

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева

Международное непатентованное или группировочное наименование:
гидрохлоротиазид + лозартан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Таблетки 12,5 мг+50 мг. В 1 таблетке содержится: *действующие вещества:* гидрохлоротиазид 12,5 мг, лозартан калия 50,0 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 135,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 40,0 мг, крахмал прежелатинизированный 10,5 мг, магния стеарат 2,0 мг; *оболочка:* Опадрай II 85F32410 желтый 8,0 мг (поливиниловый спирт (частично гидролизированный) 3,200 мг, титана диоксид (E 171) 1,880 мг, макрогол-3350 1,616 мг, тальк 1,184 мг, краситель железа оксид желтый (E 172) 0,120 мг).

Таблетки 25 мг+100 мг. В 1 таблетке содержится: *действующие вещества:* гидрохлоротиазид 25,0 мг, лозартан калия 100,0 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 270,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 80,0 мг, крахмал прежелатинизированный 21,0 мг, магния стеарат 4,0 мг; *оболочка:* Опадрай II 85F32410 желтый 16,0 мг (поливиниловый спирт (частично гидролизированный) 6,400 мг, титана диоксид (E 171) 3,760 мг, макрогол-3350 3,232 мг, тальк 2,368 мг, краситель железа оксид желтый (E 172) 0,240 мг).

Описание

Таблетки 12,5 мг+50 мг. Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской на обеих сторонах и гравировкой «5» и «0» на одной из сторон. На поперечном разрезе - ядро белого или почти белого цвета.

Таблетки 25 мг+100 мг. Овальные двояковыпуклые ~~таблетки, покрытые пленочной~~ оболочкой желтого цвета, с риской на обеих сторонах и гравировкой «1» и «00» на одной из сторон. На поперечном разрезе - ядро белого или почти белого цвета.

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

Код АТХ: C09DA01

Фармакологические свойства

Механизм действия

Комбинация гидрохлоротиазид+лозартан

Компоненты комбинации гидрохлоротиазид+лозартан оказывают аддитивное антигипертензивное действие, снижая артериальное давление (АД) в большей степени, чем каждый из компонентов в отдельности. Считается, что данный эффект обусловлен взаимодополняющим действием обоих компонентов. Вследствие диуретического эффекта гидрохлоротиазид, повышает активность ренина плазмы крови (АРП), стимулирует секрецию альдостерона, увеличивает концентрацию ангиотензина II и снижает содержание калия в сыворотке крови. Прием лозартана блокирует все физиологические эффекты ангиотензина II и вследствие подавления эффектов альдостерона может способствовать снижению потери калия, вызываемой приемом диуретика.

Гидрохлоротиазид вызывает небольшое повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови. Лозартан обладает умеренным и преходящим урикозурическим эффектом. Комбинация гидрохлоротиазида и лозартана способствует уменьшению выраженности гиперурикемии, вызванной диуретиком.

Гидрохлоротиазид

Механизм антигипертензивного действия тиазидов неизвестен. Тиазиды обычно не оказывают влияния на нормальный уровень АД. Гидрохлоротиазид является диуретиком и гипотензивным средством. Он воздействует на реабсорбцию электролитов в дистальных канальцах почек. Гидрохлоротиазид приблизительно в равной степени увеличивает экскрецию натрия и хлорида. Натрийурез может сопровождаться небольшой потерей ионов калия и бикарбонатов. При приеме внутрь диуретический эффект развивается через 2 часа, достигает максимума в среднем через 4 часа и продолжается от 6 до 12 часов.

Лозартан

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также решающим патофизиологическим звеном при развитии артериальной гипертензии (АГ).

Ангиотензин II связывается с АТ₁-рецепторами, расположенными во многих тканях (в гладкомышечных тканях сосудов, в надпочечниках, почках и сердце), и выполняет несколько важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Кроме того, ангиотензин II стимулирует разрастание гладкомышечных клеток. АТ₂-рецепторы – второй тип рецепторов, с которыми связывается ангиотензин II, но его роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы неизвестна. Лозартан – селективный антагонист АТ₁-рецепторов ангиотензина II, эффективный при приеме внутрь. Лозартан и его фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е 3174) как *in vitro*, так и *in vivo* блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II независимо от источника или пути синтеза. В отличие от некоторых пептидных антагонистов ангиотензина II лозартан не обладает свойствами агониста.

Лозартан избирательно связывается с АТ₁-рецепторами, не связывается и не блокирует рецепторы других гормонов и ионных каналов, играющих важную роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лозартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ, кининаза II), отвечающий за разрушение брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой АТ₁-рецепторов, такие как усиление брадикинин-опосредованных эффектов или развитие отеков (лозартан 1,7 %, плацебо 1,9 %), не имеют отношения к действию лозартана.

Фармакодинамика

Препарат является комбинацией гидрохлортиазида и лозартана. У пациента с АГ и гипертрофией левого желудочка лозартан, в том числе в комбинации с гидрохлортиазидом, уменьшает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что было доказано с помощью оценки комбинированной частоты развития инсульта и инфаркта миокарда, а также показателя сердечно-сосудистой смертности у данной категории пациентов.

Гидрохлортиазид

Механизм действия тиазидных диуретиков (тиазидов) изучен не полностью. Тиазиды блокируют реабсорбцию ионов натрия и хлора в начале почечных канальцев. Таким образом, они увеличивают экскрецию натрия и хлора и, следовательно, выведение воды из организма.

