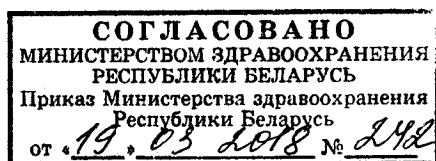


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства

Лозар Н

Название лекарственного средства: Лозар Н

Общая характеристика:

Международное непатентованное название: лозартан+гидрохлортиазид (losartan+hydrochlorothiazide)

Описание: таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые оболочкой желтого цвета.

Состав: одна таблетка содержит:

активные вещества: лозартан калия 50 мг или 100 мг и гидрохлортиазид 12,5 мг или 25 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный прежелатинизированный, лактоза моногидрат, магния стеарат;

состав оболочки: гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, титана диоксид (E171), оксид железа желтый (E172).

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа: Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты ангиотензина II и диуретики.

Код АТХ: C09DA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лозартан и гидрохлортиазид

Доказано, что совместное применение лозартана и гидрохлортиазида оказывает аддитивный эффект на снижение артериального давления (АД), снижая его в большей степени, чем каждый из компонентов в отдельности. Это связано с дополняющим друг друга действием обоих компонентов. Кроме того, в результате диуретического действия гидрохлортиазид увеличивает активность ренина плазмы крови и выделение альдостерона, а также снижает содержание калия и увеличивает уровень ангиотензина II в плазме. Лозартан блокирует все физиологически значимые действия ангиотензина II и, посредством ингибирования альдостерона, снижает потерю ионов калия, вызываемую мочегонными средствами.

Было доказано, что лозартан обладает слабым и преходящим урикозурическим эффектом. Гидрохлортиазид в небольшой степени увеличивает концентрацию мочевой кислоты в плазме крови; комбинация лозартана и гидрохлортиазида способствует снижению гиперурикемии, вызванной приемом диуретика.

Антигипертензивный эффект лозартана и гидрохлортиазида длится в течение 24 часов и сохраняется при непрерывном лечении. Несмотря на значительное снижение АД, не оказывают клинически значимого эффекта на частоту сердечных сокращений. В ходе

клинических исследований после 12 недель применения лозартан + гидрохлортиазид в дозе 50/12,5 мг было зарегистрировано снижение диастолического АД в положении сидя в среднем на 13,2 мм ртутного столба.

Лозартан и гидрохлортиазид эффективно снижают АД у мужчин и женщин, у лиц негроидной расы и других рас, у молодых и пожилых (>65 лет) пациентов; лекарственное средство эффективно при любой степени артериальной гипертензии.

Лозартан

Лозартан – синтетический антагонист рецептора ангиотензина II (тип AT₁), который применяется перорально. Ангиотензин II, мощное сосудосуживающее средство, является первичным активным гормоном ренин-ангиотензиновой системы и важным определяющим фактором патофизиологии гипертензии. Ангиотензин II связывается с рецепторами AT₁, которые содержатся во многих тканях (например гладких мышцах сосудов, надпочечниках, почках и сердце), и оказывает несколько важных биологических эффектов, в том числе вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток.

Лозартан селективно блокирует рецептор AT₁. В условиях *in vitro* и *in vivo* лозартан и его фармакологически активный метаболит карбоновой кислоты (Е 3174) блокируют все физиологически значимые эффекты ангиотензина II независимо от источника или пути синтеза.

Лозартан не связывает и не блокирует рецепторы других гормонов и ионные каналы, важные для регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Кроме этого, лозартан не ингибирует АПФ (кининазу II), который отвечает за расщепление брадикинина. Следовательно, не отмечается повышения частоты нежелательных эффектов, обусловленных брадикинином.

При применении лозартана тормозится негативное воздействие ангиотензина II на образование ренина, что приводит к повышению активности ренина в плазме крови. Повышение активности ренина приводит к повышению уровня ангиотензина II в плазме крови. Несмотря на эти повышения, антигипертензивная активность и снижение уровня альдостерона в плазме крови сохраняются, что указывает на эффективное блокирование рецептора ангиотензина II. После прекращения терапии лозартаном активность ренина в плазме крови и концентрация ангиотензина II в течение 3 дней возвращаются к исходным значениям.

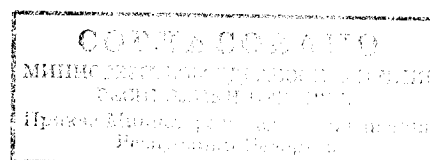
Лозартан и его основной активный метаболит обладают более высоким сродством к рецептору AT₁, чем к рецептору AT₂. Активный метаболит в 10–40 раз активнее, чем лозартан (при пересчете на массу).

