

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Лозартан-Н Канон

Регистрационный номер: ЛПН-002409

Торговое наименование: Лозартан-Н Канон

Международное непатентованное или группировочное наименование: гидрохлоротиазид + лозартан.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Дозировка 12,5 мг+50 мг

1 таблетка содержит:

действующие вещества: гидрохлоротиазид 12,50 мг, лозартан калия 50,00 мг; *вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный 30,00 мг, кроскармеллоза натрия 6,80 мг, маннитол 36,00 мг, магния стеарат 1,20 мг, повидон К-30 4,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 29,50 мг;

пленочная оболочка: Опадрай желтый 5,00 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллолоза) 1,500 мг, гипролоза (гидроксипропицеллолоза) 1,449 мг, титана диоксид 1,342 мг, тальк 0,500 мг, железа оксид желтый 0,207 мг, солнечный закат желтый 0,001 мг.

Дозировка 25 мг+100 мг

1 таблетка содержит:

действующие вещества: гидрохлоротиазид 25,00 мг, лозартан калия 100,00 мг; *вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный 60,00 мг, кроскармеллоза натрия 13,60 мг, маннитол 72,00 мг, магния стеарат 2,40 мг, повидон К-30 8,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 59,00 мг;

пленочная оболочка: Опадрай желтый 10,00 мг, в том числе: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллолоза) 3,000 мг, гипролоза (гидроксипропицеллолоза) 2,900 мг, титана диоксид 2,685 мг, тальк 1,000 мг, железа оксид желтый 0,413 мг, солнечный закат желтый 0,002 мг.

Описание: таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе – почти белого цвета.

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

Код АТХ: C09DA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лозартан-Н Канон – комбинированный препарат, оказывает антигипертензивное действие.

Гидрохлоротиазид

Тиазидный диуретик, диуретический эффект которого связан с нарушением реабсорбции ионов натрия, хлора, калия, магния, воды в дистальном отделе нефрона; задерживает выведение ионов кальция, мочевой кислоты. Обладает антигипертензивными свойствами; антигипертензивное действие развивается за счет расширения артерий. Практически не оказывает влияния на нормальное артериальное давление (АД). Диуретический эффект развивается в течение 2 часов, достигает максимума в среднем через 4 часа и продолжается в среднем от 6 до 12 часов. Антигипертензивное действие наступает через 3-4 дня, но для достижения оптимального терапевтического эффекта может потребоваться 3-4 недели.

Лозартан

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также решающим патофизиологическим звеном развития артериальной гипертензии. Лозартан высокоэффективный при приеме внутрь селективный антагонист рецепторов ангиотензина II (тип АТ₁). Ангиотензин II избирательно связывается с АТ₁-рецепторами, находящимися во многих тканях (в гладкомышечных тканях сосудов, в надпочечниках, почках и сердце) и выполняет несколько важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Кроме этого, ангиотензин II стимулирует разрастание гладкомышечных клеток. Лозартан и его фармакологически активный метаболит (Е-3174) как *in vitro*, так и *in vivo* блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II, независимо от источника или пути синтеза. В отличие от некоторых пептидных антагонистов ангиотензина II лозартан не обладает эффектами агониста.

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

Снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), концентрацию в крови норэпинефрина и альдостерона, артериальное давление (АД), давление в «малом» кругу кровообращения; уменьшает постнагрузку, оказывает диуретический эффект. Препятствует развитию гипертрофии миокарда, повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

При приеме лозартана внутрь увеличивается плазменная активность ренина (ПАР), что приводит к увеличению содержания ангиотензина II в плазме крови. После однократного приема антигипертензивное действие (уменьшается систолическое и диастолическое АД) достигает максимума через 6 часов, затем в течение 24 часов постепенно снижается. В процессе лечения антигипертензивная активность и снижение концентрации альдостерона плазмы крови проявлялись через 2 и 6 недель терапии, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. Однако, после замены лозартана активностью ренина плазмы крови и уровень ангиотензина II через 3 суток снижались до исходных значений, наблюдавшихся до начала приема препарата.

И лозартан, и его активный метаболит имеют более высокий аффинитет к рецепторам типа АТ₁, чем к рецепторам типа АТ₂. Активный метаболит является в 10-40 раз более активным, чем лозартан.

Фармакокинетика

Фармакокинетика лозартана и гидрохлоротиазида при одновременном приеме не отличается от таковой при их раздельном назначении.

