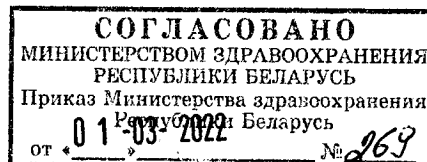


НД РБ

2669Б-2019



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1.1. Торговое наименование

Лозартан Н, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг/12,5 мг.

Лозартан Н, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг/12,5 мг.

Лозартан Н, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг/25 мг.

1.2. Международное непатентованное наименование

Лозартан + гидрохлортиазид (*losartan + hydrochlorothiazide*)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Лозартан Н 50 мг/12,5 мг: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг лозартана калия и 12,5 мг гидрохлортиазида.

Лозартан Н 100 мг/12,5 мг: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг лозартана калия и 12,5 мг гидрохлортиазида.

Лозартан Н 100 мг/25 мг: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг лозартана калия и 25 мг гидрохлортиазида.

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза моногидрат.

1 таблетка Лозартан Н 50 мг/12,5 мг содержит 63,13 мг лактозы моногидрата.

1 таблетка Лозартан Н 100 мг/12,5 мг и 100 мг/25 мг содержит 126,26 мг лактозы моногидрата.

Полный перечень вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата, представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Лозартан Н 50 мг/12,5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета.

Лозартан Н 100 мг/12,5 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской на двух сторонах. Риски не предназначена для деления таблетки с целью получения меньшей дозы, деление таблетки по риске допустимо с целью облегчения проглатывания.

Лозартан Н 100 мг/25 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской на двух сторонах. Таблетка может быть разделена по риске на 2 равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лечение эссенциальной артериальной гипертензии в случаях, когда для адекватного контроля артериального давления недостаточно применения только лозартана или гидрохлортиазида по отдельности.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

26695-2019

Препарат Лозартан Н не предназначен для применения в качестве начальной терапии. Препарат Лозартан Н может назначаться пациентам, у которых для адекватного контроля артериального давления недостаточно применения только лозартана калия или гидрохлортиазида.

Рекомендуется титрование дозы каждого из компонентов (лозартана и гидрохлортиазида).

При наличии клинических оснований можно рассматривать прямой переход с монотерапии на терапию комбинированным препаратом у пациентов, у которых не удается достичь должного контроля над артериальным давлением.

Обычная поддерживающая доза препарата Лозартан Н – 1 таблетка 50 мг/12,5 мг (50 мг лозартана калия/12,5 мг гидрохлортиазида) 1 раз в сутки.

У пациентов, у которых для адекватного контроля артериального давления недостаточно применения дозы 50 мг/12,5 мг, доза может быть увеличена до 1 таблетки 100 мг/25 мг (100 мг лозартана калия/25 мг гидрохлортиазида) 1 раз в сутки.

Максимальная доза – 1 таблетка 100 мг/25 мг 1 раз в сутки.

Обычно антигипертензивный эффект достигается в течение 3-4 недель после начала применения лекарственного препарата.

Препарат Лозартан Н в дозе 100 мг/12,5 мг (100 мг лозартана калия/ 12,5 мг гидрохлортиазида) предназначен для тех пациентов, которым требуется дополнительное снижение артериального давления при монотерапии лозартаном в дозе 100 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция режима дозирования обычно не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек и находящиеся на гемодиализе

Пациентам с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) не требуется коррекция начального режима дозирования. Препарат Лозартан Н не рекомендуется пациентам, находящимся на гемодиализе.

Препарат Лозартан Н противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Лозартан Н противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел 4.3).

Пациенты с внутрисосудистой гиповолемией (с уменьшенным объемом крови)

Перед началом применения препарата Лозартан Н необходимо корректировать снижение объема циркулирующей крови и/или снижение содержания натрия в крови (гипонатриемию).

Дети и подростки (возраст менее 18 лет)

Отсутствует опыт применения у детей и подростков. Поэтому препарат Лозартан Н не следует назначать детям и подросткам.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая стаканом воды. Таблетка Лозартан Н 100 мг/25 мг может быть разделена по риске на 2 равные дозы.

Препарат Лозартан Н может назначаться совместно с другими антигипертензивными лекарственными препаратами (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5).

4.3. Противопоказания

- Повышенная чувствительность к лозартану, к производным сульфонамида (таковым является, в частности, гидрохлортиазид) и/или к любому вспомогательному компоненту лекарственного препарата (см. раздел 6.1).
- Резистентная к терапии гипокалиемия или гиперкальциемия.
- Тяжелое нарушение функции печени; холестаз и обструктивные нарушения со стороны желчных путей.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

2669Б-2019

- Рефрактерная гипонатриемия.
- Симптоматическая гиперурикемия/подагра.
- Второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4, 4.6).
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин).
- Анурия.
- Одновременное применение лекарственного препарата Лозартан Н с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности

Лозартан

Ангионевротический отек

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, глотки, языка) должны находиться под строгим наблюдением (см. раздел 4.8).

Гипотензия и внутрисосудистая гиповолемия (уменьшенный объем крови)

При снижении объема циркулирующей крови и/или при снижении уровня натрия в крови (гипонатриемии), развивающихся, например, вследствие интенсивного применения диуретиков, диетического ограничения потребления соли, диареи или рвоты, возможно возникновение симптоматической гипотензии, особенно после приема первой дозы лекарственного препарата. Данные состояния должны быть скорректированы до начала применения препарата Лозартан Н (см. разделы 4.2 и 4.3).

