

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Лозап® Плюс

Регистрационный номер: ЛСР-000084

Торговое наименование препарата: Лозап® Плюс.

Группировочное наименование: лозартан + гидрохлоротиазид.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующие вещества: лозартан калия – 50 мг, гидрохлоротиазид – 12,5 мг;

вспомогательные вещества: ядро: маннитол – 89,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 210,0 мг, кроскармеллоза натрия – 18,0 мг, повидон – 7,0 мг, магния стеарат – 3,5 мг; пленочная оболочка: гипромеллоза 2910/5 – 6,8597 мг, макрогол 6000 – 1,9 мг, тальк – 0,8 мг, эмульсия симетикона – 0,3 мг, титана диоксид – 0,1288 мг, краситель Хинолиновый желтый (Quinolin Yellow) (E 104) – 0,011 мг, краситель Пунцовый [Понсо 4R] (Ponceau 4R) (E 124) – 0,0005 мг.

Описание: Продолговатые таблетки светло-желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с разделяющей пополам риской на обеих сторонах.

Фармакотерапевтическая группа: Гипотензивное комбинированное средство (ангиотензина II рецепторов антагонист + диуретик).

Код АТХ: C09DA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Комбинированный препарат, оказывает антигипертензивное действие. Содержит лозартан калия – антагонист рецепторов ангиотензина II (подтип AT₁) (АРА II) и гидрохлоротиазид – тиазидный диуретик.

Лозартан/гидрохлоротиазид

Лозартан и гидрохлоротиазид демонстрируют синергическое антигипертензивное действие, снижая артериальное давление (АД) в большей степени, чем каждый из

компонентов в отдельности. Предполагается, что этот эффект является результатом аддитивного действия обоих компонентов. Кроме того, в результате диуретического действия гидрохлортиазид повышает активность ренина в плазме крови, секрецию альдостерона, снижает концентрацию калия в плазме крови и повышает содержание ангиотензина II. Применение лозартана блокирует все физиологически значимые действия ангиотензина II и уменьшает потери калия, связанные с применением диуретика, посредством ингибирования альдостерона.

Лозартан оказывает легкое и кратковременное урикозурическое действие. Гидрохлортиазид приводит к умеренному повышению содержания мочевой кислоты в плазме крови; комбинация лозартана и гидрохлортиазид способствует ослаблению индуцированной диуретиками гиперурикемии.

Антигипертензивное действие лозартана/гидрохлортиазид сохраняется в течение 24 ч. Несмотря на значительное снижение АД, прием лозартана/гидрохлортиазид не оказывает существенного клинического влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС). В клинических исследованиях показано, что после 12-недельной терапии лозартаном 50 мг/гидрохлортиазидом 12,5 мг минимальное диастолическое АД (измерение в положении сидя) снижалось в среднем на 13,2 мм рт. ст.

Лозартан/гидрохлортиазид эффективно снижает АД у мужчин и женщин, пациентов негроидной, а также других рас, у молодых (< 65 лет) и пожилых (≥ 65 лет) пациентов и при любой степени артериальной гипертензии.

Лозартан

Лозартан является синтетическим блокатором рецепторов ангиотензина II (тип AT₁). Ангиотензин II, мощный вазоконстриктор, является основным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и важнейшим фактором патофизиологии артериальной гипертензии. Ангиотензин II связывается с AT₁-рецепторами, находящимися во многих тканях (в гладких мышцах сосудов, в надпочечниках, почках и сердце) и вызывает ряд биологически важных эффектов, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток. Лозартан селективно блокирует AT₁-рецепторы. Лозартан и его фармакологически активный карбоксильный метаболит E-3174 блокируют все физиологически значимые эффекты ангиотензина II *in vitro* и *in vivo*, независимо от источника и пути синтеза последнего. Лозартан не оказывает агонистического действия и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, играющие важную роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лозартан не подавляет ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) (кининазу II), фермент, расщепляющий

брадикинин. Следовательно, отсутствует потенцирование нежелательных эффектов, опосредованных брадикинином.

При применении лозартана устранение отрицательной обратной реакции ангиотензина II на секрецию ренина приводит к повышению активности последнего в плазме крови. Повышение активности ренина приводит к повышению концентрации ангиотензина II в плазме крови. Несмотря на такое повышение, антигипертензивное действие и снижение концентрации альдостерона в плазме крови сохраняются, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. После прекращения применения лозартана показатели активности ренина в плазме крови и содержания ангиотензина II в течение 3 дней возвращаются к исходным значениям.

