запаморочення.

### ***Передозування.***

Специфічних даних щодо лікування передозування препаратом немає. Терапія передозування симптоматична і підтримуюча. Потрібно перервати курс терапії препаратом і ретельно контролювати стан пацієнта. Якщо препарат прийнято нещодавно, потрібно викликати блювання і застосувати заходи, спрямовані на усунення дегідратації, електролітних порушень, печінкової коми та артеріальної гіпотензії.

#### Лозартан

Дані про передозування препарату у людей обмежені. Найбільш імовірними проявами передозування є артеріальна гіпотензія, тахікардія; брадикардія може бути наслідком парасимпатичної (вагусної) стимуляції. У випадку 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. При одночасному прийомі серцевих глікозидів гіпокаліємія може спричинити посилення аритмій.

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

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### *Вагітність*

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування препаратом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних. Відомо, що застосування інгібіторів ангіотензину II під час II й III триместру вагітності може спричинити фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідрамніон з гіпоплазією легень, ретардацію окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркову недостатність, артеріальну гіпотензію, гіперкаліємію).

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

Немовлят, матері яких приймали інгібітори ангіотензину II, слід ретельно контролювати на предмет артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії (див. розділ «Протипоказання», «Особливості застосування»).

#### Гідрохлоротіазид

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

Гідрохлоротіазид проникає через плацентарний бар'єр. На основі фармакологічного механізму 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.

Гідрохлоротіазид не слід застосовувати для лікування гестаційного набряку, а також гестаційної артеріальної гіпертензії або преєклампсії через ризик зниження об'єму плазми крові та виникнення матково-плацентарної гіпоперфузії, без сприятливої дії на перебіг захворювання.

Гідрохлоротіазид не слід застосовувати для лікування артеріальної гіпертензії у вагітних жінок, за винятком випадків, коли не можна застосовувати альтернативне лікування.

#### *Годування груддю*

Не рекомендується застосовувати препарат, через відсутність достатніх даних щодо застосування 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.

### ***Діти.***

Досвід застосування препарату для лікування дітей відсутній, тому лозартан/гідрохлоротіазид не слід застосовувати даній категорії пацієнтів.

### ***Особливості застосування.***

#### **Лозартан**

##### *Підвищена чутливість*

Можливе виникнення ангіоневротичного набряку. Слід встановити ретельний контроль за пацієнтами, в яких в анамнезі був ангіоневротичний набряк (набряк обличчя, губ, гортані та/або язика).

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

У пацієнтів із дефіцитом об'єму рідини, що циркулює, та/або натрію в організмі внаслідок інтенсивного застосування діуретиків, обмеження вживання солі, діареї або блювання, може виникати симптоматична артеріальна гіпотензія, особливо після прийому першої дози та після підвищення дози. Подібні стани вимагають проведення їх корекції до застосування препарату або зменшення початкової дози.

##### *Порушення водно-електролітного балансу*

У пацієнтів із нирковою недостатністю, як хворих на цукровий діабет, так і без нього, часто виникають порушення електролітного балансу, які вимагають корекції. Під час клінічних випробувань, проведених серед пацієнтів з діабетом II типу та нефропатією, частота виникнення гіперкаліємії була вищою у групі, яка отримувала лозартан, порівняно з групою плацебо. Тому необхідно регулярно контролювати концентрацію калію у плазмі крові та показники кліренсу креатиніну. Особливо ретельного спостереження вимагають пацієнти з серцевою недостатністю та кліренсом креатиніну від 30 до 50 мл/хв. Одночасно з лозартаном не рекомендується застосовувати калійзберігаючі діуретики, добавки, що містять калій, та замінники солі з калієм.

##### *Порушення функції печінки*

Ґрунтуючись на фармакокінетичних даних, які свідчать про суттєве збільшення концентрацій лозартану у плазмі крові у пацієнтів із цирозом печінки, пацієнтам, в анамнезі у яких є порушення функції печінки, необхідно зменшити дозу препарату. Досвіду терапевтичного застосування лозартану пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю немає. Тому лозартан не можна приймати пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю.

##### *Порушення функції нирок*

Як наслідок інгібування ренін-ангіотензинової системи, спостерігалися зміни у функціонуванні нирок, у тому числі ниркова недостатність (зокрема у пацієнтів, у яких робота нирок залежить від функціонування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, наприклад при тяжкій серцевій недостатності або наявності фонової дисфункції нирок). Як і при застосуванні інших препаратів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, у пацієнтів із двостороннім стенозом ниркової артерії або стенозом ниркової артерії єдиної нирки спостерігається збільшення рівня сечовини крові та сироваткового креатиніну. Лозартан слід з обережністю застосовувати пацієнтам із двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом ниркової артерії єдиної нирки.