Нарушения электролитного баланса

Нарушения электролитного баланса часто наблюдаются у пациентов с нарушением функции почек в сочетании с диабетом или без него – на это следует обращать внимание. Необходим тщательный контроль концентраций калия в плазме крови и клиренса креатинина, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью и клиренсом креатинина 30-50 мл/мин.

Не рекомендуется одновременное применение препарата Лозартан Н с калий-сберегающими диуретиками, добавками калия, содержащими калий заменителями соли и другими препаратами, которые могут повысить уровень калия в сыворотке крови (например, препараты, содержащие триметоприм) (см. раздел 4.5).

Нарушение функции печени

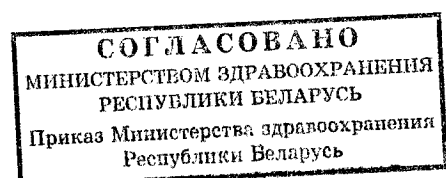
У лиц с циррозом печени выявлено значительное повышение концентрации лозартана в плазме крови. Препарат Лозартан Н следует применять с осторожностью при наличии в анамнезе нарушений функции печени от легкой до средней степени тяжести. В связи с отсутствием опыта терапевтического применения лозартана при тяжелых нарушениях функции печени, препарат Лозартан Н противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. разделы 4.2, 4.3 и 5.2).

Нарушение функции почек

Как следствие ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, были отмечены нарушения функции почек, включая почечную недостаточность (в частности, у пациентов, у которых функция почек зависит от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, например, у тех пациентов, у которых имеется тяжелая сердечная недостаточность или уже ранее зарегистрированная дисфункция почек).

Как и при применении других лекарственных препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, сообщалось о повышении уровней мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки; данные изменения функции почек могут быть обратимыми после прекращения терапии. Лозартан следует применять с осторожностью у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или со стенозом артерии единственной почки.

Трансплантация почек



2669 Б-2019

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

Первичный гиперальдостеронизм

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом терапия антигипертензивными средствами, которые действуют посредством ингибирования ренин-ангиотензиновой системы, обычно неэффективна. Поэтому применение препарата Лозартан Н не рекомендуется у данной категории пациентов.

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания

Как и любой антигипертензивный препарат, лозартан может вызвать чрезмерное снижение артериального давления, что у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или цереброваскулярными заболеваниями может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Сердечная недостаточность

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

Стеноз аорты или митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и при применении других вазодилататоров, особую осторожность следует соблюдать в отношении пациентов со стенозом аорты или митрального клапана или с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Этнические особенности

Лозартан и другие антагонисты ангиотензина, как и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, по-видимому, менее эффективны в снижении артериального давления у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Данное явление, возможно, связано с тем, что в популяции лиц негроидной расы с гипертензией чаще встречается низкая активность ренина.

Беременность

Не допускается начинать терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II в течение беременности.

За исключением тех случаев, когда продолжение применения антагонистов рецепторов ангиотензина II считается абсолютно необходимым, пациенткам, планирующим беременность, необходимо перейти на применение других антигипертензивных средств, для которых установлен благоприятный профиль безопасности при применении во время беременности.

Если на фоне применения антагониста рецепторов ангиотензина II выявлен факт наступления беременности, применение такого препарата должно быть немедленно прекращено и, при необходимости, должен быть назначен другой препарат (см. разделы 4.3, 4.6).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Существуют доказательства того, что одновременное применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск развития гипотензии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности). В связи с этим двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы посредством одновременного применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5).

В случаях, когда двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы считается абсолютно необходимой, такая терапия должна осуществляться только под наблюдением специалиста и с обязательным частым тщательным мониторингом функции почек, уровней электролитов и артериального давления. Пациентам с диабетической нефропатией ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует назначать одновременно.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

2669Б-2019

ГидрохлортиазидАртериальная гипотензия и нарушение водного/электролитного баланса

Как и при любой антигипертензивной терапии, у некоторых пациентов может возникать симптоматическая гипотензия.

Необходимо контролировать состояние пациентов с целью своевременного выявления клинических признаков нарушения водного и/или электролитного баланса (например, гиповолемии, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипомагниемии или гипокалиемии), которые могут возникать во время случайно возникающих, сопутствующих диареи или рвоты. У данной категории лиц необходимо проводить периодический контроль уровней электролитов в сыворотке крови через надлежащие интервалы времени. В жаркую погоду у пациентов с отеками может возникать гипонатриемия разведения.

Метаболические и эндокринные эффекты

При лечении тиазидами возможно нарушение толерантности к глюкозе. Может понадобиться коррекция режима дозирования антидиабетических средств, включая инсулин (см. раздел 4.5). В течение терапии тиазидами существует вероятность манифестации латентного сахарного диабета.

Тиазиды могут снижать выведение кальция с мочой и вызывать эпизодическое и незначительное увеличение его уровня в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез тиазиды следует отменить.

На фоне лечения тиазидными диуретиками возможно повышение уровней холестерина и триглицеридов.

У некоторых пациентов терапия тиазидами может провоцировать развитие гиперурикемии и/или подагры. Поскольку лозартан снижает уровень мочевой кислоты, то применение его в комбинации с гидрохлортиазидом уменьшает выраженность гиперурикемии, вызванной применением диуретика.