У пациентов с артериальной гипертензией, протеинурией без наличия сахарного диабета и принимающих лозартан, отмечалось значительное снижение протеинурии, периодическое выделение белков и иммуноглобулина G. Лозартан стабилизирует скорость клубочковой фильтрации и уменьшает фильтрационную фракцию. В целом, лозартан вызывает уменьшение сыровоточного уровня мочевой кислоты (в среднем <24 мкмоль/л), сохраняющегося в ходе длительной терапии.

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

У пациентов с левожелудочковой недостаточностью лозартан в дозах 25 мг и 50 мг оказывал положительные гемодинамические и нейрогормональные эффекты, включающие увеличение сердечного индекса и уменьшение давления заклинивания в легочных капиллярах, уменьшение системного сосудистого сопротивления, среднего системного артериального давления и частоты сердечных сокращений и снижение уровней альдостерона и норадреналина в циркулирующей крови, соответственно. Частота возникновения артериальной гипотензии у пациентов с сердечной недостаточностью была дозозависимой.

Исследования при артериальной гипертензии



В контролируемых клинических исследованиях прием лозартана 1 раз в сутки при эссенциальной гипертензии легкой или средней степени тяжести статистически достоверно снижал систолическое и диастолическое АД. Измерение АД через 24 часа после приема и через 5-6 часов после приема препарата выявили снижение АД в течение 24 часов. Снижение АД было аналогично нормальному суточному колебанию (ритму) АД. Уровень снижения АД в конце действия препарата составлял 70-80% от значений, полученных через 5-6 ч после приема лозартана.

Прекращение приема лозартана не вызывало резкого повышения АД. Несмотря на значительное снижение АД, лозартан не оказывал клинически значимого влияния на частоту сердечных сокращений.

Препарат в одинаковой степени эффективен у женщин и мужчин, у пациентов более молодого возраста (<65 лет) и пожилых (≥65 лет) пациентов с артериальной гипертензией.

Исследование LIFE

Исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension - Воздействие лозартана на конечную точку уменьшения тяжести артериальной гипертензии) было рандомизированное, тройное слепое с активным контролем, с участием 9193 пациентов в возрасте от 55 до 80 лет с гипертензией и документированной ЭКГ гипертрофией левого желудочка сердца. Пациенты после рандомизации принимали по 50 мг лозартана или атенолола 1 раз/сутки. В случае, если данная терапия не позволяла снизить АД до желаемого значения (<140/90 мм рт. ст.), вторым этапом назначали гидрохлортиазид (12,5 мг), и при необходимости повышали дозу лозартана или атенолола до 100 мг 1 раз/сутки. В случае необходимости, для достижения желаемого АД, помимо указанных препаратов применялись другие антигипертензивные средства (за исключением ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензина II или бета-адреноблокаторов).

Среднее время наблюдения составляло 4,8 лет.

Первичной конечной точкой исследования была составная конечная точка сердечно-сосудистых заболеваний и смерти по причине сердечно-сосудистых заболеваний по измерению снижения совокупной частоты сердечно-сосудистых смертей, инсульта и инфаркта. Артериальное давление было значительно снижено до схожих уровней в этих двух группах. Терапия лозартаном приводила к снижению риска достижения первичной конечной точки на 13,0% ($p=0,021$, 95 % доверительный интервал 0,77-0,98), по сравнению с атенололом. Это происходило преимущественно за счет сокращения частоты инсульта. Терапия лозартаном приводила к снижению риска инсульта на 25 %, по сравнению с атенололом ($p=0,001$, 95 % доверительный интервал 0,63-0,89). Отсутствовали значимые различия частоты смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и инфаркта миокарда между группами терапии.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

В двух крупных рандомизированных контролируемых испытаниях (ONTARGET (Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) было изучено применение ингибиторов АПФ в комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА II).

Исследование ONTARGET было проведено с участием пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями сосудов головного мозга или сахарным диабетом 2 типа, сопровождавшимися признаками повреждения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D было проведено с участием пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не показали значимого положительного влияния комбинированной терапии на функцию почек и/или исход сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотонии по сравнению с монотерапией. Учитывая аналогичные фармакодинамические свойства, эти результаты могут иметь отношение и к другим

ингибиторам АПФ и БРА II. Следовательно, ингибиторы АПФ и БРА II не должны назначаться одновременно больным диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) было направлено на выявление преимуществ добавления алискирена к стандартной терапии ингибиторами АПФ или к БРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, хронической почечной недостаточностью или сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Инсульт, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и побочные явления (гиперкалиемия, гипотензия, почечная дисфункция) чаще наблюдались в группе пациентов, принимавших алискирен, чем в группе плацебо.

Гидрохлортиазид.