И лозартан, и его основной активный метаболит обладают большим сродством к AT_1 -рецепторам, чем к AT_2 -рецепторам. Указанный метаболит в 10-40 раз активнее, чем лозартан.

Частота развития кашля сопоставима у пациентов, принимавших лозартан или гидрохлоротиазид, и значительно ниже, чем при применении ингибиторов АПФ.

У пациентов с артериальной гипертензией, протеинурией без наличия сахарного диабета и принимающих лозартан, отмечалось значительное снижение протеинурии, фракционное выделение белков и иммуноглобулина G. Лозартан стабилизирует скорость клубочковой фильтрации и уменьшает фильтрационную фракцию. В целом лозартан вызывает уменьшение сывороточного содержания мочевой кислоты, сохраняющееся в ходе длительной терапии.

Лозартан не влияет на вегетативные рефлексы и не обладает длительным эффектом в отношении содержания норадреналина в плазме крови. У пациентов с левожелудочковой недостаточностью 25 мг и 50 мг лозартана оказывают положительные гемодинамическое и нейрогуморальное действия, характеризующиеся увеличением сердечного индекса и снижением давления заклинивания легочных капилляров, системного сосудистого сопротивления, системного АД и частоты сердечных сокращений, а также концентраций альдостерона и норадреналина в плазме крови, соответственно. Развитие гипотензии у этих пациентов с сердечной недостаточностью носило дозозависимый характер.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид является тиазидным диуретиком. Механизм антигипертензивного действия данной группы препаратов не до конца известен. Тиазидные диуретики влияют на механизмы реабсорбции электролитов в канальцах почек, непосредственно увеличивая экскрецию натрия и хлоридов в приблизительно эквивалентных количествах. Мочегонное действие гидрохлоротиазида снижает объем плазмы крови, повышает активность ренина в

плазме крови и усиливает секрецию альдостерона с последующим повышением концентрации калия в моче, потерей бикарбонатов и снижением концентрации калия в плазме крови. Связь ренина с альдостероном обеспечивается посредством ангиотензина II, и поэтому сопутствующее применение АРА II, как правило, прекращает потерю калия, обусловленную тиазидными диуретиками.

При приеме внутрь диуретический эффект гидрохлоротиазида начинается через 2 ч, достигает максимума в среднем через 4 ч и продолжается от 6 до 12 ч, гипотензивный эффект сохраняется в течение 24 ч.

Фармакокинетика

Всасывание

Лозартан

Лозартан хорошо всасывается после приема внутрь и подвергается пресистемному метаболизму с образованием активного метаболита карбоновой кислоты, а также других неактивных метаболитов. Системная биодоступность лозартана в форме таблеток составляет приблизительно 33 %. Средние максимальные концентрации (C_{max}) лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 и 3-4 ч, соответственно. При применении лозартана одновременно со стандартизированной пищей не наблюдалось клинически значимого влияния на профиль концентрации препарата в плазме крови.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Распределение

Лозартан

Как лозартан, так и его активный метаболит, более чем на 99 % связываются с белками плазмы крови, главным образом, с альбуминами. Объем распределения лозартана составляет 34 л. Исследования показали, что лозартан плохо проникает или не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный, но не проникает через гематоэнцефалический барьер и не выделяется в грудное молоко.

Метаболизм

Лозартан

Около 14 % дозы лозартана, введенной внутривенно или внутрь, превращается в его активный метаболит. После внутривенного применения и приема внутрь ^{14}C -меченого калия лозартана радиоактивность циркулирующей плазмы крови обусловлена, главным образом, лозартаном и его активным метаболитом. Минимальное превращение лозартана

в его активный метаболит наблюдалось приблизительно у 1 % участников исследований. Кроме активного метаболита, образуются неактивные метаболиты, включая 2 основных метаболита, которые формируются путем гидроксирования бутиловой боковой цепи, и не основной метаболит – *N*-2-тетразолглюкуронид.

Выведение

Лозартан

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет приблизительно 600 мл/мин и 50 мл/мин, соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет приблизительно 74 мл/мин и 26 мл/мин, соответственно. При приеме внутрь около 4 % дозы лозартана выводится в неизменном виде почками и около 6 % дозы выводится почками в виде активного метаболита. Фармакокинетика лозартана и его активного метаболита является линейной при приеме внутрь в дозах до 200 мг лозартана в сутки.