Нарушение функции печени

Тиазиды следует использовать с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени или прогрессирующими заболеваниями печени, так как существует риск возникновения внутрипеченочного холестаза, при наличии которого даже незначительные изменения водного и электролитного баланса могут спровоцировать печеночную кому.

Препарат Лозартан Н противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. разделы 4.3 и 5.2).

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды или производные сульфонамида, могут вызывать идиосинкразические реакции, приводящие к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой кратковременной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают резкое начало снижения остроты зрения или боли в глазах и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приема гидрохлортиазида. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием гидрохлортиазида. Может потребоваться срочное медицинское или хирургическое лечение, если внутриглазное давление остается неконтролируемым. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать аллергию на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Немеланомный рак кожи

В двух эпидемиологических исследованиях, основанных на данных Датского национального реестра онкологических заболеваний, был выявлен повышенный риск развития немеланомного рака кожи (НМРК) [базальноклеточной карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПСК)] после применения более высоких суммарных доз гидрохлортиазида.

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

Фотосенсибилизирующие действие гидрохлортиазида может выступать в качестве возможного механизма развития НМРК. Пациентов, принимающих гидрохлортиазид, следует проинформировать о риске развития НМРК, о необходимости регулярной проверки кожных покровов на наличие новых очагов и о незамедлительном предоставлении сообщений о любых подозрительных новообразованиях на коже. Для снижения риска развития рака кожи пациентам следует сообщить о возможных профилактических мерах, таких как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а в случае воздействия адекватную защиту кожных покровов. Необходимо в кратчайшие сроки обследовать подозрительные поражения кожных покровов, включая гистологическое исследование биопсийного материала. У пациентов, ранее перенесших НМРК, также может потребоваться пересмотреть применение гидрохлортиазида (см. также раздел 4.8).

Другое

У пациентов, принимающих тиазиды, реакции гиперчувствительности могут возникать и при наличии, и при отсутствии симптомов аллергии или бронхиальной астмы в анамнезе. Сообщалось об обострении или активации системной красной волчанки на фоне применения тиазидов.

Вспомогательные компоненты

Данное лекарственное средство содержит лактозу моногидрат. Пациентам, имеющим такие редкие наследственные нарушения, как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы, не следует принимать данное лекарственное средство.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лозартан

Имеются сообщения о том, что рифампицин и флуконазол снижают уровень активного метаболита. Клинические последствия этих взаимодействий не изучены.

Как и при применении других лекарственных средств, блокирующих ангиотензин II или его эффекты, совместное применение лозартана с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, триамтереном, амилоридом), с калиевыми добавками, калийсодержащими заменителями соли или другими средствами, которые могут вызвать повышение уровня калия в сыворотке крови (например, препараты, содержащие триметоприм) может приводить к увеличению уровня калия в сыворотке крови. Поэтому одновременное их применение не рекомендуется.

Как и при применении других средств, влияющих на выведение натрия, при применении лозартана может уменьшаться экскреция лития. В связи с этим при одновременном применении солей лития и антагонистов рецепторов ангиотензина II необходимо тщательно контролировать уровень лития в сыворотке крови.

При одновременном применении антагонистов ангиотензина II и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (то есть селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, ацетилсалициловой кислоты в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, неселективных НПВС) возможно ослабление антигипертензивного действия антагонистов ангиотензина II. Применение антагонистов ангиотензина II или диуретиков совместно с НПВС может приводить к повышенному риску ухудшения функции почек, вплоть до острой почечной недостаточности, а также к увеличению уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже существующим тяжелым нарушением функции почек. Данную комбинацию следует применять с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. При применении данной комбинации пациентам следует контролировать водный баланс (в том числе обеспечить адекватный питьевой режим); кроме того, на старте комбинированной терапии и периодически в последующем следует контролировать функцию почек.

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

2669Б-2019

У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек, получающих терапию НПВС (включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2), одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек; данный эффект обычно обратим.

В клинических испытаниях показано, что по сравнению с применением одного средства, воздействующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), двойная блокада РААС посредством комбинированного применения ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокатора рецепторов ангиотензина II или алискирена у пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями или сахарным диабетом II типа в сочетании с признаками поражения органов-мишеней сопровождается более высокой частотой развития таких нежелательных реакций, как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность) (см. разделы 4.3, 4.4).

Совместное применение лозартана со средствами, способными вызывать гипотензию (гипотензия может являться основным эффектом или нежелательной реакцией), например, с трициклическими антидепрессантами, антипсихотическими средствами, баклофеном, амифостином, может повысить риск гипотензии.

Гидрохлортиазид

Алкоголь, барбитураты, наркотические средства, антидепрессанты

При совместном применении с алкоголем, барбитуратами, наркотическими средствами, антидепрессантами возможно потенцирование ортостатической гипотензии.

Антидиабетические средства (пероральные формы и инсулин)

Тиазиды могут влиять на толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция режима дозирования антидиабетических средств при их совместном применении с гидрохлортиазидом. Метформин должен применяться с осторожностью, так как существует риск развития лактоацидоза, вызванного возможной функциональной недостаточностью почек, возникновение которой связано с применением гидрохлортиазида.

Другие антигипертензивные средства

При одновременном применении с другими гипотензивными средствами возможен аддитивный эффект.

Смолы колестирамин и колестипол

В присутствии анионообменных смол всасывание гидрохлортиазида нарушается. Однократные дозы колестирамина и колестипола связывают гидрохлортиазид и снижают его абсорбцию из желудочно-кишечного тракта на величины до 85% и до 43% соответственно.