Гидрохлортиазид - это тиазидный диуретик. Механизм антигипертензивного эффекта тиазидов точно неизвестен. Тиазиды влияют на почечно-канальцевые механизмы реабсорбции электролитов, непосредственно повышая выведение натрия и хлора в приблизительно одинаковых количествах. Диуретическое действие гидрохлортиазида приводит к снижению объема плазмы крови, повышению активности ренина в плазме крови и усилению секреции альдостерона с последующим повышением выведения калия и бикарбоната с мочой и снижением уровня калия в сыворотке крови. Связь ренин-альдостерон опосредована ангиотензином II и поэтому одновременное применение антагонистов ангиотензина II ослабляет потери калия, связанные с применением тиазидного диуретика.

После перорального применения диуретическое действие наступает в течение 2 часов, с пиком приблизительно через 4 часа, и длится около 6-12 часов; антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 часов.

Фармакокинетика

Всасывание

Лозартан

После перорального применения лозартан хорошо абсорбируется 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 лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 час и через 3-4 часа соответственно. При применении лозартана одновременно со стандартизированной пищей не наблюдалось клинически значимого влияния на профиль концентрации лекарственного средства в плазме крови.

Распределение

Лозартан

Лозартан и его активный метаболит на $\geq 99\%$ связываются с белками плазмы крови, главным образом с альбуминами. Объем распределения лозартана составляет 34 литра. Исследования на крысах показали, что лозартан плохо проникает или не проникает через гематоэнцефалический барьер.

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

Метаболизм

Лозартан

Около 14% дозы лозартана, при внутривенном или пероральном применении, превращается в его активный метаболит. После внутривенного или перорального применения ^{14}C -меченого лозартана калия, радиоактивность циркулирующей плазмы крови представлена, 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 неосновной метаболит - N-2-тетразол-глюкуронид.

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 пероральном применении лозартана около 4% дозы выводится в неизмененном виде с мочой и около 6% дозы выводится с мочой в виде активного метаболита. Фармакокинетика лозартана и его активного метаболита является линейной при пероральном применении лозартана калия в дозах до 200 мг.

После перорального применения концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови снижаются полиэкспоненциально, с конечным периодом полувыведения около 2 часов и 6-9 часов соответственно. При применении дозы 100 мг 1 раз в сутки лозартан и его активный метаболит не накапливаются в значительной степени в плазме крови.

Лозартан и его активный метаболит выводятся с желчью и мочой. У людей после перорального применения ¹⁴C-меченого лозартана приблизительно 35% радиоактивности выводится с мочой и 58% с калом.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид не метаболизируется, но быстро выводится почками. При 24-часовом определении уровней в плазме крови, период полувыведения из плазмы крови варьировал между 5,6 и 14,8 часами. Как минимум 61% дозы, принятой перорально, выводится в неизмененном виде на протяжении 24 часов.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Лозартан-гидрохлортиазид

Не наблюдается значимых различий в концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови, а также всасывания гидрохлортиазида у пациентов пожилого возраста и молодых пациентов с артериальной гипертензией.

Лозартан

После перорального применения у пациентов с алкогольным циррозом печени легкой и средней степени тяжести 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

Лечение артериальной гипертензии у пациентов, у которых не удастся достичь адекватного контроля артериального давления при монотерапии лозартаном или гидрохлортиазидом.

Способ применения и дозировка

Таблетки следует принимать внутрь, запивая стаканом охлажденной кипяченой воды, независимо от приема пищи. Лозар Н можно применять с другими антигипертензивными средствами.

Артериальная гипертензия

Лозартан и гидрохлортиазид не используют в качестве начальной терапии, а применяют только у пациентов, артериальное давление у которых недостаточно контролируется при применении только лозартана или гидрохлортиазида.

Рекомендуется подбирать дозу каждого из компонентов (лозартана и гидрохлортиазида). При клинической необходимости, если не удастся достичь адекватного контроля

артериального давления, можно перейти непосредственно от монотерапии к фиксированной комбинации.

Обычная поддерживающая доза лекарственного средства Лозар Н составляет 1 таблетку (50 мг лозартана, 12,5 мг гидрохлортиазида) 1 раз в сутки. Для пациентов, у которых не наблюдается достаточного ответа, доза может быть увеличена до 2 таблеток (50/12,5 мг) или до 1 таблетки (100/25 мг) один раз в сутки. Максимальная доза составляет 2 таблетки (50/12,5 мг) или 1 таблетка (100/25 мг) один раз в сутки. Как правило, антигипертензивный эффект достигается на протяжении 3-4 недель после начала лечения. Данное лекарственное средство не обеспечивает дозировку 100 мг/12,5 мг, и для пациентов, которым она показана, следует использовать данную комбинацию (в дозе 100 мг/12,5 мг) других производителей.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек и пациенты, которые находятся на гемодиализе

Для пациентов с нарушениями функции почек умеренной степени тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) нет необходимости в коррекции начальной дозы лекарственного средства. Не рекомендуется назначать таблетки лозартана и гидрохлортиазида пациентам, которым проводят гемодиализ. Не следует назначать комбинацию лозартан/гидрохлортиазид пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин).