##### *Трансплантація нирки*

Досвіду застосування препарату пацієнтам, які нещодавно перенесли трансплантацію нирок, немає.

##### *Первинний гіперальдостеронізм*

Пацієнти з первинним альдостеронізмом, як правило, не реагують на лікування антигіпертензивними препаратами, механізм дії яких полягає у пригніченні ренін-ангіотензинової системи. Тому їм не рекомендується застосовувати таблетки лозартану.

##### *Ішемічна хвороба серця та цереброваскулярне захворювання*

Як і при застосуванні будь-яких інших антигіпертензивних препаратів, швидке зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цереброваскулярним захворюванням може спричинити інфаркт міокарда або інсульт.

##### *Серцева недостатність*

У пацієнтів із серцевою недостатністю, з порушенням функції нирок чи без, при застосуванні лозартану, які і при застосуванні будь-яких інших лікарських засобів, що діють на ренін-ангіотензинову систему, існує ризик виникнення тяжкої артеріальної гіпотензії та (дуже часто – гострої) ниркової недостатності. У пацієнтів із серцевою недостатністю та супутньою тяжкою нирковою недостатністю, у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (IV клас за класифікацією NYHA), а також у пацієнтів із серцевою недостатністю

та серцевими аритміями, які супроводжуються клінічними проявами та становлять загрозу для життя, достатнього досвіду застосування лозартану немає. Тому цим категоріям пацієнтів лозартан слід застосовувати з обережністю. Комбінацію лозартану з бета-блокаторами також слід застосовувати з обережністю.

*Стеноз аортального та мітрального клапана, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія*

Як і при застосуванні інших вазодилаторів, слід виявляти особливу обережність у пацієнтів зі стенозом аортального або мітрального клапана або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

*Вагітність*

Прийом антагоністів рецепторів ангіотензину II не слід розпочинати у період вагітності. Якщо продовження терапії антагоністами рецепторів ангіотензину II не вважається важливим, пацієнтку, які планують вагітність, слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має затверджений профіль безпеки застосування під час вагітності. Якщо виявлена вагітність, лікування лозартаном слід негайно припинити, та, якщо це можливо, слід розпочати альтернативну терапію.

*Інші попередження і застереження*

Подібно до інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, лозартан та інші антагоністи ангіотензину є менш ефективними у зниженні артеріального тиску у чорношкірих пацієнтів, порівняно з представниками інших рас, найімовірніше, внаслідок більш високої частоти осіб із низьким рівнем реніну у популяції чорношкірих пацієнтів за артеріальною гіпертензією.

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

При супутньому застосуванні аліскірену та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ підвищується ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зміни функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність. У зв'язку з подвійною блокадою ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) супутнє застосування аліскірену та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ не рекомендується (див.розділ«Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).У випадку крайньої необхідності подвійної блокади РААС слід ретельно перевіряти функцію нирок, рівень електролітів у крові та артеріальний тиск. Не слід одночасно застосовувати антагоністи рецепторів ангіотензину II та інгібітори АПФ пацієнтам з цукровим діабетом.

Гідрохлоротіазид

*Артеріальна гіпотензія та порушення водно-електролітного балансу*

Як і при застосуванні інших засобів антигіпертензивної терапії, у деяких пацієнтів можливий розвиток симптоматичної гіпотензії. Пацієнти повинні бути обстежені з метою виявлення клінічних ознак порушення водно-електролітного балансу, наприклад нестачі рідини, гіпонатріємії, гіпохлоремічного алкалозу, гіпомагніємії або гіпокаліємії, які можуть виникнути внаслідок інтеркурентної діареї або блювання. У таких пацієнтів через відповідні проміжки часу слід проводити періодичне визначення сироваткових електролітів. Дилуційна гіпонатріємія може виникати у хворих з набряками у спекотну погоду.