После приема внутрь концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения ($T_{1/2}$) около 2 и 6-9 ч, соответственно. При применении дозы 100 мг 1 раз в день лозартан и его активный метаболит не накапливаются в значительной степени в плазме крови.

Лозартан и его активный метаболит выводятся через кишечник и почками. У людей после приема внутрь ^{14}C -меченого лозартана приблизительно 35 % радиоактивности выводится почками и 58 % - через кишечник.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид не метаболизируется и быстро выводится почками. Около 61 % препарата выводится в неизменном виде. Согласно данным 24-часового определения концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови, его $T_{1/2}$ составляет 5,8-14,8 ч.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Лозартан/гидрохлоротиазид

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови, а также всасывание гидрохлоротиазида у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией значимо не отличаются от показателей, наблюдаемых у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией.

Лозартан

У пациентов с алкогольным циррозом печени легкой и средней степени тяжести при приеме внутрь концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови были, соответственно, в 5 и 1,7 раза больше, чем у молодых мужчин-добровольцев.

Лозартан и его активный метаболит не выводятся при проведении гемодиализа.

Показания к применению

- артериальная гипертензия (у пациентов, для которых комбинированная терапия является оптимальной);
- снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, проявляющееся совокупным снижением частоты сердечно-сосудистой смертности, частоты инсульта и инфаркта миокарда.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата или к другим препаратам, являющимся производными сульфонамида;
- рефрактерная гипокалиемия или гиперкальциемия;
- тяжелое нарушение функции печени;
- обтурационные заболевания желчевыводящих путей;
- холестаз;
- рефрактерная гипонатриемия;
- симптоматическая гиперурикемия и/или подагра;
- тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин);
- одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и пациентов с умеренной и тяжелой степенью почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- одновременное применение с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) у пациентов с диабетической нефропатией (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- анурия;
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, гиповолемические состояния (в том числе диарея, рвота), гипонатриемия (повышенный риск развития артериальной гипотензии у пациентов, находящихся на малосолевой или

бессолевой диете), гипохлоремический алкалоз, гипомагниемия, заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка), нарушения функции печени или прогрессирующие заболевания печени, сахарный диабет, бронхиальная астма (в том числе в анамнезе), отягощенный аллергологический анамнез, ангионевротический отек в анамнезе; одновременное применение с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2 ингибиторами); сердечная недостаточность с сопутствующей почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести, тяжелая хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA, сердечная недостаточность, сопровождающаяся угрожающими жизни аритмиями, ишемическая болезнь сердца, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, цереброваскулярные заболевания, гиперкалиемия, состояние после трансплантации почки (отсутствует опыт применения), аортальный и митральный стеноз, первичный гиперальдостеронизм, острый приступ миопии и/или закрытоугольная глаукома. А также у представителей негроидной расы и у пациентов в возрасте старше 75 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение при беременности

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Применение АРА II во время беременности противопоказано.

Пациенткам, планирующим беременность, следует перейти на альтернативные варианты гипотензивной терапии с установленным профилем безопасности. В случае диагностики беременности во время лечения АРА II терапию следует немедленно прекратить и начать альтернативное лечение.

Известно, что лечение АРА II во время II и III триместров приводит к фетотоксическому воздействию (снижение функции почек, маловодие, задержка оксификации черепа), а также токсичности в отношении новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

В случае применения АРА II во II или III триместре беременности рекомендуется проведение ультразвукового исследования почек и черепа плода.

Детей, матери которых во время беременности принимали АРА II, следует тщательно наблюдать на предмет развития артериальной гипотензии.

Гидрохлоротиазид

Опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно в течение I триместра, ограничен. Исследования на животных являются недостаточными.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и определяется в крови пуповины. Исходя из фармакологического механизма действия гидрохлоротиазида, его применение в течение беременности может ухудшить фето-плацентарный кровоток и привести к нарушениям со стороны плода и новорожденного, таким как желтуха, нарушение водно-электролитного баланса и тромбоцитопения.

Применение гидрохлоротиазида противопоказано во время беременности.

Применение в период грудного вскармливания

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

В связи с отсутствием достаточной информации по безопасности, применение АРА II в период грудного вскармливания противопоказано. В период кормления грудью предпочтение отдается альтернативному лечению с установленным профилем безопасности.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид выделяется с грудным молоком. Тиазиды способны вызвать интенсивный диурез и могут ингибировать выработку молока, поэтому применение гидрохлоротиазида в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Внутрь, вне зависимости от приема пищи.