Гидрохлоротиазид

Всасывание

После приема внутрь абсорбция и биодоступность гидрохлоротиазида составляют около 70 %. При приеме внутрь 12,5 мг гидрохлоротиазида максимальная плазменная концентрация (C_{max}) достигается через 1,5-4 часа и составляет 70 нг/мл, а при приеме внутрь 25 мг гидрохлоротиазида C_{max} достигается через 2-5 часов и составляет 142 нг/мл. В терапевтическом диапазоне доз средняя величина АUC возрастает прямо пропорционально увеличению дозы, при назначении 1 раз в сутки кумуляция незначительна.

Распределение

Гидрохлоротиазид связывается с белками плазмы крови – 60-80 %. Проникает через гематоплацентарный барьер и в грудное молоко. T_{1/2} составляет 5-15 ч.

Метаболизм

Гидрохлоротиазид незначительно метаболизируется в печени. Выводится практически полностью (более 95 %) почками в неизменном виде. 50-70 % принятой внутрь дозы выводится в течение 24 часов.

Лозартан

Всасывание

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и при этом подвергается метаболизму при «первичном прохождении» через печень путем карбоксилирования при участии изофермента СУР2С9 с образованием активного метаболита. Системная биодоступность лозартана составляет приблизительно 33 %. C_{max} лозартана и его активного метаболита достигается в сыворотке крови приблизительно через 1 час и через 3-4 часа после приема внутрь, соответственно. При приеме лозартана в процессе обычного приема пищи клинически значимого влияния на профиль концентрации лозартана в плазме крови выявлено не было.

Распределение

Лозартан и его активный метаболит связываются с белками плазмы крови (в основном с альбуминами) более чем на 99 %. Объем распределения лозартана составляет 34 л. Лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Примерно 14 % дозы лозартана, введенного внутривенно или внутрь, превращается в его активный метаболит. После приема внутрь или внутривенного введения меченного радиоактивным углеродом ¹⁴С лозартана радиоактивность циркулирующей плазмы крови обусловлена наличием лозартана и его активного метаболита. Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные метаболиты, в том числе два основных, образующихся в результате гидроксилирования боковой бутиловой цепи, и один второстепенный – N–2-тетразол-глюкоуронид.

Выведение

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 600 мл/мин и 50 мл/мин, соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет примерно 74 мл/мин и 26 мл/мин, соответственно. При приеме лозартана внутрь около 4 % дозы выводится в неизменном виде почками и около 6 % дозы выводится почками в виде активного метаболита. Лозартан и его активный метаболит демонстрируют линейную фармакокинетику при приеме внутрь в дозах до 200 мг. После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения (T_{1/2}) приблизительно 2 и 6-9 часов, соответственно.

При режиме дозирования препарата по 100 мг один раз в сутки не происходит значимой кумуляции в плазме крови ни лозартана, ни его активного метаболита. Выведение лозартана и его метаболитов происходит через кишечник с желчью и почками. После приема внутрь меченного радиоактивным углеродом ¹⁴С лозартана около 35 % радиоактивности обнаруживается в моче и 58 % в кале. После внутривенного введения меченного радиоактивным углеродом ¹⁴С лозартана примерно 43 % радиоактивности выявляется в моче и 50 % в кале.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у пожилых пациентов мужского пола с артериальной гипертензией не различаются существенно от значений этих параметров у пациентов мужского пола более молодого возраста с артериальной гипертензией.

Пол

Значения плазменных концентраций лозартана у женщин с артериальной гипертензией в 2 раза превышали соответствующие значения у мужчин с артериальной гипертензией. Концентрации активного метаболита у мужчин и женщин не различались. Это явное фармакокинетическое различие тем не менее не имеет клинической значимости.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

Плазменные концентрации лозартана у пациентов с клиренсом креатинина (КК) выше 10 мл/мин не отличались от таковых у лиц с неизменной функцией почек. При сравнении площади под кривой «концентрация-время» (АUC) у пациентов с нормальной функцией почек АUC лозартана у пациентов, находящихся на гемодиализе, оказалась примерно в 2 раза больше. Плазменные концентрации активного метаболита не изменялись у пациентов с нарушением функции почек или находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).
- Снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, проявляющееся совокупным снижением частоты сердечно-сосудистой смертности, частоты инсульта и инфаркта миокарда.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- Повышенная чувствительность к производным сульфониаида;
- Анурия;
- Тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);
- Тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), холестаг;
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены);
- Резракторная гипокальциемия, гиперкальциемия;
- Трудноконтролируемый сахарный диабет;
- Болезнь Аддисона;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);
- Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией.