В результате мочегонного действия гидрохлортиазида уменьшается объем циркулирующей жидкости (ОЦЖ), вследствие чего увеличивается активность ренина и содержание альдостерона в плазме крови. Это приводит к увеличению экскреции ионов калия с мочой и снижению содержания калия в крови (гипокалиемии). Гидрохлортиазид

также увеличивает экскрецию ионов магния и ~~снижает экскрецию ионов кальция с мочой.~~

Тиазидные диуретики снижают экскрецию мочевой кислоты почками и увеличивают ее содержание в крови.

Тиазидные диуретики также уменьшают активность карбоангидразы путем усиления выведения ионов бикарбоната. Но это действие проявляется слабо и не влияет на pH мочи. В максимальных терапевтических дозах диуретический/натрийуретический эффект всех тиазидных диуретиков приблизительно одинаков. Натриурез и диурез наступают в течение 2 часов и достигают своего максимума примерно через 4 часа. Продолжительность диуретического действия гидрохлоротиазида составляет от 6 до 12 часов. Гидрохлоротиазид обладает антигипертензивным действием. На нормальное АД тиазидные диуретики влияния не оказывают.

Лозартан

Лозартан подавляет повышение систолического и диастолического АД при инфузии ангиотензина II. В момент достижения максимальной концентрации лозартана в плазме крови (C_{max}) после приема лозартана в дозе 100 мг вышеуказанный эффект ангиотензина II подавляется приблизительно на 85 %, а через 24 часа после однократного и многократного приемов – на 26-39 %.

В период приема лозартана устранение отрицательной обратной связи, заключающейся в подавлении ангиотензином II секреции ренина, ведет к увеличению АРП. Увеличение АРП приводит к увеличению концентрации ангиотензина II в плазме крови. При длительном (6-недельном) лечении пациентов с АГ лозартаном в дозе 100 мг/сут наблюдалось 2-3-кратное увеличение концентрации ангиотензина II в плазме крови в момент достижения C_{max} лозартана. У некоторых пациентов наблюдалось еще большее увеличение концентрации ангиотензина II, особенно при небольшой длительности лечения (2 недели). Несмотря на это, в процессе лечения антигипертензивный эффект и снижение концентрации альдостерона в плазме крови проявлялись через 2 и 6 недель терапии, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. После отмены лозартана АРП и концентрация ангиотензина II снижались в течение 3 суток до значений, наблюдавшихся до начала приема лозартана. Влияние комбинации гидрохлоротиазид+лозартан на АРП и концентрацию ангиотензина II было сходным с наблюдаемыми эффектами при приеме лозартана в дозе 50 мг.

Поскольку лозартан является специфическим антагонистом АТ₁-рецепторов ангиотензина II, он не ингибирует АПФ (кининазу II) – фермент, который инактивирует брадикинин. Исследование, в котором сравнивались эффекты лозартана в дозах 20 мг и 100 мг с

эффектами ингибитора АПФ по влиянию ангиотензин I, ангиотензин II и брадикинин, показало, что лозартан блокирует эффекты ангиотензина I, ангиотензина II, не оказывая влияния на эффекты брадикинина. Это обусловлено специфичным механизмом действия лозартана. Ингибитор АПФ блокировал ответные реакции на ангиотензин I и повышал выраженность эффектов, обусловленных действием брадикинина, не влияя на выраженность ответа на ангиотензин II, что демонстрирует фармакодинамическое различие между лозартаном и ингибиторами АПФ.

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови, а также антигипертензивный эффект лозартана повышаются, при увеличении дозы препарата. Так как лозартан и его активный метаболит являются антагонистами рецепторов АРА II, они оба вносят вклад в антигипертензивный эффект.

В исследовании с однократным приемом лозартана в дозе 100 мг, в которое включались здоровые добровольцы (мужчины), прием препарата внутрь в условиях высоко- и малосолевой диеты не влиял на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), эффективный почечный плазмоток и фильтрационную фракцию. Лозартан обладал натрийуретическим эффектом, который был более выражен при малосолевой диете и, по-видимому, не был связан с подавлением ранней реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах. Лозартан также вызывал преходящее увеличение выделения мочевой кислоты почками.

У пациентов с АГ, протеинурией (не менее 2г/24 ч), без сахарного диабета и принимающих лозартан в течение 8 недель в дозе 50 мг с постепенным увеличением до 100 мг, наблюдалось достоверное снижение протеинурии (на 42%), фракционной экскреции альбумина и иммуноглобулинов (IgG). У данных пациентов лозартан стабилизировал СКФ и уменьшал фильтрационную фракцию.

У женщин в постменопаузальном периоде с АГ, принимающих лозартан в дозе 50 мг в течение 4 недель, не было выявлено влияния терапии на почечный и системный уровень простагландинов.

Лозартан не влияет на вегетативные рефлексы и не обладает длительным эффектом в отношении концентрации норадреналина в плазме крови.

У пациентов с АГ лозартан в дозах до 150 мг/сут не вызывал клинически значимых изменений концентрации триглицеридов натощак, общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности. В тех же дозах лозартан не оказывал влияния на концентрацию глюкозы в крови натощак.