Артериальная гипертензия

Препарат Лозап[®] Плюс предназначен для лечения пациентов, у которых не удается достичь адекватного контроля АД при применении только лозартана или гидрохлоротиазида в качестве средств монотерапии.

- Начальная доза препарата: 50 мг + 12.5 мг (1 таблетка) в день.
- Для пациентов, у которых не удается добиться адекватного контроля АД, доза препарата может быть увеличена до 100 мг + 25 мг (2 таблетки) 1 раз в день.

Максимальная доза: 100 мг + 25 мг (2 таблетки) 1 раз в день.

Максимальный гипотензивный эффект достигается в течение 3-4 недель после начала лечения.

Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка

Начальная доза препарата Лозап[®] Плюс: 50 мг + 12.5 мг (1 таблетка) в день.

В случаях необходимости нужно увеличить дозу до 100 мг + 25 мг (2 таблетки) 1 раз в день.

Пациенты с нарушением функции почек

- почечная недостаточность средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин): начальная коррекция дозы не требуется;
- тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин): применение препарата противопоказано.

Пациенты со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК)

Необходимо провести коррекцию ОЦК и/или содержания натрия в плазме крови до начала применения препарата.

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата противопоказано.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Коррекция дозы не требуется.

Детский возраст (до 18 лет)

Применение препарата противопоказано.

Побочное действие

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

В клинических исследованиях с лозартаном/гидрохлоротиазидом, побочных реакций, связанных с комбинацией лекарственных средств, не наблюдалось. Побочные реакции ограничиваются ранее наблюдавшимися при применении лозартана и/или гидрохлоротиазида в отдельности.

В контролируемых клинических исследованиях лечения эссенциальной гипертензии у пациентов, получавших лозартан и гидрохлоротиазид, единственной побочной реакцией, проявлявшейся с частотой 1 % и более в сравнении с плацебо, являлось головокружение. Кроме того, имеются другие побочные реакции, о которых сообщалось в процессе применения комбинации лозартана/гидрохлоротиазида.

Ниже представлены все нежелательные реакции, о которых сообщалось при применении комбинации лозартана и гидрохлоротиазида¹, при монотерапии лозартаном² или монотерапии гидрохлоротиазидом³.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – анемия², болезнь Шенлейн-Геноха², экхимоз², гемолиз², агранулоцитоз³, апластическая анемия³,

гемолитическая анемия³, лейкопения³, пурпура³, тромбоцитопения³; частота неизвестна – тромбоцитопения².

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности^{2,3} (анафилактические реакции, ангионевротический отек, в том числе отек гортани и голосовых складок с развитием обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки, и/или языка); у некоторых из этих пациентов имело место развитие ангионевротического отека в анамнезе на фоне применения других препаратов, включая иАПФ.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто – анорексия^{2,3}, подагра², гипергликемия³, гиперурикемия³, гипокалиемия³, гипонатриемия³.

Нарушения психики: часто – бессонница²; нечасто – тревога², тревожное расстройство², паническое расстройство², спутанность сознания², депрессия², необычные сновидения², нарушение сна², сонливость², нарушение памяти², бессонница³.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль^{2,3}, головокружение²; нечасто – повышенная возбудимость², парестезия², периферическая нейропатия², тремор², мигрень², обморок²; частота неизвестна – дисгевзия².

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – нечеткость зрения², ощущение жжения в глазах², конъюнктивит², снижение остроты зрения², в том числе и временное³, ксантопсия³; частота неизвестна – вторичная острая закрытоугольная глаукома³ и/или острая миопия³

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – вертиго², звон в ушах².

Нарушения со стороны сердца: нечасто – выраженное снижение АД², ортостатическая гипотензия², боль в области грудины², стенокардия², атриовентрикулярная блокада II степени², нарушение мозгового кровообращения², инфаркт миокарда², ощущение сердцебиения², аритмии² (фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков)².

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – васкулит², некротический васкулит³, кожный васкулит³; частота неизвестна – дозозависимый ортостатический эффект².