С осторожностью

Пациентам с нарушениями водно-электролитного баланса крови, например, на фоне диарей или рвоты (гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипогамгнемия, гипокальциемия).

Пациентам с почечной недостаточностью (КК 30-50 мл/мин); печеночной недостаточностью (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки; ишемической болезнью сердца; сердечной недостаточностью с угрожающими жизни аритмиями; цереброваскулярными заболеваниями; аортальным стенозом, митральным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией; сахарным диабетом, гиперкальциемией; с отягощенным аллергологическим анамнезом и бронхиальной астмой; а также при системных заболеваниях соединительной ткани (в том числе, системной красной волчанке); гиповолемии (в том числе на фоне применения высоких доз диуретиков); а также при одновременном назначении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2); острый приступ миопии и вторичной закрытоугольной глаукомы; ангионевротический отек в анамнезе; симптоматическое повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови, подагра; состояние после трансплантации почки (отсутствует опыт применения). Хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; применение у пациентов негроидной расы; прогрессирующие заболевания печени; гиперкальциемия; одновременное применение с сердечными гликозидами; сердечная недостаточность с сопутствующей тяжелой почечной недостаточностью; пациенты в возрасте старше 75 лет; первичный гиперальдостеронизм. Немеланомный рак кожи в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Комбинация гидрохлоротиазид + лозартан противопоказана при беременности. Применение средств, оказывающих непосредственное влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) в течение II и III триместров беременности, может причинить вред развивающемуся плоду или даже вызвать его гибель. Сразу после того, как установлена беременность, прием препарата должен быть прекращен.

Несмотря на отсутствие данных о применении комбинации гидрохлоротиазид + лозартан у беременных, исследования на животных продемонстрировали, что применение лозартана способно причинить вред плоду и новорожденному и вызвать их гибель, что, вероятно, связано с воздействием препарата на РААС. У плода человека перфузия почек, которая зависит от развития РААС, начинается во втором триместре; таким образом, риск нарушения развития и гибели плода увеличивается при применении гидрохлоротиазида + лозартана во время второго или третьего триместров беременности.

Тиазиды проникают через плацентарный барьер и определяются в крови пуповины. Применение диуретиков у здоровых беременных не рекомендуется, т.к. это повышает риск развития у плода таких неблагоприятных явлений, как эмбриональная желтуха и желтуха новорожденных, а у матери – тромбоцитопения. Неизвестно, проникает ли лозартан в грудное молоко, однако известно, что тиазиды проникают через плацентарный барьер и определяются в крови пуповины. В связи с риском развития неблагоприятных явлений у грудных детей во всех случаях должно приниматься взвешенное решение о приеме препарата в период кормления грудью с учетом важности терапии для матери.

В том случае, если решено, что нужно принимать комбинацию гидрохлоротиазид + лозартан в период грудного вскармливания, грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Препарат Лозартан-Н Канон предназначен для лечения пациентов, у которых не удалось достичь адекватного контроля артериального давления при применении только лозартана или гидрохлоротиазида в монотерапии. Перед назначением препарата рекомендуется проведение предварительной титрации доз отдельных компонентов (лозартана и гидрохлоротиазида).

Препарат Лозартан-Н Канон принимается внутрь вне зависимости от времени приема пищи 1 раз в сутки.

Препарат Лозартан-Н Канон можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами.

Артериальная гипертензия

1 таблетка препарата Лозартан-Н Канон 1 раз в сутки. Препарат Лозартан-Н Канон назначают при отсутствии адекватного терапевтического эффекта на фоне применения комбинации гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг и лозартана в дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение 2-4 недель. Максимальная доза - 1 таблетка препарата Лозартан-Н Канон 1 раз в сутки.

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

1 таблетка препарата Лозартан-Н Канон 1 раз в сутки. Препарат Лозартан-Н Канон назначают пациентам, у которых не удастся достичь целевых значений уровня АД на фоне применения комбинации гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг и лозартана в дозе 50 мг 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

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

Препарат Лозартан-Н Канон не должен применяться для начальной терапии у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин). Препарат Лозартан-Н Канон не рекомендуется назначать пациентам, находящимся на гемодиализе.

Препарат Лозартан-Н Канон не должен применяться у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) (см. раздел «Противопоказания»).

Применение у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК)

Препарат Лозартан-Н Канон не должен применяться для начальной терапии у пациентов со сниженным ОЦК.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Препарат Лозартан-Н Канон противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел «Противопоказания»).