*Метаболічні та ендокринні ефекти*

Тіазиди здатні змінювати толерантність до глюкози. Може бути потрібною корекція доз антидіабетичних препаратів, включаючи інсулін. Під час терапії тіазидами прихований цукровий діабет може проявитися. Тіазиди можуть зменшувати екскрецію кальцію з сечею. Тіазиди можуть також викликати незначне і скороминуще зростання рівня кальцію у сироватці крові. Виражена гіперкальціємія може бути ознакою прихованого гіперпаратиреозу. Прийом тіазидів має бути припинений перед проведенням дослідження функцій паращитовидних залоз.

Підвищення рівнів холестерину і тригліцеридів також може бути пов'язане з терапією діуретиками тіазидового ряду.

Терапія тіазидами може призвести до гіперурикемії і/або подагри у деяких пацієнтів. Через те, що лозартан зменшує вміст у сечі сечової кислоти, лозартан у комбінації з гідрохлоротіазидом зменшує гіперурикемію, спричинену діуретиком.

*Печінкова недостатність*

Тіазиди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції печінки або прогресуючою хворобою печінки, оскільки він може спричинити появу внутрішньопечінкового холестазу та оскільки незначні зміни водно-електролітного балансу можуть спричинити печінкову кому. Препарат протипоказаний пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю.

*Інші стани*

У пацієнтів, які отримують тіазиди, алергічні реакції можуть виникати незалежно від наявності в анамнезі алергічних станів або бронхіальної астми. Повідомлялося про рецидиви або погіршення перебігу системного червоного вовчака у пацієнтів, які отримували тіазиди.

*Особлива інформація про деякі з допоміжних речовин*

Препарат містить лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід приймати цей препарат

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

З огляду на можливість розвитку таких побічних реакцій як запаморочення та артеріальна гіпотензія, препарат слід застосовувати з обережністю при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами

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

Лозартан

Були повідомлення про те, що рифампіцин та флуконазол знижують рівень активного метаболіту. Клінічні наслідки цих взаємодій не оцінювалися.

Як і інші препарати, що блокують рецептори ангіотензину II або їх ефекти, супутній прийом калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону, тріматерену, амilorиду), калієвих добавок або сольових замінників, що містять калій, може призвести до збільшення рівня калію в сироватці. Супутнє застосування не рекомендується.

Як і при застосуванні інших лікарських засобів, які впливають на виведення натрію, може бути зменшене виведення літію. Тому слід ретельно контролювати рівень літію в сироватці, якщо солі літію застосовують разом з антагоністами рецепторів ангіотензину II.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (ацетилсаліцилова кислота в режимі протизапального дозування, селективні інгібітори ЦОГ-2) та неселективні нестероїдні протизапальні лікарські засоби можуть зменшити антигіпертензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II. Супутній прийом антагоністів рецепторів ангіотензину II або діуретиків та нестероїдних протизапальних лікарських засобів може призвести до погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, та збільшення рівня калію в сироватці, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок. Таку комбінацію слід приймати з обережністю, особливо особам літнього віку. Пацієнти потребують забезпечення адекватної гідратації і проведення ретельного контролю функції нирок на початку супутньої терапії та періодично після неї.

У деяких пацієнтів з порушенням функції нирок супутній прийом антагоністів рецепторів ангіотензину II та препаратів, які пригнічують циклооксигеназу 2, може призвести до подальшого погіршення функції нирок. Ці ефекти, як правило, є оборотними.

Інші препарати, які можуть спричинити артеріальну гіпотензію як основне захворювання або побічний ефект, – це трициклічні антидепресанти, нейролептики, баклофен, аміфостин. Супутнє застосування цих препаратів може підвищити ризик артеріальної гіпотензії.

Дослідження показали, що внаслідок подвійної блокади РААС при супутньому застосуванні інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищується ризик побічних реакцій таких як, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та зміни функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність порівняно із застосуванням одного агента ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Гідрохлоротіазид

При одночасному застосуванні зазначені препарати можуть взаємодіяти з діуретиками тіазидового ряду:

*Алкоголь, барбітурати, наркотичні засоби або антидепресанти*

Може посилитися ортостатична гіпотензія.

*Антидіабетичні засоби (пероральні препарати та інсулін)*

Застосування тіазидів може впливати на переносимість глюкози. Може виникнути необхідність у зміні дози антидіабетичних засобів. Метформін слід застосовувати з обережністю, оскільки існує ризик виникнення лактоцидозу, спричиненого можливою функціональною недостатністю нирок, пов'язаного з застосуванням гідрохлоротіазиду.

### *Інші гіпотензивні засоби*

Адитивний ефект.