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель², инфекции верхних дыхательных путей², заложенность носа², синусит², нарушения со стороны носовых пазух²; нечасто – ощущение дискомфорта в глотке², фарингит², ларингит², диспноэ², бронхит², носовые кровотечения², ринит², заложенность дыхательных путей², респираторный дистресс-синдром, включая пневмонит и некардиогенный отек легких³.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в области живота², тошнота², диарея², диспепсия²; нечасто – запор² (включая стойкий запор), зубная боль², сухость во рту², метеоризм², гастрит², рвота²; нечасто – сиаладенит³, спазм³, гастрит³, тошнота³, рвота³, диарея³, запор³, панкреатит³; частота неизвестна – панкреатит².

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – гепатит¹, нечасто – холестатическая желтуха³; частота неизвестна – нарушение функции печени².

Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – алопеция², дерматит², сухость кожи², эритема², гиперемия², фоточувствительность^{2,3}, кожный зуд², крапивница^{2,3}, кожная сыпь², повышенное потоотделение², токсический эпидермальный некролиз³; частота неизвестна – кожная форма системной красной волчанки³.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – мышечные судороги², боль в спине², боль в нижних конечностях², миалгия; нечасто – боль в верхних конечностях², отечность суставов², боль в области коленных суставов², боль в области плечевых суставов², боль в мышцах и костях², ригидность суставов², артралгия², артрит², боль в тазобедренном суставе², фибромиалгия², мышечная слабость², мышечные судороги³; частота неизвестна – рабдомиолиз².

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – нарушение функции почек², почечная недостаточность²; нечасто – никтурия, учащенное мочеиспускание², инфекции мочевыводящих путей², глюкозурия³, интерстициальный нефрит³, нарушение функции почек³, почечная недостаточность³.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – снижение либидо², эректильная дисфункция².

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения², повышенная утомляемость², боль в груди²; нечасто – отечность лица², периферические отеки², лихорадка^{2,3}, головокружение³; частота неизвестна – гриппоподобные симптомы², слабость².

Лабораторные и инструментальные данные: часто – гиперкалиемия², снижение гематокрита и гемоглобина², гипогликемия²; нечасто – повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови²; редко – гиперкалиемия¹, повышение активности аланинаминотрансферазы¹; очень редко – повышение активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина в плазме крови²; частота неизвестна – гипонатриемия².

Передозировка

Нет данных о специфическом лечении передозировки комбинацией лозартан/гидрохлоротиазид. Прием препарата должен быть прекращен, а пациент

подлежит наблюдению. При передозировке показана симптоматическая терапия: промывание желудка в случае, если препарат принят недавно, а также устранение обезвоживания, водно-электролитных нарушений и снижения АД стандартными методами (восстановление ОЦК и водно-электролитного баланса).

Лозартан

Наиболее частыми проявлениями передозировки являются выраженное снижение АД и тахикардия; брадикардия может быть последствием парасимпатической (вагусной) стимуляции. В случае симптоматической артериальной гипотензии показана поддерживающая инфузионная терапия. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

Гидрохлоротиазид

Наиболее часто симптомы передозировки являются следствием дефицита электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратации из-за чрезмерного диуреза. При одновременном приеме сердечных гликозидов гипокалиемия может усугублять течение аритмий. Специфического антидота при передозировке гидрохлоротиазидом нет. Не установлено, в какой степени гидрохлоротиазид может быть удален из организма с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лозартан

Были описаны случаи снижения концентрации активного метаболита в плазме крови при одновременном применении рифампицина и флуконазола. Оценка клинических данных таких взаимодействий не проводилась.

Как и при лечении другими препаратами, блокирующими рецепторы ангиотензина II или его эффекты, одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или содержащих калий заменителей соли может привести к повышению содержания калия в плазме крови. Одновременное применение данных препаратов не рекомендуется.

Как и при лечении другими препаратами, влияющими на выведение натрия, лозартан может замедлять выведение лития. Поэтому при одновременном назначении солей лития и АРА II необходимо тщательно контролировать концентрацию солей лития в плазме крови.

При одновременном применении АРА II и НПВП, например, селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловой кислоты в дозах, применяемых для противовоспалительного эффекта, и неселективных НПВП, может отмечаться ослабление

антигипертензивного действия лозартана. Одновременное применение АРА II или диуретиков и НПВП может быть причиной повышенного риска ухудшения функции почек, в том числе острой почечной недостаточности и повышения содержания калия в плазме крови, особенно у пациентов с исходными нарушениями функции почек. Комбинированное лечение следует назначать с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Следует обеспечивать адекватную гидратацию пациентов и контролировать функцию почек после начала комбинированного лечения и периодически в процессе лечения.