Кортикостероиды, адренкортикотропный гормон

Кортикостероиды, адренкортикотропный гормон при одновременном применении с гидрохлортиазидом могут интенсифицировать снижение уровня электролитов, в частности, могут усугубить гипокалиемию.

Прессорные амины (например, адреналин)

На фоне применения гидрохлортиазида возможно снижение выраженности ответа на введение прессорных аминов, однако не в такой степени, чтобы исключить возможность их использования.

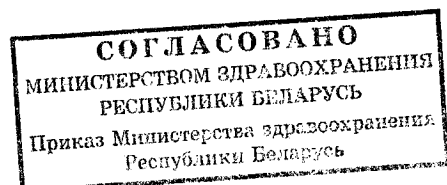
Недеполяризующие релаксанты скелетных мышц (например, тубокурарин)

Может происходить усиление ответной реакции на применение недеполяризующих миорелаксантов на фоне использования гидрохлортиазида.

Литий

Диуретики уменьшают почечный клиренс лития и повышают риск развития его токсического действия, поэтому одновременное использование не рекомендуется.

Лекарственные препараты, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол)



2669Б-2019

Гидрохлортиазид может привести к повышению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, в связи с чем может потребоваться коррекция режима дозирования урикозурических лекарственных средств. Может возникнуть необходимость в увеличении дозы пробенецида или сульфинпиразона. Одновременное применение тиазида и аллопуринола может повысить частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Антихолинергические средства (например, атропин, бипериден)

Вследствие снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка, вызванных применением антихолинергических средств, биодоступность тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может повышаться.

Цитотоксические средства (например, циклофосфамид, метотрексат)

При совместном применении тиазида могут снижать почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств и потенцировать их миелосупрессивные эффекты.

Салицилаты

При одновременном применении гидрохлортиазид и высоких доз салицилатов гидрохлортиазид может усилить токсическое действие салицилатов на центральную нервную систему.

Метилдопа

Описаны отдельные случаи развития гемолитической анемии на фоне совместного применения гидрохлортиазид и метилдопы.

Циклоспорин

Одновременное применение гидрохлортиазид и циклоспорина может увеличить риск возникновения гиперурикемии и осложнений, как при подагре.

Гликозиды наперстянки

Гипокалиемия или гипوماгнемия, вызванные тиазидами, могут способствовать развитию аритмий, индуцируемых гликозидами наперстянки.

Лекарственные препараты, на которые влияет изменение уровня калия в сыворотке крови

Рекомендуется периодически проводить контроль содержания калия в сыворотке крови и электрокардиографию при совместном применении лекарственного средства Лозартан Н и лекарственных средств, на которые оказывает влияние изменение содержания калия в сыворотке крови (например, гликозиды наперстянки и антиаритмические средства). Также рекомендуется периодически проводить контроль содержания калия в сыворотке крови и электрокардиографию при совместном применении лекарственного средства Лозартан Н и следующих лекарственных средств (включая некоторые антиаритмические средства), способных вызывать тахикардию типа «пируэт» (желудочковую тахикардию torsades de pointes), когда гипокалиемия является фактором, предрасполагающим к развитию 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, циамамазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- другие средства (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для внутривенного введения, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин для внутривенного введения).

Соли кальция

Тиазидные диуретики могут повышать уровень кальция в сыворотке крови вследствие снижения его экскреции. При необходимости применения добавок с кальцием следует контролировать его уровень в сыворотке крови и в соответствии с результатами мониторинга корректировать принимаемую дозу кальция.

Воздействие на результаты лабораторных исследований

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

2669Б-2019

Тиазиды могут искажать результаты исследования функции паращитовидных желез в связи с их влиянием на метаболизм кальция (см. раздел 4.4).

Карбамазепин

При совместном применении карбамазепина и гидрохлортиазида возможно возникновение симптоматической гипонатриемии. Необходим клинический и биологический мониторинг.

Контрастные вещества на основе йода

При дегидратации, вызванной применением диуретиков, повышается риск развития острой почечной недостаточности, в особенности при введении йодсодержащих средств в высоких дозах. Перед применением подобных средств необходимо провести регидратацию.

Амфотерицин В (для парентерального применения), кортикостероиды, адренокортикотропный гормон, стимулирующие слабительные средства, глицирризин (присутствует в лакрице (солодке))

Гидрохлортиазид может усиливать электролитный дисбаланс (в частности, гипокалиемию) при применении совместно с амфотерицином В (для парентерального применения), кортикостероидами, адренокортикотропным гормоном, стимулирующими слабительными средствами, глицирризином.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

При назначении лекарственного препарата Лозартан Н пациенткам с сохраненным детородным потенциалом пациенток необходимо в обязательном порядке уведомлять о вероятности развития токсических эффектов в отношении плода и о необходимости незамедлительного обращения к врачу, если беременность наступила в период применения лекарственного препарата!

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II в первом триместре беременности не рекомендуется (см. раздел 4.4).

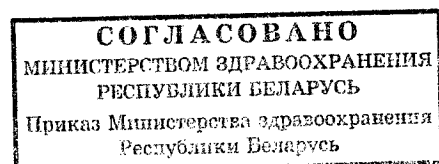
Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II во втором и третьем триместрах беременности противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенности при воздействии ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не являются исчерпывающими, но нельзя исключать небольшое повышение риска. Хотя контролируемые эпидемиологические данные о рисках, связанных с антагонистами рецепторов ангиотензина II, отсутствуют, для этой группы лекарственных средств могут существовать схожие риски. Если продолжение терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II не считается необходимым, пациенткам, планирующим беременность, необходимо назначить альтернативную антигипертензивную терапию с установленным профилем безопасности для использования во время беременности. При выявлении беременности лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II необходимо немедленно прекратить и, в случае необходимости, начать альтернативную терапию.