### *Холестирамін і коlestипол, смоли*

У присутності аніонообмінних смол погіршується всмоктування гідрохлоротіазиду. Одноразова доза смол, холестираміну і коlestиполу зв'язує гідрохлоротіазид і відповідно на 85 % або на 43 % знижує його всмоктування з шлунково-кишкового тракту.

### *Кортикостероїди, АКТГ*

Збільшується втрата електролітів, особливо ризик виникнення гіпокаліємії.

### *Пресорні аміни (наприклад адреналін)*

Можливе зниження реакції на пресорні аміни. Ступінь цього зниження незначна, тому не виключається застосування цих засобів.

### *Недеполяризуючі скелетно-м'язові релаксанти (наприклад тубокурарин)*

Можливе посилення відповіді на м'язові релаксанти.

### *Препарати літію*

Діуретики зменшують кліренс літію в нирках і підвищують ризик літієвої інтоксикації; супутнє застосування не рекомендується.

### *Препарати, які застосовуються для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон і алопуринол)*

Може стати необхідним зміна дози препаратів, що виводять сечову кислоту, тому що гідрохлоротіазид може збільшувати концентрацію сечової кислоти у плазмі крові. Може стати необхідним збільшення дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне застосування тіазидів може збільшувати ймовірність реакцій гіперчутливості на алопуринол.

### *Антихолінергічні препарати (наприклад атропін, біпериден)*

Підвищення біодоступності діуретиків тіазидового ряду пов'язано зі зниженням рухової активності ШКТ і швидкості випорожнення шлунка.

### *Цитотоксичні засоби (наприклад циклофосфамід, метотрексат)*

Тіазиди можуть знижувати ниркові виділення цитотоксичних засобів і можуть посилювати мієлосупресивну дію.

### *Саліцилати*

При застосуванні великих доз саліцилатів гідрохлоротіазид може посилювати токсичну дію саліцилатів на центральну нервову систему.

### *Метилдофа*

В окремих випадках при спільному застосуванні гідрохлоротіазиду і метилдофи відзначали гемолітичну анемію.

### *Циклоспорин*

При одночасному застосуванні з циклоспоринами підвищується ризик виникнення гіперурикемії і ускладнень на зразок подагри.

### *Серцеві глікозиди*

Спричинена тіазидами гіпокаліємія або гіпомагніємія сприяє формуванню аритмій, спричинених серцевими глікозидами.

### *Препарати, дія яких змінюється від рівня калію в крові:*

Необхідно періодично контролювати концентрацію калію у плазмі крові та проводити контроль ЕКГ при застосуванні комбінованого препарату лозартан/гідрохлоротіазид з препаратами, дія яких залежить від рівня калію у плазмі крові (наприклад серцеві глікозиди та антиаритмічні засоби), а також з препаратами, які спричиняють «torsades de pointes» (шлуночкову тахікардію), включаючи деякі антиаритмічні засоби, оскільки гіпокаліємія сприяє формуванню шлуночкової тахікардії.

- антиаритмічні препарати Іа класу (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати ІІІ класу (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі антипсихотичні засоби (наприклад тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, тріфлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші препарати (наприклад бепридил, цисаприд, дифеманіл, внутрішньовенно введений еритроміцин, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, внутрішньовенно введений вінкамін).

### *Солі кальцію*

Діуретики тіазидового ряду можуть збільшувати вміст кальцію в сироватці крові внаслідок зниженої екскреції. Якщо необхідно застосовувати препарати, що поповнюють вміст кальцію, необхідно регулярно контролювати рівень кальцію в сироватці крові і відповідно до отриманого результату треба визначати дозу цих препаратів.

*Вплив на лабораторні показники*

Через вплив на метаболізм кальцію тіазиди можуть вплинути на результати функціональних тестів парашитовидної залози.

*Карбамазепін*

Ризик симптоматичної гіпонатріємії. Необхідний клінічний нагляд за хворим та лабораторний контроль крові.

*Контрастні речовини, що містять йод*

При дегідратації, спричиненій сечогінними засобами, може збільшуватися ризик гострої ниркової недостатності, особливо при введенні великих доз препаратів, що містять йод. Перед введенням йоду необхідно відновити водний баланс.