Пациенты с нарушением функции печени

Лозартан/гидрохлортиазид противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекция дозы обычно не требуется.

Пациенты с дефицитом циркулирующей жидкости

Требуется коррекция дефицита жидкости и/или натрия до назначения комбинации лозартан/гидрохлортиазид.

Дети

Отсутствует опыт применения лекарственного средства у детей и подростков. Поэтому применение комбинации лозартана и гидрохлортиазида у детей и подростков младше 18 лет не рекомендуется.

Побочное действие

Побочные реакции представлены по классам систем органов и частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, < 1/10); нечасто ($\geq 1/1000$, < 1/100); редко ($\geq 1/10000$, < 1/1000); очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (невозможно определить частоту по имеющимся данным).

В клинических исследованиях лозартана калия и гидрохлортиазида не наблюдалось побочных реакций, специфичных для данной комбинации. Побочные реакции ограничивались теми, о которых уже сообщалось при применении лозартана калия и/или гидрохлортиазида в отдельности.

В контролируемых клинических исследованиях в отношении первичной артериальной гипертензии головокружение было единственной побочной реакцией, связанной с применением лекарственного средства и наблюдавшимся у 1 % или более пациентов.

В процессе постмаркетингового опыта использования лекарственного средства сообщалось о следующих побочных реакциях:

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – гепатит.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: редко – гиперкалиемия, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Следующие побочные реакции наблюдались при применении каждого из компонентов и могут иметь место при применении комбинации лозартана калия/гидрохлортиазида:

Лозартан

Следующие побочные реакции лозартана отмечались в ходе клинических испытаний, а также в период постмаркетингового применения:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – анемия, пурпура Шенлейна — Геноха, экхимоз, гемолиз; частота неизвестна – тромбоцитопения.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – стенокардия, аtriоventрикулярная блокада II степени, цереброваскулярные нарушения, инфаркт миокарда, учащенное сердцебиение, аритмии (фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков).

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – гипотония, ортостатическая гипотензия, васкулит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – головокружение, шум в ушах.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – нечеткость зрения, чувство жжения в глазах, конъюнктивит, снижение остроты зрения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – боль в животе, тошнота, диарея, диспепсия; нечасто – запор, зубная боль, сухость во рту, метеоризм, гастрит, рвота, сильный запор; частота неизвестна – панкреатит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения, повышенная утомляемость, боль в груди; нечасто – отек лица, отек, жар; частота неизвестна – гриппоподобные симптомы, недомогание.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: частота неизвестна – функциональные нарушения печени.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – гиперчувствительность: анафилактические реакции, ангионевротический отек, включая отек гортани и голосовой щели, с возможной дальнейшей обструкцией дыхательных путей, и / или отек лица, губ, глотки и / или языка; у некоторых пациентов установлен ангионевротический отек в анамнезе, связанный с приемом других лекарственных средств, в том числе ингибиторов АПФ.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто – анорексия, подагра.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – мышечные судороги, боль в спине, боль в ногах, миалгия; нечасто – боль в руках, отечность суставов, боль в колене, скелетно-мышечная боль, боль в плечах, ригидность суставов, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, мышечная слабость; частота неизвестна – рабдомиолиз.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; нечасто – нервозность, парестезии, периферическая нейропатия, тремор, мигрень, обморок; частота неизвестна – нарушение вкуса.

Нарушения психики: часто – бессонница; нечасто – тревожность, тревожные расстройства, панические расстройства, спутанность сознания, депрессия, необычные сновидения, нарушения сна, сонливость, нарушение памяти.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – нарушение функции почек, почечная недостаточность; нечасто – ночная полиурия, частое мочеиспускание, инфекция мочевыводящих путей.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – снижение либидо, эректильная дисфункция/импотенция.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов, грудной клетки и средостения: часто – кашель, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, синусит, нарушение функции придаточных пазух носа; нечасто – дискомфорт в глотке, фарингит, ларингит, одышка, бронхит, носовое кровотечение, ринит, застойные явления в дыхательных путях.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – алопеция, дерматит, сухость кожи, эритема, покраснение, светочувствительность, зуд, сыпь, крапивница, повышенное потоотделение.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: часто – гиперкалиемия, незначительное снижение уровня гематокрита и гемоглобина, гипогликемия; нечасто – незначительное повышение концентрации мочевины и креатинина; очень редко – повышение активности печеночных ферментов и уровня билирубина; частота неизвестна – гипонатриемия.