У некоторых пациентов с нарушениями функции почек, получающих лечение НПВП, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2, одновременное применение АРА II может усугубить нарушение функции почек. Эти эффекты обычно носят обратимый характер. Имеются доказательства того, что одновременное применение иАПФ, АРА II или алискирена увеличивает риск возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением препаратов, влияющих на РААС, в качестве средств монотерапии.

Применение лозартана одновременно с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренной и тяжелой степенью почечной недостаточности (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Применение лозартана в сочетании с иАПФ противопоказано пациентам с диабетической нефропатией и не рекомендовано прочим пациентам.

Другие препараты, вызывающие снижение АД, такие как трициклические антидепрессанты, нейролептики, баклофен, амифостин: одновременное применение лозартана с этими препаратами может повышать риск развития артериальной гипотензии.

Гидрохлоротиазид

При одновременном применении с тиазидными диуретиками может наблюдаться взаимодействие со следующими веществами:

Этанол, барбитураты, наркотические вещества или антидепрессанты

Может повышаться риск возникновения ортостатической гипотензии.

Гипогликемические средства (инсулин и препараты для приема внутрь)

Лечение тиазидными диуретиками может влиять на толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция дозы противодиабетических препаратов. Метформин следует применять с осторожностью вследствие риска развития лактоацидоза, вызванного

возможной функциональной почечной недостаточностью, связанной с применением гидрохлоротиазида.

Прочие гипотензивные препараты

Аддитивный эффект.

Колестирамин и колестипол

В присутствии ионообменных смол всасывание гидрохлоротиазида нарушается. Прием разовой дозы колестирамина или колестипола приводит к связыванию гидрохлоротиазида и снижению его всасывания из желудочно-кишечного тракта на 85 % и 43 %, соответственно.

Кортикостероиды, адренокортикотропный гормон (АКТГ)

Возможно усугубление дефицита электролитов, в особенности, гипокалиемии.

Прессорные амины (например, адреналин)

Возможно снижение эффекта прессорных аминов, однако это не исключает возможность их применения.

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарина хлорид)

Возможно усиление действия миорелаксантов.

Препараты лития

Диуретики снижают почечный клиренс лития и значительно повышают риск его токсического воздействия. Рекомендуется избегать одновременного применения гидрохлоротиазида с препаратами лития.

Медицинские препараты, использующиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы противоподагрических лекарственных препаратов, поскольку гидрохлоротиазид может повышать концентрацию мочевой кислоты в плазме крови. Одновременное применение с тиазидами может повысить частоту возникновения реакций гиперчувствительности на аллопуринол.

Антихолинергические препараты (например, атропин, биперидин)

Возможно повышение биодоступности тиазидных диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические препараты (например, циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидные диуретики могут ингибировать выведение цитотоксических препаратов через почки и усиливать их миелосупрессивный эффект.

Салицилаты

В случае применения высоких доз салицилатов гидрохлоротиазид может усиливать их токсическое воздействие на центральную нервную систему.

Метилдопа

Были описаны единичные случаи развития гемолитической анемии у пациентов, одновременно получавших гидрохлоротиазид и метилдопу.

Циклоспорин

Сопутствующее лечение циклоспорином может повышать риск гиперурикемии и осложнений подагры.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия или гипомагниемия, вызванная тиазидными диуретиками, может способствовать развитию аритмий, индуцированных сердечными гликозидами.

Лекарственные препараты, на эффект которых влияют изменения содержания калия в плазме крови

При одновременном назначении гидрохлоротиазида с лекарственными препаратами, на эффект которых влияют изменения содержания калия в плазме крови (например, сердечные гликозиды и противоаритмические препараты), рекомендуется проводить регулярный контроль содержания калия в плазме крови и ЭКГ-мониторинг. Эти меры также рекомендуется проводить при одновременном применении гидрохлоротиазида со следующими лекарственными средствами, которые могут вызывать пируэтную (желудочковую) тахикардию (в том числе противоаритмическими), поскольку гипокалиемия выступает фактором, предрасполагающим к развитию пируэтной тахикардии:

- антиаритмические средства класса IA (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические средства класса III (например, амиодарон, дофетилид, ибутилид); соталол;
- некоторые нейролептики (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамамазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- другие (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин внутривенно, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин внутривенно).

Соли кальция

Тиазидные диуретики могут повышать содержание кальция в плазме крови за счет снижения выведения кальция почками. Если пациент принимает препараты кальция, необходимо проводить контроль содержания кальция в плазме крови и, соответственно, корректировать дозировку препаратов кальция.