*Амфотерицин Б (парентерально введений), кортикостероїди, АКТГ та проносні засоби*

Гідрохлоротіазид може сприяти порушенню водно-електролітного балансу, спричиняючи в основному гіпокаліємію.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Лозартан-гідрохлоротіазид

Доведено, що знижувальна дія на артеріальний тиск компонентів препарату адитивна, таким чином компоненти препарату більшою мірою знижують артеріальний тиск, аніж ці компоненти окремо. Припускають, що ця дія пов'язана з сумацією ефектів компонентів. Крім того, через діуретичний ефект гідрохлоротіазид збільшує активність реніну у плазмі крові та виділення альдостерону, знижує концентрацію калію і збільшує рівень ангіотензину II у плазмі 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 та мінущу урикозуричну дію. Гідрохлоротіазид незначною мірою підвищує рівень сечової кислоти в крові; комбінація лозартану та гідрохлоротіазиду послаблює гіперурикемію, спричинену діуретиком.

Антигіпертензивний ефект препарату зберігається протягом 24 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається при безперервному застосуванні препарату. Крім суттєвого зниження артеріального тиску, терапія препаратом не чинила клінічно значущий вплив на частоту серцевих скорочень.

Комбінація лозартану і гідрохлоротіазиду ефективна у зниженні артеріального тиску у чоловіків і у жінок, пацієнтів негроїдної та європеїдної рас, пацієнтів середнього (< 65 років) та літнього віку (≥ 65 років), а також ефективна в усіх стадіях артеріальної гіпертензії.

Лозартан

Лозартан – це синтетичний антагоніст рецептора ангіотензину II (тип AT<sub>1</sub>), що застосовується перорально. Ангіотензин II, потужний судинозвужувальний засіб, є первинним активним гормоном ренін-ангіотензинової системи і важливим визначальним фактором патофізіології артеріальної гіпертензії.

Ангіотензин II зв'язується з рецепторами AT<sub>1</sub>, які містяться у багатьох тканинах (наприклад гладких м'язів судин, наднирникових залозах, нирках і серці), і чинить кілька важливих біологічних ефектів, у тому числі вазоконстрикцію та звільнення альдостерону.

Лозартан селективно блокує рецептор AT<sub>1</sub>. В умовах *in vitro* та *in vivo* лозартан і його фармакологічно активний метаболіт – карбоксильна кислота (Е 3174) – блокують усі фізіологічно значущі ефекти ангіотензину II незалежно від джерела або шляху синтезу.

Лозартан не зв'язує і не блокує рецептори інших гормонів та іонні канали, важливі для регуляції діяльності серцево-судинної системи. Крім цього, лозартан не впливає на дію ангіотензинперетворювального ферменту (кіназа II), який відповідає за розщеплення брадикініну. Через що не відзначаються небажані дії, пов'язані з підвищеною концентрацією брадикініну. При введенні лозартану гальмується негативна дія ангіотензину II на утворення реніну, що призводить до підвищення активності реніну у плазмі крові.

Підвищення активності реніну призводить до підвищення рівня ангіотензину II у плазмі крові. Незважаючи

на ці підвищення, антигіпертензивна активність та зниження рівня альдостерону у плазмі крові зберігаються, що вказує на ефективне блокування рецептора ангіотензину II. Після припинення терапії лозартаном активність реніну у плазмі крові та концентрація ангіотензину II протягом трьох днів повертається до норми.

Лозартан та його основний активний метаболіт мають виразніший афінитет до рецептора AT<sub>1</sub>, ніж до рецептора AT<sub>2</sub>. Активний метаболіт, за розрахунками об'ємного відсотка, у 10-40 разів ефективніший, ніж лозартан.

Лозартан не впливає на автономні рефлекси і не має тривалого впливу на рівень норадреналіну у плазмі крові.

#### Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид є діуретиком тіазидового ряду. Механізм антигіпертензивної дії діуретика тіазидового ряду повністю невідомий. Тіазиди впливають на ренальний тубулярний механізм електролітної реабсорбції, тим самим безпосередньо підвищуючи екскрецію натрію та хлору у приблизно однакових кількостях.

Діуретичний вплив гідрохлоротіазиду знижує об'єм плазми, підвищує активність реніну у плазмі, підвищує секрецію альдостерону з послідовним зростанням показників калію в сечі і втратою бікарбонату та зниженням рівня калію в сироватці. Можливо, через блокаду ренін-альдостеронової системи супутнє призначення антагоністів рецепторів ангіотензину II сприяє оборотній втраті калію, пов'язаній з діуретиком тіазидового ряду.

Після перорального прийому підсилення діурезу розпочинається протягом двох годин, досягає піку протягом 4 годин і триває протягом 6-12 годин. Антигіпертензивний ефект триває не більше 24 годин.