В целом лозартан вызывал снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (как правило, 0,4 мг/дл), сохраняющееся при длительном лечении. В контролируемых

клинических исследованиях с участием пациентов с АГ случаев отмены препарата в связи с увеличением концентрации креатинина или содержания калия в сыворотке крови не зарегистрировано. В 12-недельном параллельном исследовании, в которое включали пациентов с левожелудочковой недостаточностью (II-IV функционального класса по классификации NYHA), большинство из которых принимали диуретики и/или сердечные гликозиды, сравнивались эффекты лозартана в дозах 2,5 мг/сут, 10 мг/сут и 50 мг/сут с плацебо. В дозах 25 мг/сут и 50 мг/сут препарат проявил положительные гемодинамические и нейрогормональные эффекты, которые сохранялись на протяжении всего исследования. Гемодинамические эффекты включали увеличение сердечного индекса и снижение давления заклинивания в легочных капиллярах, а также снижение общего периферического сосудистого сопротивления, среднего системного АД и частоты сердечных сокращений. Частота возникновения артериальной гипотензии у данных пациентов зависела от дозы препарата. Нейрогормональные эффекты включали снижение концентрации альдостерона и норадреналина в плазме крови.

Фармакокинетика

Гидрохлоротиазид

Всасывание и распределение

Гидрохлоротиазид неполно, однако, довольно быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь в дозе 100 мг максимальная концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови достигается через 1,5-2,5 часа. На максимуме диуретической активности (примерно через 4 часа после приема) концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови составляет 2 мкг/мл. Связь с белками плазмы крови составляет 40 %.

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

Метаболизм

Гидрохлоротиазид в организме человека не метаболизируется.

Выведение

Первичный путь выведения через почки (фльтрация и секреция) в неизменном виде. Примерно 61 % принятой внутрь дозы выводится в течение 24 часов. У пациентов с нормальной почечной функцией период полувыведения составляет от 5,6 до 14,8 часов (в среднем 6,4 часа).

Лозартан

Всасывание

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается и ~~подвергается метаболизму при «первичном прохождении»~~ через печень с образованием активного карбоксилированного метаболита и неактивных метаболитов. Системная биодоступность лозартана в таблетированной форме составляет приблизительно 33 %. Средние C_{max} лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 час и через 3-4 часа, соответственно. При приеме лозартана в процессе обычного приема пищи клинически значимого влияния на профиль концентрации лозартана в плазме крови выявлено не было.

Распределение

Лозартан и его активный метаболит связываются с белками плазмы крови (в основном с альбумином) не менее чем на 99%. Объем распределения составляет 34 л. Исследования на крысах показали, что лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Примерно 14% дозы лозартана при внутривенном введении при приеме внутрь превращается в его активный метаболит. После приема внутрь и внутривенного введения меченного радиоактивным углеродом лозартана (^{14}C лозартана, радиоактивность циркулирующей плазмы крови прежде всего обусловлена наличием в ней лозартана и его активного метаболита. Низкая эффективность превращения лозартана в его активный метаболит наблюдалось примерно у 1% пациентов, участвовавших в исследовании.

Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные, в том числе два основных метаболита, образующихся в результате гидроксирования боковой бутильной цепи, и один второстепенный – N-2-тетразол-глюкуронид.

Выведение

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 600 мл/мин и 50 мл/мин, соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет примерно 74 мл/мин и 26 мл/мин соответственно. При приеме лозартана внутрь около 4% выводится почками в неизменном виде и около 6% дозы выводится почками в виде активного метаболита. Лозартан и его активный метаболит имеют линейную фармакокинетику при приеме внутрь лозартана в дозах до 200 мг.

После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения приблизительно 2 часа и 6-9 часов, соответственно. В режиме дозирования 100 мг 1 раз в сутки не происходит значимого накопления в плазме крови ни лозартана, ни его активного метаболита.

Выведение лозартана и его метаболитов осуществляется почками и через кишечник с желчью. После приема внутрь ^{14}C лозартана у мужчин около 35% радиоактивной метки обнаруживается в моче и 58% в кале. После внутривенного введения ^{14}C лозартана у мужчин примерно 43% радиоактивной метки обнаруживается в моче и 50% в кале.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Гидрохлоротиазид+лозартан

Пациенты пожилого возраста

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови и скорость всасывания гидрохлоротиазида у пожилых пациентов с АГ существенно не различаются от данных показателей у молодых пациентов с АГ.

Гидрохлоротиазид

Нарушение функции почек

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью период полувыведения гидрохлоротиазида составляет в среднем 11,5 часов, а у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин – 20,7 часов.

Лозартан

Пол

Значения концентрации лозартана в плазме крови у женщин с АГ в 2 раза превышали соответствующие значения у мужчин с АГ. Концентрация активного метаболита у мужчин и женщин не различались. Это явное фармакокинетическое различие, тем не менее, не имеет клинического значения.

Пациенты с нарушением функции печени

При приеме лозартана внутрь пациентами с легким и умеренным алкогольным циррозом печени концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови оказались соответственно в 5 и 1,7 раза выше, чем у молодых добровольцев мужского пола.

Пациенты с нарушением функции почек

Концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с клиренсом креатинина (КК) выше 10 мл/мин не отличались от таковых у пациентов с неизменной функцией почек. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) лозартана у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно в 2 раза больше по сравнению с AUC лозартана у пациентов с нормальной почечной функцией. Концентрации активного метаболита в плазме крови не изменялись у пациентов с нарушением функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью процедуры гемодиализа.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).
- Снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости 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 данного препарата.
- Повышенная чувствительность к другим производным сульфонамида.
- Анурия.
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.
- Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия.