Влияние на результаты лабораторных исследований

В связи с влиянием на метаболизм кальция тиазиды могут искажать результаты анализов для оценки функции паращитовидных желез.

Карбамазепин

Существует риск развития симптоматической гипонатриемии. Необходимо проведение клинического наблюдения и лабораторного мониторинга содержания натрия в плазме крови у пациентов, принимающих карбамазепин.

Йодсодержащие контрастные вещества

В случае дегидратации, вызванной применением диуретиков, возрастает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при приеме высоких доз препаратов йода. Перед их введением следует провести регидратацию пациентов.

Амфотерицин В (для парентерального введения), кортикостероиды, адренокортикотропный гормон, стимулирующие слабительные или глицеризин (содержится в солодке)

Гидрохлоротиазид может вызывать развитие дефицита электролитов, в особенности гипокалиемию.

Особые указания

Лозартан

Ангионевротический отек

Пациенты со случаями ангионевротического отека в анамнезе (отек лица, губ, глотки и/или языка) подлежат тщательному наблюдению.

Артериальная гипотензия и снижение объема циркулирующей крови

У пациентов с гиповолемией и/или сниженным содержанием натрия в плазме крови, возникшими в результате интенсивного применения диуретиков, ограничения потребления поваренной соли с пищей, диареи или рвоты возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии (особенно после приема первой дозы). Необходимо провести коррекцию подобных состояний до начала приема лозартана.

Нарушения водно-электролитного баланса

Нарушения водно-электролитного баланса часто возникают у пациентов с нарушениями функции почек, поэтому содержание калия в плазме крови и КК подлежат тщательному контролю, особенно тщательно следует контролировать состояние пациентов с сердечной недостаточностью и КК в диапазоне 30-50 мл/мин. Не рекомендуется одновременное применение лозартана с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и калийсодержащими заменителями соли.

Нарушение функции печени

Данные фармакокинетики свидетельствуют о выраженном повышении концентраций лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени. Исходя из этих данных, лозартан следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести в анамнезе. Опыт применения лозартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени отсутствует, поэтому препарат противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

Нарушение функции почек

Сообщалось о нарушении функции почек вследствие угнетения РААС, в том числе о почечной недостаточности (в частности, у пациентов, функция почек у которых зависит от РААС, например, при тяжелой сердечной недостаточности или имеющихся нарушениях функции почек). Как и в случае применения других препаратов, влияющих на РААС, были описаны случаи повышения концентрации мочевины и креатинина в плазме крови у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий либо со стенозом почечной артерии единственной почки. Данные изменения функции почек могут носить обратимый характер и уменьшаться после отмены лечения. Лозартан следует с осторожностью применять у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом почечной артерии единственной почки.

Трансплантация почки

Опыт применения лозартана у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почек, отсутствует.

Первичный гиперальдостеронизм

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, отсутствует ответ на лечение гипотензивными препаратами, ингибирующими РААС. По этой причине применение лозартана не рекомендуется.

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная болезнь

Как и при приеме любых других гипотензивных препаратов, избыточное снижение АД у пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной болезнью может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Сердечная недостаточность

Как и при лечении другими препаратами, воздействующими на РААС, пациенты с сердечной недостаточностью (сопровождающейся или не сопровождающейся нарушением функций почек) подвергаются риску развития тяжелой артериальной гипотензии, а также нарушений функций почек (зачастую острых).

Стеноз аортального и митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и при лечении другими вазодилататорами, следует соблюдать особую осторожность при лечении пациентов с аортальным или митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Различия, связанные с этнической принадлежностью

По аналогии с другими иАПФ, лозартан и другие АРА II заметно менее эффективны в снижении АД у представителей негроидной расы по сравнению с пациентами других рас. Возможно, это связано с более частыми случаями низкого содержания ренина в популяции представителей негроидной расы с артериальной гипертензией.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Имеются доказательства того, что одновременное применение иАПФ, АРА II или алискирена увеличивает риск возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность).