Известно, что воздействие антагонистов рецепторов ангиотензина II во втором и третьем триместрах беременности может приводить к развитию токсических эффектов в отношении плода человека [ухудшение функции почек, олигогидрамнион (амнион, содержащий необычно мало околоплодных вод), замедление окостенения костей черепа] и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

В случае если прием антагонистов рецепторов ангиотензина II осуществляется со второго триместра беременности, рекомендуется провести УЗИ функции почек и костей черепа. Новорожденные, матери которых принимали антагонистов рецепторов ангиотензина II, должны находиться под пристальным наблюдением для предотвращения возможного развития гипотензии (см. также разделы 4.3 и 4.4).

Гидрохлортиазид



2669Б-2019

Опыт применения гидрохлортиазида в течение беременности ограничен, особенно в течение первого триместра беременности. Также получено недостаточно данных в исследованиях на животных.

Гидрохлортиазид проходит через плаценту. Учитывая фармакологический механизм действия гидрохлортиазида, его применение в течение второго и третьего триместра беременности может ухудшить фето-плацентарный кровоток и может привести к развитию таких реакций у плода и новорожденного, как желтуха, нарушение электролитного баланса, тромбоцитопения.

Гидрохлортиазид не следует использовать для терапии отеков, связанных с беременностью, а также для терапии вызванной беременностью гипертензии или преэклампсии, так как существует риск снижения объема плазмы и плацентарной гипоперфузии в сочетании с отсутствием благоприятного эффекта на течение заболевания.

Гидрохлортиазид не следует использовать для терапии эссенциальной гипертензии у беременных женщин, за исключением тех редких случаев, когда не могут быть использованы любые другие средства терапии.

Лактация

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Поскольку нет доступных данных касательно применения комбинации лозартана калия с гидрохлортиазидом в период грудного вскармливания, применение лекарственного препарата Лозартан Н не рекомендуется. Предпочтение следует отдать альтернативной терапии с доказанной безопасностью применения в период грудного вскармливания, особенно при кормлении новорожденных или недоношенных детей.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид в небольшом количестве выделяется с грудным молоком у человека. Тиазиды при применении в высоких дозах, вызывая интенсивный диурез, могут ингибировать продукцию молока.

Применение препарата Лозартан Н при грудном вскармливании не рекомендуется. В случае если препарат Лозартан Н применяется при грудном вскармливании, необходимо использовать минимально возможные дозы.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с другими движущимися механизмами

Исследования влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с движущимися механизмами не проводились. Однако при управлении транспортными средствами или при работе с механизмами, а также при планировании указанных видов деятельности нужно иметь в виду, что головокружение или сонливость могут эпизодически возникать при применении антигипертензивных средств, в частности в начале лечения или при повышении дозы лекарственного препарата.

4.8. Нежелательные реакции

Нежелательные реакции, перечисленные ниже, распределены по системно-органным классам и по частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: 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 (частота встречаемости не может быть оценена на основе имеющихся данных).

В клинических испытаниях с применением лозартана калия и гидрохлортиазида не выявлены особые нежелательные реакции, которые можно было бы охарактеризовать как характерные для комбинации «лозартан калия + гидрохлортиазид». Спектр нежелательных реакций был ограничен теми реакциями, которые ранее наблюдались при применении лозартана калия и/или гидрохлортиазида.

В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с эссенциальной гипертензией из тех реакций, которые связывали с воздействием действующих веществ, головокружение

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

2669Б-2019

являлось единственной нежелательной реакцией, которая встречалась чаще, чем в группе плацебо, у 1% или более пациентов, принимавших лозартан и гидрохлортиазид. В период постмаркетингового применения были получены сообщения о следующих нежелательных реакциях:

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит	Редко
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	Гиперкалиемия, повышение уровня аланинаминотрансферазы	Редко

Нежелательные реакции, перечисленные ниже, отмечались при применении одного из действующих веществ (лозартана калия или гидрохлортиазид) и могут встречаться при применении комбинированного препарата, содержащего лозартан калия и гидрохлортиазид.

Лозартан

О возникновении следующих нежелательных реакций сообщалось при применении лозартана в клинических исследованиях и при постмаркетинговом применении лозартана:

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия, геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна-Геноха), экхимозы, гемолиз	Нечасто
	Тромбоцитопения	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность: анафилактические реакции, ангионевротический отек, в том числе отек гортани и голосовой щели, вызывающие обструкцию дыхательных путей, отек лица, губ, глотки и/или языка; у некоторых пациентов с такими реакциями имелись указания на ангионевротический отек в прошлом в связи с применением других лекарственных средств, включая ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	Редко
Нарушения обмена веществ и питания	Анорексия, подагра	Нечасто
Нарушения психики	Бессонница	Часто
	Беспокойство, тревожное расстройство, паническое расстройство, спутанность сознания, депрессия, необычные сновидения, нарушения сна, сонливость, нарушения памяти	Нечасто
	Головная боль, головокружение	Часто