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; гиперкалиемия; состояния после трансплантации почки (отсутствует опыт применения); аортальный или митральный стенозы; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность с сопутствующим тяжелым нарушением функции почек; тяжелая сердечная недостаточность (IV функционального класса по классификации NYHA); хроническая сердечная недостаточность с угрожающими жизни аритмиями, ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; первичный гиперальдостеронизм; ангионевротический отек в анамнезе; острый приступ миопии и закрытоугольной глаукомы; нарушения функции печени; нарушения функции почек,

артериальная гипотензия; нарушения водно-электролитного баланса; пациентам со сниженным объемом циркулирующей крови (например, получающими лечение большими дозами диуретиков) в связи с возможностью возникновения симптоматической артериальной гипотензии; гипокалиемия; гипонатриемия; гиперкальциемия; одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ; одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию, сердечных гликозидов; гиперпаратиреоз; гиперурикемия; подагра; немеланомный рак кожи в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препаратов, содержащих комбинацию гидрохлоротиазид+лозартан, противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

Хотя нет опыта применения препарата у беременных, доклинические исследования на животных показали, что прием лозартана приводит к развитию серьезных эмбриональных и неонатальных повреждений и гибели плода или потомства. Считается, что механизм данных явлений обусловлен воздействием на РААС.

Почечная перфузия у плода, зависящая от развития РААС, появляется во втором триместре, поэтому риск для плода возрастает, если препарат Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева применяется во втором или третьем триместре беременности.

Применение лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности снижает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких плода и деформациями скелета. Возможные нежелательные явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход. Указанные выше нежелательные исходы обычно обусловлены применением лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности. Большинство эпидемиологических исследований по изучению развития аномалий плода после применения гипотензивных лекарственных средств в первом триместре беременности не выявили различий между лекарственными средствами, воздействующими на РААС, и другими гипотензивными средствами. При назначении гипотензивной терапии беременным важно оптимизировать возможные исходы для матери и плода.

В случае, если невозможно подобрать ~~альтернативную терапию взамен терапии~~ лекарственными средствами, воздействующими на РААС, необходимо проинформировать пациентку о возможном риске терапии для плода. Необходимо проведение периодических ультразвуковых исследований с целью оценки интраамниотического пространства. При выявлении олигогидрамниона необходимо прекратить прием препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева, если только он не является жизненно необходимым для матери. В зависимости от недели беременности необходимо проведение соответствующих тестов плода. Пациентки и врачи должны знать, что олигогидрамнион может не выявляться до появления необратимых повреждений плода. Необходимо тщательное наблюдение за новорожденными, чьи матери принимали препарат Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева во время беременности, с целью контроля артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Тиазиды проникают через плацентарный барьер и определяются в крови пуповины. Рутинное применение диуретиков у здоровых беременных не рекомендуется, поскольку подвергает мать и плод ненужной опасности, а именно - развитию эмбриональной желтухи и желтухи новорожденных, тромбоцитопении и других возможных нежелательных реакций, которые наблюдались у взрослых пациентов. Диуретики не предупреждают развитие токсикоза беременных, и нет достоверных доказательств, что они эффективны при лечении токсикоза беременных.

Неизвестно, выделяется ли лозартан с грудным молоком; тиазиды выделяются с грудным молоком. Так как многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком, и существует риск развития возможных неблагоприятных эффектов у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата с учетом необходимости его приема для матери.

Способ применения и дозы

Препарат Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева принимается внутрь вне зависимости от приема пищи.

Препарат можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами.

Артериальная гипертензия

Обычно начальная и поддерживающая доза - 1 таблетка препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева (12,5 мг гидрохлоротиазида + 50 мг лозартана) 1 раз в сутки.

У пациентов без адекватного терапевтического ответа на прием 1 таблетки препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева (12,5 мг гидрохлоротиазида + 50 мг лозартана) 1 раз в сутки в течение 2-4 недель, доза препарата может быть увеличена до 2 таблеток препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева (12,5 мг гидрохлоротиазида + 50 мг лозартана) 1 раз в сутки или 1 таблетки Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева, содержащей 25 мг гидрохлоротиазида и 100 мг лозартана.

Максимальная доза – 2 таблетки препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева (12,5 мг + 50 мг) или 1 таблетка препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева (25 мг + 100 мг) 1 раз в сутки. Как правило, антигипертензивный эффект достигается в течение 3 недель после начала терапии.

Снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка

Обычно начальная доза лозартана 50 мг 1 раз в сутки. Пациентам, у которых не удается достичь целевых значений уровня АД на фоне приема лозартана 50 мг/сут, требуется подбор терапии путем комбинации лозартана с низкими дозами гидрохлоротиазида (12,5 мг). В случае необходимости нужно увеличить дозу лозартана до 100 мг/сут в сочетании с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг/сут, в дальнейшем - увеличить дозу до 1 таблетки препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева, содержащей 25 мг гидрохлоротиазида и 100 мг лозартана 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Применение у пациентов с нарушением функции почек или у пациентов, находящихся на гемодиализе

Не требуется подбор начальной дозы препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин). Препарат Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева не рекомендуется назначать пациентам, находящимся на гемодиализе. Препарат Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева не должен применяться у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) (см. раздел «Противопоказания»).

Применение у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови

Перед началом терапии препаратом Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева необходимо восстановить объем циркулирующей крови и/или содержания натрия в крови.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Препарат Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел «Противопоказания»).

Применение у пациентов пожилого возраста

Не требуется подбор начальной дозы препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева для пациентов пожилого возраста.

Побочное действие

В клинических исследованиях с гидрохлоротиазидом+лозартаном не наблюдалось нежелательных явлений, специфичных для данного комбинированного препарата.

Нежелательные явления ограничивались теми, о которых сообщалось ранее при применении лозартана и/или гидрохлоротиазида в монотерапии.