Гидрохлортиазид

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, пурпура, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – анафилактические реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто – анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипонатриемия.

Нарушения психики: нечасто – бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – некротический ангиит (васкулит, кожный васкулит).

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – нечеткость (преходящая) зрения, ксантопсия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – респираторный дистресс-синдром, включая пневмонит и отек легких.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто – воспаление слюнных желез, спазмы, раздражение желудка, тошнота, рвота, диарея, запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – желтуха (внутрипеченочный холестаз), панкреатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – фоточувствительность, крапивница, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла); частота неизвестна – кожные реакции, напоминающие системную красную волчанку.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – мышечные спазмы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – глюкозурия, интерстициальный нефрит, дисфункция почек, почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – повышение температуры тела, головокружение.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к лозартану, веществам, являющимся производными сульфонамида (таким как гидрохлортиазид), или к любому другому компоненту лекарственного средства;
- устойчивые к терапии гипокалиемия и гиперкальциемия;
- тяжелые нарушения функции печени, холестаз и обструктивные заболевания желчевыводящих путей;
- рефрактерная гипонатриемия;
- симптоматическая гиперурикемия/подагра;
- беременность, кормление грудью;
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- анурия;
- одновременное применение лекарственного средства с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м²).

Передозировка

Специфические сведения о передозировке комбинации лозартана и гидрохлортиазида отсутствуют. Лечение симптоматическое и поддерживающее. В случае передозировки

следует отменить терапию лекарственным средством Лозар Н, а пациента перевести под строгое наблюдение. Если лекарственное средство было принято недавно, то рекомендуется вызвать рвоту, а также с помощью известных методов провести профилактические мероприятия, направленные на устранение обезвоживания, электролитного дисбаланса, печеночной комы и гипотензии.

Лозартан

Данные по передозировке ограничены. Возможные, наиболее вероятные признаки: гипотензия, тахикардия, брадикардия (вследствие парасимпатической (за счет вагуса) стимуляции). При появлении симптоматической гипотензии следует назначить поддерживающее лечение.

Ни лозартан, ни его активный метаболит не могут быть выведены из организма посредством гемодиализа.

Гидрохлортиазид

Наиболее часто встречающиеся признаки и симптомы: гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия (вызваны снижением уровня электролитов) и обезвоживание (следствие избыточного диуреза). При одновременном приеме сердечных гликозидов гипокалиемия может привести к обострению сердечной аритмии.

Не установлено, в какой степени гидрохлортиазид выводится при гемодиализе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лозартан

Сообщалось о том, что рифампицин и флуконазол снижают уровень активного метаболита в крови. Клиническое значение этих взаимодействий не оценивалось.

Как и применение других лекарственных средств, блокирующих ангиотензин II, одновременное применение лозартана с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, триамтереном, амилорид) и препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, может привести к повышению уровня калия в плазме крови. Сочетанное применение лозартана с этими средствами не рекомендуется.

Как и другие лекарственные средства, влияющие на выделение натрия, лозартан может тормозить выведение лития из организма. Таким образом, при одновременном применении солей лития и антагонистов ангиотензина II необходимо регулярно и тщательно контролировать концентрацию лития в плазме крови.

При одновременном применении антагонистов ангиотензина II с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в том числе селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловой кислотой в противовоспалительных дозах) и неселективными НПВС, может происходить ослабление антигипертензивного действия. Одновременное применение антагонистов ангиотензина II или диуретиков с НПВС может повышать риск ухудшения функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность, а также приводить к увеличению содержания калия в сыворотке, особенно у пациентов с существующими нарушениями функции почек. Эту комбинацию препаратов следует назначать с осторожностью, особенно лицам пожилого возраста. Пациенты должны употреблять достаточное количество жидкости; кроме того, после начала комбинированной терапии необходимо провести контроль функции почек и в дальнейшем проводить его регулярно.

У некоторых пациентов с нарушением функции почек, принимающих НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, лечение антагонистами ангиотензина II может приводить к дальнейшему ухудшению функции почек. Этот эффект обычно обратимый.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с помощью комбинации ингибитора АПФ, антагониста ангиотензина II или алискирена связана с более высокой частотой развития побочных явлений, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и сниженная функция почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением одного препарата блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Сочетанное применение с другими лекарственными средствами, вызывающими артериальную гипотензию, например трициклическими антидепрессантами, антипсихотическими средствами, баклофеном, амифостином, основным или побочным действием которых является снижение АД, может повышать риск развития артериальной гипотензии.