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

2669Б-2019

Нарушения со стороны нервной системы	Повышенная возбудимость (нервозность), парестезия, периферическая нейропатия, тремор, мигрень, обморок	Нечасто
	Дисгевзия (нарушение вкусовой чувствительности)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Нечеткость зрения, чувство жжения/рези в глазах, конъюнктивит, снижение остроты зрения	Нечасто
Нарушения со стороны слуха и лабиринтные нарушения	Вертиго, шум (звон) в ушах	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Гипотензия, ортостатическая гипотензия, стенокардия, атриовентрикулярная блокада II степени, цереброваскулярные нарушения, инфаркт миокарда, сердцебиение, аритмии (фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков)	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов	Васкулит	Нечасто
	Дозозависимые ортостатические эффекты	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, синусит, другие нарушения со стороны пазух	Часто
	Чувство дискомфорта в глотке, фарингит, ларингит, диспноэ, бронхит, носовое кровотечение, ринит, заложенность дыхательных путей	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе, тошнота, диарея, диспепсия	Часто
	Запор (в том числе стойкий), зубная боль, сухость во рту, метеоризм, гастрит, рвота	Нечасто
	Панкреатит	Частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нарушения функции печени	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Алоpecia, дерматит, сухость кожи, эритема, гиперемия кожи (приливы жара), светочувствительность (повышенная чувствительность к солнечному свету), зуд, сыпь, крапивница, потливость	Нечасто

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Мышечные судороги, боль в спине, боль в ногах, миалгия	Часто
	Боль в руках, опухание суставов, боль в колене, боль в мышцах и костях, боль в плече, скованность, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, мышечная слабость	Нечасто
	Рабдомиолиз	Частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение функции почек, почечная недостаточность	Часто
	Никтурия, учащенное мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей	Нечасто
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция/импотенция, снижение либидо	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения, утомляемость, боль в области грудной клетки	Часто
	Отек лица, другие отеки, лихорадка	Нечасто
	Гриппоподобные симптомы, ощущение общего недомогания	Частота неизвестна
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	Гиперкалиемия, незначительное снижение гематокрита и гемоглобина, гипогликемия	Часто
	Незначительное повышение уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови	Нечасто
	Повышение активности печеночных ферментов и уровня билирубина	Очень редко
	Гипонатриемия	Частота неизвестна

Гидрохлортиазид

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, пурпура, тромбоцитопения	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактические реакции	Редко
Нарушения обмена веществ и питания	Анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипонатриемия	Нечасто
Нарушения психики	Бессонница	Нечасто

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

26695-2019

Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто
Нарушения со стороны органа зрения	Преходящая нечеткость зрения, ксантопсия	Нечасто
	Острая миопия и/или острая закрытоугольная глаукома, хориоидальный выпот	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Некротизирующий ангиит (васкулит, кожный васкулит)	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Респираторный дистресс-синдром, включая пневмонит и отек легких	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Сиалоаденит, спазмы, раздражение желудка, тошнота, рвота, диарея, запор	Нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Желтуха (внутрипеченочный холестаза), панкреатит	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Светочувствительность (повышенная чувствительность к солнечному свету), крапивница, токсический эпидермальный некролиз	Нечасто
	Кожная красная волчанка	Частота неизвестна
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Мышечные судороги	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Глюкозурия, интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, почечная недостаточность	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Лихорадка, головокружение	Нечасто

Описание отдельных нежелательных реакций

Немеланомный рак кожи: на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь между гидрохлортиазидом и НМРК (см. раздел 4.4).

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.9. Передозировка

Лозартан

Доступные данные о передозировке у людей ограничены. Наиболее вероятные симптомы передозировки – гипотензия и тахикардия; вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции может возникнуть брадикардия. При симптоматической гипотензии следует обеспечить поддерживающую терапию. Ни лозартан, ни его активный метаболит не могут быть удалены из организма с помощью гемодиализа.

Гидрохлортиазид

Наиболее часто наблюдавшиеся признаки и симптомы передозировки являются следствием развития дефицита электролитов (гипокалиемии, гипохлоремии, гипонатриемии) и обезвоживания организма в результате чрезмерного диуреза. При одновременном применении с гликозидами наперстянки гипокалиемия может спровоцировать возникновение аритмий или усугубить их. Не установлено, в какой степени гидрохлортиазид может быть выведен из организма при гемодиализе.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа

Средства, воздействующие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с диуретиками.

Код АТХ: C09DA01.

Лозартан + гидрохлортиазид

Активные вещества препарата Лозартан Н – лозартан калия и гидрохлортиазид – оказывают аддитивный антигипертензивный эффект, снижая артериальное давление в большей степени, чем каждое из них в отдельности. Аддитивный эффект считается результатом взаимодополняющего действия обоих компонентов. Кроме того, в связи с диуретическим эффектом, гидрохлортиазид увеличивает активность ренина плазмы и секрецию альдостерона, снижает уровень калия в сыворотке крови и увеличивает уровень ангиотензина II. Лозартан блокирует все физиологические эффекты ангиотензина II и, путем ингибирования альдостерона, может способствовать уменьшению потери ионов калия, связанной с действием диуретика.

Показано, что лозартан обладает незначительным и преходящим урикозурическим действием. Гидрохлортиазид вызывает незначительное повышение уровня мочевой кислоты. Комбинация лозартана и гидрохлортиазида способна ослаблять индуцированную диуретиком гиперурикемию.