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: очень часто - не менее 10%; часто - не менее 1%, но менее 10%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко - менее 0,01%, включая единичные случаи; частота неизвестна - не удается оценить частоту на основании имеющихся источников.

Гидрохлоротиазид

Со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна – лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, апластическая анемия.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна – крапивница, пурпура, лихорадка, некротизирующий ангиит (васкулит и кожный васкулит), синдром Стивенса-Джонсона, анафилактические реакции вплоть до шока; обострение течения системной красной волчанки.

Со стороны нервной системы: частота неизвестна – обморок (обычно при применении в высоких дозах), головная боль, головокружение, парестезии, сонливость, спутанность сознания.

Со стороны органа зрения: частота неизвестна – преходящая нечеткость зрения, острая миопия, острый приступ вторичной закрытоугольной глаукомы, ксантопсия.

Со стороны сердца: частота неизвестна – брадикардия.

Со стороны сосудов: частота неизвестна – ортостатическая гипотензия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко – острый респираторный дистресс синдром (ОРДС); частота неизвестна – интерстициальная пневмония, респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и некардиогенный отек легких).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в верхних отделах живота. частота неизвестна – снижение аппетита, анорексия, диарея, запор, тошнота, рвота, панкреатит, сиалоаденит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – желтуха (внутрипеченочная холестатическая желтуха), холецистит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – кожная сыпь, кожный зуд, фоточувствительность.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна – мышечная слабость (обычно при применении в высоких дозах).

Со стороны почек и мочевыводящих путей: частота неизвестна – нарушение функции почек, интерстициальный нефрит.

Со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна – снижение потенции.

Со стороны обмена веществ и питания: частота неизвестна – гипонатриемия, гипокалиемия, гиперкальциемия, гипохлоремический алкалоз, гиперурикемия (в т.ч. с развитием приступа подагры), манифестация латентно протекающего сахарного диабета, гипергликемия и глюкозурия у пациентов с сахарным диабетом, снижение толерантности к глюкозе, повышение концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови (обычно в высоких дозах).

Общие расстройства и нарушения в месте введения: частота неизвестна – усталость, жажда (обычно при высоких дозах).

Лозартан

Со стороны крови и лимфатической системы: часто - незначительное снижение гематокрита и гемоглобина; нечасто - анемия, болезнь Шенлейн-Геноха, подкожные кровоизлияния, гемолитическая анемия.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто - анорексия, подагра.

Со стороны психики: часто - бессонница; нечасто - тревога, панические атаки, спутанность сознания, депрессия, патологические сновидения, расстройства сна, сонливость, нарушение памяти.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение; редко - нервозность, парестезии, периферическая нейропатия, тремор, мигрень, обморок; частота неизвестна – нарушение вкусовых ощущений.

Со стороны органа зрения: нечасто - нарушение зрения, конъюнктивит, снижение остроты зрения, ощущение сухости и жжения в глазах.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - вертиго, шум в ушах, носовое кровотечение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ~~нечасто - гипотензия, ортостатическая гипотензия, боль в грудной клетке, стенокардия, атриовентрикулярная блокада II степени, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, ощущение сердцебиения, аритмия (фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, фибрилляция желудочков); частота неизвестна - дозозависимые ортостатические эффекты, васкулит.~~

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - кашель, инфекция верхних дыхательных путей, заложенность носа, синусит; нечасто - ринит, фарингит, ларингит, одышка, бронхит.

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, диспепсия, боль в животе, диарея; нечасто - запор, сухость слизистой оболочки полости рта, зубная боль, метеоризм, рвота, гастрит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина; редко - гепатит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - алопеция, дерматит, сухость кожи, эритема, сыпь, зуд, крапивница, потливость, фотосенсибилизация.

Со стороны иммунной системы: редко - анафилактические реакции, ангионевротический отек, крапивница.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто - мышечный спазм, боль в спине, боль в ногах, миалгия; нечасто - боль в руках, боль в коленях, боль в плечах, артрит, боль в тазобедренном суставе, мышечная слабость, фибромиалгия, артралгия, костно-мышечная боль, тугоподвижность и припухлость суставов; частота неизвестна - рабдомиолиз.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - учащенное мочеиспускание, никтурия, инфекция мочевыводящих путей.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто - снижение либидо.

Прочие: часто - астения, утомляемость, гиперкалиемия; нечасто - повышение температуры тела, отек лица, незначительное повышение концентрации мочевины и креатинина, гиперкалиемия; редко - гипонатриемия; очень редко - гипергликемия.

Передозировка

Данные о специфическом лечении передозировки комбинации гидрохлортиазид+лозартан отсутствуют.

В случае передозировки прием препарата Лозартан/Гидрохлортиазид-Тева следует прекратить, пациенту обеспечить тщательный контроль показателей функций жизненно важных органов, проведение симптоматической терапии - индукция рвоты в случае, если

препарат принят недавно, а также устранение обезвоживания, электролитных нарушений, печеночной комы и снижение АД стандартными методами.

Гидрохлоротиазид.

Симптомы.

Наиболее частыми проявлениями передозировки гидрохлоротиазидом являются увеличение диуреза, сопровождающееся острой потерей жидкости (дегидратацией) и электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия).