Применение лозартана одновременно с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или пациентов с умеренной и тяжелой степенью почечной недостаточности (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Применение лозартана в сочетании с иАПФ противопоказано пациентам с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Гидрохлортиазид

Артериальная гипотензия и нарушения водно-электролитного баланса

Как и при лечении любыми другими гипотензивными препаратами, у отдельных пациентов может развиваться симптоматическая артериальная гипотония. Следует контролировать появление у пациентов клинических признаков нарушения водно-электролитного баланса, таких как гиповолемия, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипомагниемия или гипокалиемия, которые могут развиваться на фоне сопутствующей диареи или рвоты. У таких пациентов необходимо периодически (через соответствующие интервалы времени) контролировать содержание электролитов в плазме крови. Гипокалиемия может возникать при назначении гидрохлортиазида, а также любых других сильных диуретиков, особенно при повышенном диурезе, после длительной терапии или при тяжелом циррозе печени. Гипокалиемия может усугубить токсические эффекты дигоксина (например, повышение возбудимости желудочков сердца). Риск гипокалиемии выше у пациентов с циррозом печени, у пациентов с

повышенным диурезом, при недостаточном получении калия с пищей и у пациентов, получающих сопутствующее лечение глюкокортикостероидами, минералокортикостероидами или адренокортикотропным гормоном.

У пациентов с отеками в жаркую погоду может развиваться гиперволемическая гипонатриемия.

Эндокринные и метаболические эффекты

Лечение тиазидами может приводить к нарушению толерантности к глюкозе. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств, в том числе инсулина. Во время лечения тиазидами у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе возможна манифестация сахарного диабета.

Тиазиды могут снижать выведение кальция почками и вызывать небольшое периодическое повышение концентрации кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез лечение тиазидами следует прекратить.

Лечение тиазидными диуретиками может сопровождаться повышением концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови.

У некоторых пациентов лечение тиазидами может провоцировать возникновение гиперурикемии и/или подагры. Поскольку лозартан снижает концентрацию мочевой кислоты, применение лозартана в комбинации с гидрохлоротиазидом может замедлять развитие гиперурикемии, обусловленной действием диуретика.

Нарушение функции печени

Тиазиды необходимо с осторожностью назначать пациентам с нарушениями функции печени или с прогрессирующими заболеваниями печени в связи с риском развития внутрипеченочного холестаза, а также в связи с тем, что незначительные нарушения водно-электролитного баланса могут стать предпосылкой для развития печеночной комы.

Гидрохлоротиазид противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел «Противопоказания»).

Фоточувствительность

Сообщалось о реакциях фоточувствительности при применении тиазидных диуретиков. Если при применении гидрохлоротиазида возникают подобные реакции, рекомендуется прекратить прием препарата. Если повторное лечение диуретиками неизбежно, рекомендуется защитить участки, подверженные воздействию солнечных лучей или искусственного ультрафиолетового излучения.

Антидопинговый тест

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля.

Прочее

На фоне применения гидрохлоротиазида отмечались случаи транзиторной миопии и острого приступа закрытоугольной глаукомы. Факторами риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы могут быть анамнестические данные об аллергических реакциях на производные сульфонида и пенициллина. Симптомы: внезапное начало, резкое снижение остроты зрения или боль в глазу, обычно возникающие в период от нескольких часов до недели после начала терапии. Некупированный приступ закрытоугольной глаукомы может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь необходимо прекратить прием гидрохлоротиазида. Если после отмены гидрохлоротиазида внутриглазное давление не снижается, может потребоваться медикаментозное или хирургическое лечение.

На фоне приема тиазидов возможно развитие реакций гиперчувствительности у пациентов с бронхиальной астмой в анамнезе, а также у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом. Были описаны случаи возникновения или обострения системной красной волчанки на фоне лечения тиазидами.

Вспомогательное вещество

Препарат содержит краситель Пунцовый [Понсо 4R], который может вызывать аллергические реакции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования по изучению воздействия комбинации лозартана/гипохлоротиазида на способность к управлению автотранспортом или работе с механизмами не проводились. Однако необходимо учитывать, что на фоне лечения гипотензивными препаратами при вождении или работе с механизмами может возникать головокружение или сонливость, в особенности, во время начала лечения или при повышении дозы препарата.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг/12,5 мг.

По 10, 14 или 15 таблеток в блистере из А1/ПВХ. По 1, 3, 6 или 9 блистеров (10 таблеток) или по 2 блистера (14 таблеток), или по 2, 4 или 6 блистеров (15 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре до 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Санофи Россия»

125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Производитель

Зентива к.с., У кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика.

Претензии по качеству препарата направлять по адресу:

АО «Санофи Россия»

125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Тел.: +7 (495) 721-14-00; Факс: +7 (495) 721-14-11.