#### Фармакокінетика.

##### Всмоктування.

###### *Лозартан*

Після перорального застосування лозартан добре всмоктується і зазнає первинного метаболізму, з утворенням одного активного карбоксильного метаболіту та інших фармакологічно неактивних метаболітів. Системна біодоступність лозартану становить приблизно 33 %. Максимальна концентрація лозартану та його активного метаболіту досягається приблизно через годину і через 3-4 години після прийому відповідно. Прийом їжі не спричиняє клінічно значущих відхилень фармакокінетичного профілю.

##### Розподіл

###### *Лозартан*

Більше 99 % лозартану та його активного метаболіту зв'язується з білками плазми крові, переважно з альбумінами. Обсяг розподілу лозартану становить 34 л. У дослідженні на щурах лозартан невеликою мірою або зовсім не проникав через гематоенцефалічний бар'єр.

###### *Гідрохлоротіазид*

Гідрохлоротіазид проникає крізь плацентарний бар'єр, не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр; проникає у грудне молоко.

##### Біотрансформація

###### *Лозартан*

Приблизно 14 % перорально або внутрішньовенно введеної дози лозартану метаболізується у його активний метаболіт. Після перорального або внутрішньовенного введення, позначеного радіоактивним вугіллям (<sup>14</sup>C) лозартану калію, радіоактивність плазми крові спричинена в основному лозартаном та його активним метаболітом. В 1 % досліджених осіб лозартан тільки незначною мірою перетворюється на активний метаболіт.

Крім активного метаболіту, формуються неактивні метаболіти, у тому числі два найважливіших метаболіти, сформовані шляхом гідроксилювання бутилового ланцюга і малий метаболіт, N-2 тетразол глюкуронід.

##### Виведення

###### *Лозартан*

Кліренс лозартану та його активного метаболіту з плазми крові відповідно становить приблизно 600 мл /хв та 50 мл/хв. Кліренс лозартану та його активного метаболіту з нирок приблизно становить відповідно 74 мл/хв і 26 мл/хв. При пероральному введенні із сечею виводиться 4 % застосованої дози лозартану у незміненому вигляді та 6 % – у вигляді активного метаболіту.

Фармакокінетичні властивості лозартану та його активного метаболіту лінійно змінюються при застосуванні пероральних доз лозартану калію до 200 мг.

Після перорального прийому концентрації лозартану та його активного метаболіту у плазмі крові зменшуються поліекспоненціально; період напіввиведення становить приблизно 2 години та 6-9 годин відповідно. При одноразовому дозуванні 100 мг на добу ані лозартан, ані його активний метаболіт істотно не накопичуються у плазмі крові.

І біліарна, і ниркова екскреція відіграють роль в елімінації лозартану та його активних метаболітів. Після прийому пероральної дози позначеного радіоактивним вугіллям ( $^{14}\text{C}$ ) лозартану приблизно 35 % радіоактивності виявляють у сечі, а 58 % – у фекаліях.

#### *Гідрохлоротіазид*

Гідрохлоротіазид не метаболізується, але швидко виводиться нирками. Коли концентрації препарату у плазмі крові контролювали протягом принаймні 24 годин, період напіввиведення з плазми крові гідрохлоротіазиду становив 5,6-14,8 години. Принаймні 61 % пероральної дози виводиться у незміненому вигляді протягом 24 години.

#### Характеристики у пацієнтів

##### *Лозартан-гідрохлоротіазид*

Концентрації лозартану та його активного метаболіту у плазмі крові та всмоктування гідрохлоротіазиду у пацієнтів літнього віку з артеріальною гіпертензією значно не відрізняються від тих, що спостерігаються у молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

##### *Лозартан*

Після перорального застосування пацієнтам з алкогольним цирозом печінки легкого та помірного ступеня тяжкості концентрації лозартану та його активних метаболітів у плазмі крові були відповідно у 5 та у 1,7 рази вищими, ніж у молодих волонтерів.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** жовті, овальні, дещо двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою з рискою з одного боку.

**Термін придатності.** 5 років.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 30°C в оригінальній упаковці для захисту від вологи. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3, або по 6, або по 9 блістерів у картонній коробці;  
По 14 таблеток у блістері; по 1, або по 2, або по 4, або по 6, або по 7 блістерів у картонній коробці

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

KRKA, д.д., Ново место, Словенія/

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia

#### **Місцезнаходження.**

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.