Передозировка гидрохлоротиазида может проявляться следующими симптомами:

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, снижение артериального давления, шок;

Со стороны нервной системы: слабость, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезия, нарушения сознания, усталость;

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, жажда;

Со стороны почек и мочевыводящих путей: полиурия, олигурия или анурия (из-за гемоконцентрации);

Лабораторные показатели: гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышенное содержание азота мочевины в крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

Лечение

При передозировке проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Если препарат был принят недавно, для выведения гидрохлоротиазида показаны индукция рвоты или промывание желудка. Абсорбцию гидрохлоротиазида можно уменьшить приемом внутрь активированного угля. В случае снижения АД или шока следует восполнить объем циркулирующей крови и дефицит электролитов (натрий, калий) введением плазмозамещающих жидкостей. При дыхательных нарушениях показана ингаляция кислорода или искусственная вентиляция легких. Следует контролировать водно-электролитный баланс (особенно содержание калия в сыворотке крови) и функцию почек до их нормализации.

Специфического антидота нет. Гидрохлоротиазид выводится при гемодиализе, однако степень его выведения не установлена.

Лозартан. Данные о передозировке лозартана у людей ограничены.

Наиболее вероятными симптомами передозировки являются выраженное снижение АД и тахикардия; брадикардия может быть следствием парасимпатической (вагусной) стимуляции.

Лечение: в случае выраженного снижения АД показана поддерживающая терапия.

Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Гидрохлоротиазид.

Нерекомендуемые сочетания лекарственных средств

Препараты лития

При одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов лития снижается почечный клиренс лития, что может привести к повышению концентрации лития в плазме крови и увеличению его токсичности. При необходимости одновременного применения гидрохлоротиазида следует тщательно подбирать дозу препаратов лития, регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид одновременно с такими препаратами, как:

Антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид);

Антиаритмические лекарственные препараты III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол, дронедазон, амиодарон);

Другие (неантиаритмические) лекарственные средства, такие как:

Нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин); бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд);

бутирофеноны (дроперидол, галоперидол); пимозид, сертиндол;

Антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам);

Антибактериальные средства: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, цiproфлоксацин); макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримаксозол;

Противогрибковые средства: азолы (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);

Противомалярийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);

Противопрозоидные средства (пентамидин при парентеральном введении);

Антиангинальные средства (ранолазин, бепридил);

Противоопухолевые средства (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);

Противорвотные средства (домперидон, ондасетрон);

Средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (цизаприд);

Антигистаминные средства (астемизол, терфенадин, мизоластин);

Прочие лекарственные средства (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, флекаинид, цилостазол).

При одновременном применении с тиазидными диуретиками увеличивается риск развития желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска – гипокалиемия).

Следует определить содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии гидрохлортиазидом с указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови и показателей ЭКГ. У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Одновременное применение гидрохлортиазида с лекарственными препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должно основываться на тщательной оценке соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможно увеличение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт») для каждого пациента. При применении таких комбинаций необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержание калия в крови.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (при внутривенном введении), глюко- и минералокортикоиды (при системном применении), тетракозактид (АКТГ), глицирризиновая кислота (карбенексолон, препараты, содержащие корень солодки), слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника

Увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлортиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. На фоне терапии

гидрохлоротиазидом рекомендуется ~~применять слабительные средства,~~ не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипомагниемия, обусловленные действием тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлоротиазида и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать концентрацию калия в плазме крови, показатели ЭКГ, и при необходимости, корректировать терапию.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания

Другие гипотензивные препараты

Потенцирование антигипертензивного действия гидрохлоротиазида (аддитивный эффект). Может появиться необходимость в коррекции дозы одновременно назначенных гипотензивных препаратов. Рекомендуется прекратить прием гидрохлоротиазида за 2-3 дня до начала терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) для предотвращения развития симптоматической артериальной гипотензии. Если это невозможно, то следует снизить начальную дозу ингибиторов АПФ.

Этанол, барбитураты, антипсихотические средства (нейролептики), антидепрессанты, анксиолитики, наркотические анальгетики и средства для общей анестезии.

Возможно усиление антигипертензивного действия гидрохлоротиазида и потенцирование ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Теофиллин

Теофиллин усиливает действие диуретиков.

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризующих миорелаксантов.

Адреномиметики (прессорные амины)

Гидрохлоротиазид может снижать эффект адреномиметиков, таких как эпинефрин (адреналин) и норэпинефрин (норадреналин).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы салициловой кислоты (≥3г/сутки)

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действия гидрохлоротиазида.

При одновременном применении существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации.

Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие высоких доз салицилатов на центральную нервную систему.

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

Тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических средств (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств). Следует с осторожностью совместно применять гидрохлоротиазид и метформин в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

Бета-адреноблокаторы, диазоксид

Одновременное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид), с бета-адреноблокаторами или диазоксидом может увеличить риск развития гипергликемии.

Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амантадин

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут снижать клиренс амантадина в плазме крови и увеличивать риск его нежелательных эффектов.

Флуконазол

При многократном одновременном применении с гидрохлоротиазидом максимальная концентрация флуконазола в плазме крови увеличивается на 40 %. Коррекция дозы флуконазола не требуется, однако данное взаимодействие следует принимать во внимание.

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические (противоопухолевые) препараты

Тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфида и метотрексата) и потенцируют их миелосупрессивное действие.

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Карбамазепин

Риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлортиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в плазме крови.

Циклоспорин

При одновременном применении тиазидных диуретиков и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и обострения подагры.

Пероральные антикоагулянты

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект пероральных антикоагулянтов.

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.

Препараты кальция

При одновременном применении возможно повышение содержания кальция в крови и развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция.

Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)

Анионные обменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлортиазида. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлортиазида в желудочно-кишечном тракте на 85% и 43% соответственно.