Применение у пациентов пожилого возраста

Препарат Лозартан-Н Канон не должен применяться для начальной терапии у пациентов пожилого возраста.

Побочное действие

Классификация Всемирной Организации Здравоохранения частоты развития побочных эффектов:

очень часто	-	≥1/10 назначений (>10 %)
часто	-	от ≥1/100 до < 1/10 назначений (>1 % и <10 %)
нечасто	-	от ≥1/1000 до <1/100 назначений (>0,1 % и <1 %)
редко	-	от ≥1/10000 до <1/1000 назначений (>0,01 % и <0,1 %)
очень редко	-	<1/10000 назначений (<0,01 %)
частота неизвестна	-	по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

В клинических исследованиях с комбинацией гидрохлортиазид + лозартан не наблюдались нежелательных явлений, специфичных для данного комбинированного препарата. Нежелательные явления ограничивались теми, о которых сообщалось ранее при применении лозартана и гидрохлоротиазида в отдельности.

При постмаркетинговом применении гидрохлортиазида + лозартана наблюдались следующие нежелательные явления:

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: гепатит.

Лабораторные и инструментальные данные

Редко: гиперкальциемия, повышенные активности «печеночных» трансаминаз. Следующие нежелательные явления наблюдались при применении лозартана и гидрохлортиазида в отдельности.

Гидрохлоротиазид

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, пурпура, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: анафилактические реакции;

Очень редко: крапивница, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, эритродермия, обратимые пемфигондные реакции, эксфолиативный дерматит, аллергический альвеолит, эозинофильная пневмония, ангионевротический отек гортани, глотки, языка, лица, губ, слизистых оболочек (в том числе с летальным исходом).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: потеря аппетита, гипергликемия, гиперурикемия, нарушения водно-электролитного баланса (в частности гипокальциемия и гипонатриемия, гипогамгнемия и гипохлоремия, а также гиперкальциемия). Лечение тиазидами может снижать толерантность к глюкозе, и латентно протекающий сахарный диабет может манифестироваться;

Очень редко: метаболический алкалоз.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль;

Нечасто: головокружение, бессонница.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: снижение продукции слезной жидкости, нарушение зрения;

Очень редко: конъюнктивит;

Частота неизвестна: острая миопия, вторичная закрытоугольная глаукома.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: некротизирующий васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и некардиогенный отек легких).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто: спадеадит, раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, тошнота, рвота, диарея, запор, желтуха (внутрипеченочный холестаг), панкреатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: фотосенсибилизация, крапивница, токсический эпидермальный некролиз, волчаночноподобный синдром.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто: судороги мышц.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: глюкозурия, интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечасто: повышение температуры тела.

Лозартан

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: анемия, пурпура Шенлейн-Геноха, экхимозы, гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: анафилактические реакции, ангионевротический отек, крапивница.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: анорексия, подагра.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, головокружение, бессонница;

Нечасто: беспокойство, парестезия, периферическая нейропатия, тремор, мигрень, обморок, тревога, тревожные расстройства, панические расстройства, спутанность сознания, депрессия, сонливость, расстройство сна, ухудшение памяти.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: нарушение зрения, ощущение сухости и жжения в глазах, конъюнктивит, снижение остроты зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто: вертиго, шум в ушах.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: заложенность носа, кашель, инфекции верхних дыхательных путей (повышенная температура тела, боль в горле, синусопатия, синусит, фарингит);

Нечасто: фарингит, ларингит, диспноэ, бронхит, ринит, носовое кровотечение, дискомфорт в плочной

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: гиперкалемия, снижение гематокрита и гемоглобина;

Нечасто: повышение концентрации мочевины и креатинина;

Очень редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Передозировка

Гидрохлоротиазид

Симптомы: наиболее частые симптомы являются следствием дефицита электролитов (гипокалемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратации вследствие чрезмерного диуреза. При одновременном приеме сердечных гликозидов гипокалемия может усугублять течение аритмий.

Лозартан

Симптомы: выраженное снижение АД, тахикардия. Брадикардия может возникнуть вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции.

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия. Если препарат принят недавно, следует промыть желудок; при необходимости провляют коррекцию водно-электролитных нарушений. Лозартан и его активный метаболит не удаляются при помощи гемодиализа. Не установлено, в какой степени гидрохлоротиазид может быть удален из организма с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Гидрохлоротиазид

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

Этанол, барбитураты, наркотические вещества или антидепрессанты

Может повышаться риск возникновения ортостатической гипотензии.