Гидрохлортиазид

При совместном применении следующие лекарственные средства могут взаимодействовать с тиазидными диуретиками:

Алкоголь, барбитураты и наркотические средства: может повышаться риск развития ортостатической гипотензии.

Противодиабетические средства (пероральные сахароснижающие средства и инсулин): применение тиазидов может влиять на толерантность к глюкозе. Может возникнуть необходимость в изменении дозы противодиабетических средств. Следует соблюдать осторожность при применении метформина, т.к. возможно развитие лактоацидоза вследствие развития функциональной почечной недостаточности, связанной с применением гидрохлортиазида.

Другие антигипертензивные средства: аддитивный эффект.

Колестирамин и колестипол: всасывание гидрохлортиазида ухудшается в присутствии анионообменных смол. Разовые дозы смол, колестирамина и колестипола, связывают гидрохлортиазид и, соответственно, на 85% или на 43% снижают его всасывание в желудочно-кишечном тракте.

Кортикостероиды, адренокортикотропный гормон: увеличивается потеря электролитов, особенно риск развития гипокалиемии.

Прессорные амины (например, адреналин): возможно снижение реакции на прессорные амины, не препятствующее применению этих средств.

Недеполяризующие скелетно-мышечные релаксанты (например, тубокурарин): возможно усиление ответа на миорелаксанты.

Препараты лития: диуретики уменьшают почечный клиренс лития и повышают риск интоксикации литием, поэтому одновременное применение не рекомендуется.

Лекарственные средства, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол): может потребоваться изменение дозы лекарственных средств, способствующих выведению мочевой кислоты, потому что гидрохлортиазид может повышать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться увеличение дозы пробенецида или сульфинпиразона. Одновременное применение тиазидов может повышать частоту возникновения реакций гиперчувствительности на аллопуринол.

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден): повышение биодоступности диуретиков тиазидного ряда связано со снижением двигательной активности желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

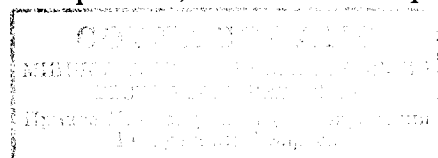
Цитотоксические средства (циклофосфамид, метотрексат): тиазиды могут снижать почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств и усиливать их миелосупрессивное действие.

Салицилаты: при применении высоких доз салицилатов гидрохлортиазид может усиливать их токсическое действие на центральную нервную систему.

Метилдопа: в отдельных случаях сообщалось о возникновении гемолитической анемии при совместном применении гидрохлортиазида и метилдопы.

Циклоспорин: совместный прием с циклоспорином может увеличивать риск развития гиперурикемии и подобных подагре осложнений.

Сердечные гликозиды: гипокалиемия или гипомagneмизм, индуцированные приемом тиазидов, могут способствовать формированию аритмий, вызванных препаратами наперстянки.



Лекарственные средства, на которые оказывает влияние изменение содержания калия в сыворотке крови: периодический контроль содержания калия в сыворотке крови и ЭКГ рекомендованы при совместном приеме лозартана/гидрохлортиазида с лекарственными средствами, на которые оказывает влияние изменение содержания калия в сыворотке крови (например, препараты наперстянки и антиаритмические средства), а также со следующими средствами (в том числе с антиаритмическими), которые вызывают тахикардию типа "пируэт", при этом гипокалиемия является предрасполагающим фактором тахикардии типа "пируэт" (желудочковой тахикардии):

- Антиаритмические средства класса Ia (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид).
- Антиаритмические средства класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Некоторые антипсихотические средства (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол).
- Прочие средства (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для внутривенного введения, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин для внутривенного введения).

Соли кальция: тиазидные диуретики могут увеличивать содержание кальция в сыворотке крови вследствие снижения его выведения. При необходимости назначения препаратов кальция дозу подбирают под контролем содержания кальция в сыворотке крови.

Воздействие на результаты лабораторных исследований: из-за воздействия на метаболизм кальция, тиазиды могут искажать результаты исследований функции паращитовидных желез.

Карбамазепин: существует риск развития симптоматической гипонатриемии. Необходим клинический и биологический мониторинг.

Йодсодержащие контрастные вещества: в случае дегидратации, вызванной применением тиазидных диуретиков, существует повышенный риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих лекарственных средств. Пациентам должна быть проведена регидратация перед введением йодсодержащих лекарственных средств.

Амфотерицин В (парентерально), кортикостероиды, адренотропный гормон и слабительные средства: гидрохлортиазид может усугублять нарушения электролитного баланса, в частности, гипокалиемию.