Лозартан

Фармакодинамическое взаимодействие

Двойная блокада РААС

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитора ренина) ассоциируется с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно лозартан и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой

почечной недостаточностью (СКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Другие гипотензивные лекарственные средства

Гипотензивные средства могут увеличивать антигипертензивное действие лозартана. Усиление антигипертензивного действия лозартана и увеличение риска развития артериальной гипертензии также возможно при одновременном применении других препаратов, которые снижают артериальное давление в качестве основного или побочного действия (таких, как трициклические антидепрессанты, нейролептики, баклофен, амифостин).

Препараты, увеличивающие содержание калия в крови

Одновременное применение лозартана (как и других лекарственных средств, блокирующих ангиотензин II или его эффекты) с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, эплереноном, триамтереном, амилоридом), препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли и другими лекарственными препаратами, способными увеличивать содержание калия в сыворотке крови (включая гепарин), может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и ацетилсалициловая кислота в высоких дозах ($\geq 3 \text{ г/сутки}$), могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств. Вследствие этого антигипертензивный эффект АРА II или ингибиторов АПФ может быть ослаблен при одновременном применении с НПВП, в том числе с селективными ингибиторами ЦОГ-2.

У некоторых пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек (например, у пожилых пациентов или у пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП (в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2), одновременное применение АРА II или ингибиторов АПФ может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности, и гиперкалиемию. Данные эффекты обычно обратимы. Одновременное применение АРА II и НПВП должно проводиться с осторожностью (особенно у пожилых пациентов и у пациентов с нарушенной функцией почек). Пациенты должны получать адекватное количество жидкости. Рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

Препараты лития

Как ингибиторы АПФ, так и другие лекарственные средства, влияющие на выведение натрия, лозартан может снижать выведение лития почками и приводить к усилению его токсического действия. Поэтому при одновременном применении препаратов лития и АРА II необходимо тщательно мониторировать концентрацию лития в сыворотке крови.

Фармакокинетическое взаимодействие

В клинических исследованиях по изучению фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств не были выявлены клинически значимые взаимодействия лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином и фенобарбиталом.

Рифампицин

Рифампицин, являющийся индуктором метаболизма лекарственных средств, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в крови на 40 %.

Ингибиторы CYP3A4

В клинических исследованиях было изучено применение двух ингибиторов изофермента CYP3A4: кетоконазола и эритромицина. Кетоконазол не влиял на метаболизм лозартана до активного метаболита после внутривенного введения лозартана. Эритромицин не оказывал клинически значимого эффекта при приеме лозартана внутрь.

Ингибиторы CYP2C9

Показано, что у пациентов, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента CYP2C9. Эти данные дают возможность предполагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется преимущественно изоферментом CYP2C9.

Флуконазол, ингибитор изофермента CYP2C9, примерно на 50 % снижает концентрацию активного метаболита лозартана. Не было выявлено изменений экспозиции лозартана при его одновременном приеме с флувастатином (слабый ингибитор изофермента CYP2C9). Клиническая значимость изменений фармакокинетики лозартана при его одновременном применении с ингибиторами изофермента CYP2C9 неизвестна.

Особые указания

Комбинация гидрохлоротиазид-лозартан

Реакции гиперчувствительности

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, глотки/гортани и/или языка) необходим контроль применения препарата (см. раздел «Побочное действие»).

Нарушения функции почек и печени

Препарат противопоказан для применения у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и тяжелыми нарушениями функции почек (КК не более 30 мл/мин) (см. раздел «Противопоказания»).

Эмбриотоксичность

Применение лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности снижает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких плода и деформациями скелета. Возможные нежелательные явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход. При диагностировании беременности препарат Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева должен быть сразу отменен (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Гидрохлоротиазид

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек гидрохлоротиазид может вызывать азотемию. При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлоротиазида.

У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль клиренса креатина. При прогрессировании нарушения функции почек и/или наступления олигурии (анурии) гидрохлоротиазид следует отменить.

Нарушения функции печени

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести и/или прогрессирующими заболеваниями печени гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопления аммония в сыворотке крови может вызвать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут вызвать уменьшение объема циркулирующей жидкости (гиповолемию) и нарушения водно-электролитного баланса

(например, гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушения водно-электролитного баланса являются сухость во рту, жажда, слабость, вялость, утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение АД, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлортиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса, регулярно контролировать содержание электролитов в крови.

Немеланомный рак кожи

В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского Национального Регистра Рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлортиазида и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМРК) – базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы гидрохлортиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида.

Пациенты, принимающие гидрохлортиазид в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам рекомендуется регулярно осматривать кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений, а также изменений уже имеющихся поражений кожи.

Обо всех подозрительных изменениях кожи следует незамедлительно сообщать врачу. Подозрительные участки кожи должны быть обследованы специалистом. Для уточнения диагноза может потребоваться гистологическое исследование биоптатов кожи.

С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать соблюдение профилактических мер – ограничение пребывания на открытом солнце и использование солнцезащитных средств.

У пациентов с НМРК в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлортиазида.

Натрий

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемиа могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора

может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны.

Калий

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (концентрация калия менее 3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в т.ч. тяжелых аритмий) и усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. Кроме того, гипокалиемия (так же, как и брадикардия) является состоянием, способствующим развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может приводить к летальному исходу.

Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: лица пожилого возраста, пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, пациенты с нарушениями функции печени, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT. При этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При проявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемию можно корректировать применением калийсодержащих препаратов или приемом пищевых продуктов, богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи).