Антигипертензивный эффект комбинации «лозартан + гидрохлортиазид» поддерживается в течение 24 ч и сохраняется при длительной непрерывной терапии. Несмотря на значительное снижение артериального давления, клинически значимого влияния на частоту сердечных сокращений не наблюдается.

Комбинация «лозартан + гидрохлортиазид» является эффективной в снижении артериального давления у мужчин и женщин, у более молодых (< 65 лет) и пожилых (≥ 65 лет) пациентов, у представителей негроидной расы и представителей других рас и при любой степени артериальной гипертензии.

Лозартан

Лозартан является синтетическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (тип AT₁) для приема внутрь. Ангиотензин II – сильный вазоконстриктор – является основным активным гормоном ренин-ангиотензиновой системы и важным фактором, определяющим патофизиологию артериальной гипертензии. Ангиотензин II связывается с рецепторами AT₁, которые обнаруживаются во многих тканях (например, гладких мышцах сосудов, надпочечниках, почках и сердце), и вызывает ряд важных биологических эффектов, в том

2669Б-2019

числе сужение сосудов и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток.

Лозартан избирательно блокирует рецепторы AT₁. In vitro и in vivo лозартан и его фармакологически активный метаболит на основе карбоновой кислоты (Е-3174) блокируют все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, независимо от источника или пути его синтеза.

Лозартан не является агонистом или блокатором других гормональных рецепторов или ионных каналов, которые играют важную роль в регуляции функционирования сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лозартан не ингибирует ангиотензин-превращающий фермент (кининазу II) – фермент, разрушающий брадикинин. Вследствие этого не отмечается усиления опосредованных брадикинином нежелательных эффектов.

Применение лозартана устраняет отрицательную обратную связь между ангиотензином II и секрецией ренина, что приводит к возрастанию активности ренина плазмы крови. Повышение активности ренина плазмы крови приводит к увеличению уровня ангиотензина II в плазме крови. Несмотря на эти увеличения, антигипертензивное действие и снижение концентрации альдостерона в плазме крови поддерживаются, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. После прекращения применения лозартана активность ренина плазмы крови и уровень ангиотензина II в течение 3 дней возвращались к исходным значениям.

И лозартан, и его основной активный метаболит обладают гораздо более сильным сродством к рецепторам AT₁, чем к рецепторам AT₂. Активный метаболит в 10-40 раз более активен, чем лозартан (при пересчете на массу тела).

В клинических исследованиях выявлено, что частота возникновения кашля при применении лозартана или гидрохлортиазида значительно ниже, чем при применении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

У пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией в отсутствие диабета применение лозартана калия значительно уменьшает протеинурию, фракционную экскрецию альбумина и IgG. Лозартан поддерживает скорость клубочковой фильтрации и уменьшает фракцию фильтрации. Обычно лозартан вызывает снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (как правило, < 0,4 мг/дл); данный эффект сохранялся при длительной терапии.

Лозартан не оказывает влияния на автономные рефлексы и не оказывает продолжительного эффекта на уровень норэпинефрина в плазме.

У пациентов с левожелудочковой недостаточностью лозартан в дозах 25 мг и 50 мг оказывал благоприятные гемодинамические и нейро-гормональные действия (увеличивался сердечный индекс, снижались давление заклинивания легочных капилляров, системное сосудистое сопротивление, среднее системное артериальное давление и частота сердечных сокращений, снижались уровни циркулирующих альдостерона и норэпинефрина). Частота возникновения гипотензии являлась дозозависимой у этих пациентов с сердечной недостаточностью.

Прекращение приема лозартана у пациентов с артериальной гипертензией не приводило к резкому повышению артериального давления (к синдрому рикошета).

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид – тиазидный диуретик. Механизм антигипертензивного действия тиазидных диуретиков досконально не известен. Тиазиды влияют на механизмы реабсорбции электролитов в канальцах почек, непосредственно увеличивая экскрецию натрия и хлорида приблизительно в эквивалентной степени. Диуретическое действие гидрохлортиазида уменьшает объем плазмы крови, повышает активность ренина плазмы крови и увеличивает секрецию альдостерона, что усиливает выведение калия и бикарбоната с мочой и приводит к уменьшению уровня калия в сыворотке крови. Связь «ренин-альдостерон» опосредуется ангиотензином II, и, следовательно, совместное применение

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

антагониста рецепторов ангиотензина II и тиазидного диуретика способно снижать потерю калия, связанную с применением тиазидного диуретика.

После перорального применения диуретический эффект начинается в течение 2 ч, достигает максимума примерно через 4 ч и длится приблизительно 6-12 ч. Антигипертензивный эффект сохраняется в течение периода до 24 ч.

5.2. Фармакокинетические свойства

Всасывание

Лозартан

После приема внутрь лозартан хорошо всасывается и подвергается эффекту первого прохождения с образованием активного метаболита (на основе карбоновой кислоты) и других неактивных метаболитов. Системная биодоступность лозартана в форме таблеток составляет приблизительно 33%. Средние максимальные концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови достигаются через 1 ч и через 3-4 ч соответственно. Не отмечалось клинически значимого влияния на профиль концентраций лозартана в плазме крови, когда лекарственное средство применялось со стандартной пищей.

Распределение

Лозартан

≥ 99% лозартана и его активного метаболита связываются с белками плазмы крови (главным образом с альбумином). Объем распределения лозартана – 34 л. Исследования на крысах указывают на то, что лозартан плохо проникает через гематоэнцефалический барьер (если вообще способен проникать через гематоэнцефалический барьер).