Меры предосторожности

Лозартан

Ангионевротический отек

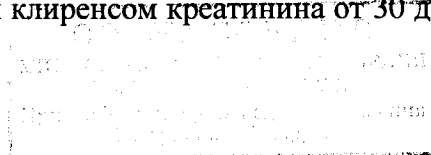
Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, гортани и/или языка) должны находиться под тщательным наблюдением.

Артериальная гипотензия и снижение объема циркулирующей крови

У пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови или гипонатриемией, вызванными интенсивным приемом диуретиков, ограничением потребления соли, диареей или рвотой, может развиваться симптоматическая гипотензия, особенно после приема первой дозы лекарственного средства. Данные состояния должны быть скорректированы до приема лекарственного средства Лозар Н.

Нарушения электролитного баланса

Нарушения электролитного баланса довольно часто встречаются у пациентов с нарушением функции почек и сопутствующим диабетом, или без него. Поэтому следует тщательно контролировать содержание калия в плазме крови и клиренс креатинина, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью и клиренсом креатинина от 30 до 50 мл/мин.



Не рекомендуется принимать Лозар Н совместно с калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими добавками и заменителями соли.

Нарушение функции печени

Согласно фармакокинетическим данным, у больных с циррозом печени выявлено значительное повышение концентрации лозартана в плазме крови, поэтому лекарственное средство Лозар Н следует применять с осторожностью у пациентов, в анамнезе которых имело место легкое или умеренное нарушение функции печени. Опыт применения лозартана у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствует, поэтому лекарственное средство Лозар Н противопоказан данной категории пациентов.

Нарушение функции почек

Вследствие ингибирования РААС были отмечены нарушения функции почек, включая почечную недостаточность (в частности у пациентов, у которых функция почек зависит от активности РААС, например, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или пациентов с существующим нарушением функции почек).

Как и при применении других препаратов, оказывающих воздействие на РААС, при применении лозартана сообщалось о повышении концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки; данные изменения были обратимы после прекращения терапии. Необходимо соблюдать осторожность при назначении лозартана пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

Трансплантация почек

Опыт применения лекарственного средства у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно не отвечают на терапию гипотензивными препаратами, которые действуют через ингибирование ренин-ангиотензиновой системы, поэтому применение лекарственного средства Лозар Н не рекомендовано.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь

Как и любое антигипертензивное лекарственное средство, лозартан может вызвать значительное снижение АД у пациентов с ИБС и цереброваскулярной болезнью, что может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью и сопутствующим нарушением функции почек или без него, как и при применении других лекарственных средств, действующих на ренин-ангиотензиновую систему, существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии и нарушения функции почек (часто острого).

Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и при применении других вазодилататоров, необходима особая осторожность при назначении лекарственного средства пациентам, страдающим стенозом аортального или митрального клапана или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Этнические различия

По данным наблюдений ингибиторы АПФ, лозартан и другие антагонисты ангиотензина менее эффективно снижают АД у представителей негроидной расы, чем у представителей других рас; возможно, это обусловлено тем, что среди представителей негроидной расы, страдающих артериальной гипертензией, преобладают лица с низкой активностью ренина.

Беременность

Лечение БРА II нельзя начинать во время беременности. За исключением тех случаев, когда невозможно произвести замену БРА II на иную альтернативную терапию, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на антигипертензивную терапию лекарственными средствами, у которых хорошо изучен

профиль безопасности для беременных женщин. При наступлении беременности прием БРА II должен быть прекращен незамедлительно, и при необходимости назначена иная антигипертензивная терапия.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные, что одновременное применение ингибиторов АПФ, БРА II или алискирена повышает риск развития гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Двойная блокада РААС с одновременным применением ингибиторов АПФ, БРА II или алискирена не рекомендуется.

Если двойная блокада считается абсолютно необходимой, то она может проводиться только под наблюдением специалиста с тщательным контролем функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления. Ингибиторы АПФ и БРА II нельзя использовать одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Гидрохлортиазид

Артериальная гипотензия и нарушения водно-электролитного баланса

Как и в случае приема любого гипотензивного препарата, у некоторых пациентов может возникать симптоматическая гипотензия. Необходимо проводить наблюдение за пациентами с целью своевременного выявления клинических симптомов нарушений водно-электролитного баланса, например обезвоживания, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипомагниемии или гипокалиемии, которые могут развиваться при интеркуррентной диарее или рвоте. У данных пациентов необходимо проводить регулярный контроль содержания электролитов в сыворотке крови. В жаркую погоду у пациентов, страдающих отеками, может наблюдаться гипонатриемия разведения.

Метаболические и эндокринные эффекты

Терапия тиазидами может снижать толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция дозы антидиабетических средств, включая инсулин. В ходе лечения тиазидами латентный сахарный диабет может манифестировать.