Кальций

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. У некоторых пациентов при длительном применении тиазидных диуретиков наблюдались патологические изменения парацитовидных желез с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, но без типичных осложнений гиперпаратиреоза (нефролитиаз, снижение минеральной плотности костной ткани, язвенная болезнь). Выраженная

гиперкальциемия может быть проявлением ранее не диагностированного гиперпаратиреоза.

Из-за своего влияния на метаболизм кальция тиазиды могут влиять на лабораторные показатели функции паращитовидных желез. Следует прекратить прием тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) перед исследованием функции паращитовидных желез.

Магний

Установлено, что тиазиды увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипوماгнемии. Клиническое значение гипوماгнемии остается неясным.

Глюкоза

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. При применении гидрохлоротиазида у пациентов с манифестным или латентно протекающим сахарным диабетом необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Мочевая кислота

У пациентов с подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Необходим тщательный контроль за пациентами с подагрой и нарушением метаболизма мочевой кислоты (гиперурикемией).

Липиды

При применении гидрохлоротиазида может повышаться концентрация холестерина и триглицеридов в плазме крови.

Острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Гидрохлоротиазид, может вызвать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию острой миопии и острому приступу вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают в себя: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение от нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При проявлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное консервативное или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы являются: аллергическая реакция на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в т.ч. гидрохлоротиазид) могут вызывать обострение или прогрессирование системной красной волчанки, а также волчаноподобные реакции.

У пациентов, получающих тиазидные диуретики, реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии указаний на наличие в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы.

Острая респираторная токсичность

После приема гидрохлоротиазида были зарегистрированы очень редкие случаи тяжелой острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. В начале заболевания симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и артериальную гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева и провести соответствующее лечение. Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, у которых ранее наблюдался острый респираторный дистресс-синдром после приема гидрохлоротиазида или другого тиазидного диуретика.

Фоточувствительность

Есть информация о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретиков необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Этанол (алкоголь)

В период лечения гидрохлоротиазидом не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, т.к. этанол усиливает антигипертензивное действие тиазидных диуретиков.

Прочее

У пациентов с выраженным атеросклерозом церебральных и коронарных артерий следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид.

Тиазидные диуретики могут снижать количество йода, связанного с белками плазмы крови, без проявления признаков нарушений функций щитовидной железы.

Лозартан

Артериальная гипотензия и снижение объема циркулирующей крови (ОЦК)

У пациентов со сниженным ОЦК или содержанием натрия в крови по причине интенсивной терапии диуретиками, диеты с ограничением поваренной соли, диареи или рвоты, может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата Лозартан/Гидрохлортиазид-Тева. Коррекцию таких состояний необходимо проводить до назначения препарата Лозартан/Гидрохлортиазид-Тева.

Нарушение водно-электролитного баланса

Нарушение водно-электролитного баланса является характерным для пациентов с почечной недостаточностью, с сахарным диабетом или без сахарного диабета, поэтому необходимо тщательное наблюдение за данными пациентами. Необходим тщательный контроль содержания калия в крови или КК, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью и КК 30-50 мл/мин.

Во время лечения препаратом Лозартан/Гидрохлортиазид-Тева не рекомендуется принимать калийсберегающие диуретики, препараты калия или содержащие калий заменители пищевой соли.

Аортальный или митральный стенозы, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, антагонистов рецепторов ангиотензина II должны назначаться с осторожностью пациентам с аортальным или митральным стенозами, или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, антагонистов рецепторов ангиотензина II должны назначаться с осторожностью пациентам с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, поскольку чрезмерное снижение АД у данной группы пациентов может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Как и при применении других лекарственных средств, оказывающих действие на РААС, у пациентов с ХСН и с нарушением или без нарушения функции почек существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии или острой почечной недостаточности.

Первичный гиперальдостеронизм

Так как у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не наблюдается положительный ответ на терапию гипотензивными средствами, которые действуют путем ингибирования РААС, применение препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева не рекомендуется у данной группы пациентов.

Нарушение функции печени

Данные фармакокинетических исследований указывают на то, что концентрация лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени значительно увеличивается, поэтому пациентам с легким или умеренным нарушениями функции печени в анамнезе препарат Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева следует назначать с осторожностью. Отсутствует опыт применения лозартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), поэтому препарат Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева не должен применяться у данной группы пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Нарушение функции почек

Вследствие ингибирования РААС у некоторых предрасположенных пациентов наблюдались изменения функции почек, включая развитие почечной недостаточности. Данные изменения почечной функции могут возвращаться к норме после прекращения лечения.

Некоторые лекарственные средства, оказывающие воздействие на РААС, могут увеличивать концентрацию мочевины в крови и сывороточного креатинина у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки. Сообщалось о возникновении подобных эффектов при приеме лозартана. Подобные нарушения функции почек могут быть обратимы после отмены терапии. Лозартан должен применяться с осторожностью у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

При применении препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и работе с техникой, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, в связи с тем, что возможно развитие нежелательных побочных эффектов со стороны нервной системы (головокружение, сонливость).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 50 мг, 25 мг + 100 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги или ПВХ/Аклар и

алюминиевой фольги. 3, 6, 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги или ПВХ/Аклар и алюминиевой фольги. 2, 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль.

Производитель:

Тева Фарма, С.Л.У.

Калле С, № 4, Полигон Индустриаль Мальпика, Сарагоса, 50016 Сарагоса, Испания

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес в интернете: www.teva.ru

Менеджер по регистрации



Панфилова Е.В.