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид проникает через плаценту, не проникает через гематоэнцефалический барьер. Гидрохлортиазид выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Лозартан

Около 14% перорально или внутривенно введенной дозы лозартана преобразуется в активный метаболит. После перорального и внутривенного введения лозартана калия, меченного радиоактивным углеродом (^{14}C), радиоактивность циркулирующей плазмы крови была обусловлена в основном лозартаном и его активным метаболитом. Примерно у 1% исследованных лиц, получавших лозартан, отмечалось минимальное преобразование лозартана в его активный метаболит.

Помимо активного метаболита, образуются неактивные метаболиты, в том числе два основных, образованных путем гидроксирования бутиловой боковой цепи, и второстепенный – N-2 тетразол глюкуронид.

Выведение

Лозартан

Плазменный клиренс лозартана составляет около 600 мл/мин, его активного метаболита – около 50 мл/мин. Почечный клиренс лозартана составляет около 74 мл/мин, его активного метаболита – около 26 мл/мин. При приеме внутрь около 4% дозы лозартана выводится в неизменном виде с мочой и около 6% дозы выводится с мочой в виде активного метаболита. При приеме лозартана калия внутрь в дозах до 200 мг фармакокинетика лозартана и его активного метаболита линейная.

После перорального применения плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения около 2 ч и 6-9 ч соответственно. При применении лозартана в дозе 100 мг 1 раз в сутки ни лозартан, ни его активный метаболит существенно не аккумулируются в плазме крови.

Элиминация лозартана и его метаболитов происходит с желчью и с мочой. После приема внутрь лозартана, меченного радиоактивным углеродом (^{14}C), у человека около 35% радиоактивности обнаруживалось в моче и около 58% – в кале.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид не подвергается метаболизму и быстро выводится почками. При контроле уровня гидрохлортиазида в плазме крови в течение как минимум 24 ч период полувыведения из плазмы варьировал в диапазоне 5,6-14,8 ч. По крайней мере 61% дозы, принятой внутрь, выводится в неизмененном виде в течение 24 часов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов**Лозартан + гидрохлортиазид**

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови и всасывание гидрохлортиазида у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией существенно не отличаются от таковых у пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией.

Лозартан

У пациентов с алкогольным циррозом печени от легкой до средней степени тяжести после перорального приема лозартана плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита были соответственно в 5 и 1,7 раза выше, чем таковые у молодых мужчин-добровольцев.

Фармакокинетические исследования показали, что AUC лозартана у здоровых мужчин-японцев и здоровых мужчин других национальностей не отличаются. В то же время AUC метаболита Е-3174, по-видимому, различаются у указанных групп: экспозиция у японцев приблизительно в 1,5 раза выше, чем у других национальностей. Клиническая значимость данных результатов неизвестна.

Ни лозартан, ни его активный метаболит не выводятся из организма с помощью гемодиализа.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные, основанные на традиционных фармакологических исследованиях, исследованиях генотоксичности и канцерогенного потенциала, не продемонстрировали особой опасности для человека. Токсический потенциал комбинации лозартан калия + гидрохлортиазид изучался у крыс и собак при пероральном применении в исследованиях хронической токсичности длительностью до 6 месяцев. Изменения, наблюдавшиеся в этих исследованиях, были в основном обусловлены лозартаном. Введение комбинации лозартана с гидрохлортиазидом приводило к снижению параметров красных кровяных клеток (эритроциты, гемоглобин, гематокрит), увеличению азота мочевины в сыворотке, снижению массы сердца (в отсутствие гистологической связи), желудочно-кишечным изменениям (поражения слизистой оболочки, язвы, эрозии, кровоизлияния).

Признаков тератогенности у крыс и кроликов, получавших лозартан с гидрохлортиазидом, не выявлено. При введении комбинации самкам крыс до и в течение беременности наблюдалась фетотоксичность, о чем свидетельствовало небольшое увеличение частоты возникновения избыточных ребер в первом поколении потомства. Как отмечалось в исследованиях с лозартаном, при введении комбинации лозартан + гидрохлортиазид на позднем сроке беременности и/или в период лактации возникали нежелательные явления со стороны плода и новорожденного потомства, включавшие токсичность для почек и смерть плода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Лактоза моногидрат

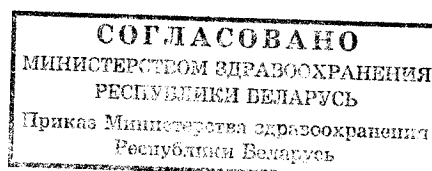
Крахмал прежелатинизированный

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая

Оболочка таблетки

Гипромеллоза



2669Б-2019

Макрогол 6000

Краситель хинолиновый желтый Е104 (для дозировок 50 мг/12,5 мг и 100 мг/25 мг)

Титана диоксид

Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года. Срок годности указан на упаковке.

Не использовать после даты, указанной на упаковке.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержимое упаковки

Лозартан Н 50 мг/12,5 мг

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой.

Каждые 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Лозартан Н 100 мг/12,5 мг, 100 мг/25 мг

По 6 или 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой.

Каждые 2 (по 15 таблеток) или 5 (по 6 таблеток) контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Фармтехнология»

Республика Беларусь

220024, г. Минск, ул. Корженевского, 22.

Телефон/факс: (017) 309 44 88.

E-mail: ft@ft.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 21.01.2019

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