Тиазиды могут снижать выведение кальция с мочой и вызывать эпизодическое и незначительное повышение содержания кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может свидетельствовать о наличии скрытого гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез прием тиазидов следует прекратить.

Повышение уровня холестерина и триглицеридов в плазме крови также может быть связано с терапией тиазидными диуретиками.

У некоторых пациентов лечение тиазидами может привести к гиперурикемии и/или развитию подагры. Поскольку лозартан снижает концентрацию мочевой кислоты, его комбинация с гидрохлортиазидом снижает выраженность гиперурикемии, вызванной приемом диуретика.

Нарушение функции печени

Тиазиды следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, так как они могут вызвать внутрипеченочный холестаз, который при минимальном нарушении водно-электролитного баланса может перейти в печеночную кому.

Лекарственное средство противопоказано пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

Другие состояния

У пациентов, принимающих тиазиды, реакции гиперчувствительности могут возникать независимо от наличия в анамнезе аллергических состояний или бронхиальной астмы. Сообщалось о рецидивах или ухудшениях течения системной красной волчанки у пациентов, получавших тиазиды.

Специальная информация по вспомогательным веществам



Лозар Н содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, синдромом недостаточности лактазы Лаппа или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать это лекарственное средство.

Применение при беременности и в период кормления грудью

Беременность

БРА II

Применение БРА II не рекомендуется в первом триместре беременности и противопоказано во втором и третьем триместрах беременности.

Эпидемиологические данные о риске проявления тератогенности при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не позволяют сделать окончательное заключение, однако некоторое повышение риска не может быть исключено. Контролируемые эпидемиологические данные, связанные с применением БРА II, отсутствуют, однако для данного класса лекарственных средств может существовать аналогичный риск. За исключением тех случаев, когда невозможно произвести замену БРА II на иную альтернативную терапию, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на антигипертензивную терапию лекарственными средствами, у которых хорошо изучен профиль безопасности для беременных женщин. При наступлении беременности прием БРА II (в т.ч. лекарственного средства Лозар Н) должен быть прекращен незамедлительно, и, при необходимости, назначена иная антигипертензивная терапия.

При применении БРА II во втором и третьем триместрах беременности установлено проявление фетотоксического действия (снижение функции почек, маловодие, задержка окостенения костей черепа), а также неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если женщина принимала БРА II во втором триместре беременности, рекомендуется провести УЗИ для определения состояния почек и костей черепа плода.

Новорожденные, матери которых принимали БРА II, должны находиться под тщательным врачебным наблюдением в связи с возможным развитием артериальной гипотензии.

Гидрохлортиазид

Опыт применения гидрохлортиазида во время беременности, особенно в первом триместре, ограничен. Данные, полученные в испытаниях на животных, недостаточны.

Гидрохлортиазид проникает через плаценту. Исходя из механизма фармакологического действия гидрохлортиазида, при его применении во втором и третьем триместрах беременности возможно нарушение фетоплацентарной перфузии и развитие у плода или новорожденного желтухи, нарушения электролитного баланса и тромбоцитопении.

Не следует применять гидрохлортиазид при гестационных отеках, гестационной гипертензии или токсикозе беременности ввиду риска снижения объема плазмы и развития плацентарной гипоперфузии при отсутствии положительного эффекта на течение заболевания.

Не следует применять гидрохлортиазид для лечения эссенциальной артериальной гипертензии у беременных, за исключением тех редких случаев, когда прибегнуть к альтернативной терапии не представляется возможным.

Кормление грудью

Нет данных о выделении лозартана в грудное молоко. В связи с этим не рекомендовано применять Лозар Н в период кормления грудью. Предпочтительно альтернативное лечение лекарственными средствами с известным профилем безопасности применения в период кормления грудью, особенно при вскармливании новорожденных и недоношенных детей.

Гидрохлортиазид в небольших количествах выделяется в материнское молоко. Высокие дозы тиазидов, приводящие к значительному увеличению диуреза, могут препятствовать выработке молока. Применение лекарственного средства Лозар Н во время грудного

вскармливания не рекомендовано. В случае необходимости приема следует назначать низкие дозы.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами

Исследований влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Тем не менее, при управлении транспортным средством или работе с механизмами необходимо учитывать возможность развития головокружения или сонливости во время антигипертензивной терапии, особенно в начале лечения или при увеличении дозы.

Упаковка

По 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из трехслойной пленки (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги или по 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из блистерной фольги ОРА/АI/PVC (ориентированный полиамид/алюминий/ поливинилхлорид) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Две контурные ячейковые упаковки с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Предприятие-производитель

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»
220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича,
д. 5, корп.3, Республика Беларусь,
тел./факс 8(017) 268-63-64