Гипогликемические средства (инсулин) и пероральные гипогликемические препараты)

Лечение тиазидными диуретиками может влиять на толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических препаратов. Метформин следует применять с осторожностью вследствие риска развития лактоацидоза, вызванного возможной функциональной почечной недостаточностью, связанной с применением гидрохлоротиазида.

Прочие гипотензивные препараты

Возможен аддитивный эффект.

Колестирамин и колестипол

В присутствии ионообменных смол всасывание гидрохлоротиазида нарушается. Прием равной дозы колестирамина или колестипола приводит к связыванию гидрохлоротиазида и снижению его всасывания из желудочно-кишечного тракта на 85 % и 43 %, соответственно. *Глюкокортикостероиды, адrenокортикотропный гормон (АКТГ)*

Возможно усугубление дефицита электролитов, в особенности гипокалемии.

Прессорные амины (например, адреналин)

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

Недeполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарина хлорид)

Возможно усиление действия миорелаксантов.

Препараты лития

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

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

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

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден)

Возможно повышение биодоступности тиазидных диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка. *Цитотоксические препараты (например, циклофосфамид, метотрексат)*

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

Салицилаты

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

Метилдопа

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

Циклоспори

Сопутствующее лечение циклоспорином может повышать риск гиперурикемии и осложнений подагры.

Сердечные гликозиды

Гипокалемия или гипомagnesия, вызванная тиазидными диуретиками, может способствовать развитию аритмий, индуцированных сердечными гликозидами.

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

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

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

Соли кальция

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

Влияние на результаты лабораторных исследований

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

Карбамазепин

Существует риск развития симптоматической гипонатриемии.

Необходимо проведение клинического наблюдения и лабораторного мониторинга содержания натрия в плазме крови у пациентов, принимающих карбамазепин.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества

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

Амфотерицин В (для парентерального введения), глюкокортикостероиды, адrenокортикотропный гормон, стимулирующие слабительные или глицирризин (содержится в солодке)

Гидрохлоротиазид может вызывать развитие дефицита электролитов, в особенности гипокалемию.

Лозартан

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

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

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

При одновременном применении АРА II и НПВП, например, селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловой кислоты в дозах, применяемых для противовоспалительного эффекта, и неселективных НПВП, может отмечаться ослабление антигипертензивного действия лозартана. Одновременное применение АРА II или диуретиков и НПВП может быть причиной повышенного риска ухудшения функции почек, в том числе острой почечной недостаточности и повышения содержания калия в плазме крови, особенно у пациентов с исходными нарушениями функции почек. Комбинированное лечение следует назначать с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Следует обеспечивать адекватную гидратацию пациентов и контролировать функцию почек после начала комбинированного лечения и периодически в процессе лечения.

У некоторых пациентов с нарушениями функции почек, получающих лечение НПВП, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2, одновременное применение АРА II может усугубить нарушение функции почек. Эти эффекты обычно носят обратимый характер. Имеются доказательства того, что одновременное применение ингибиторов АПФ (иАПФ), АРА II или алискирена увеличивает риск возникновения артериальной гипотензии, гиперкалемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением препаратов, влияющих на РААС, в качестве средств монотерапии. Применение лозартана одновременно с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренной и тяжелой степенью почечной недостаточности (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

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

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

Особые указания

Гидрохлоротиазид

Артериальная гипотензия и нарушения водно-электролитного баланса

Как и при лечении любыми другими гипотензивными препаратами, у отдельных пациентов может развиваться симптоматическая артериальная гипотония. Следует контролировать появление у пациентов клинических признаков нарушения водно-электролитного баланса, таких как гиповolemия, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипомagnesия или гипокалемия, которые могут развиваться на фоне сопутствующей диареи или рвоты. У таких пациентов необходимо периодически (через соответствующие интервалы времени) контролировать содержание электролитов в плазме крови. У пациентов с отеками в жаркую погоду может развиваться гиперволемическая гипонатриемия.

Эндокринные и метаболические эффекты

Лечение тиазидами может приводить к нарушению толерантности к глюкозе.

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

Тиазиды могут снижать выведение кальция почками и вызывать небольшое периодическое повышение концентрации кальция в плазме крови. Выявленная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. Перед исследованием функции паращитовидных желез лечение тиазидами следует прекратить. Лечение тиазидными диуретиками может сопровождаться повышением концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови.

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

Нарушение функции печени

Тиазиды необходимо с осторожностью назначать пациентам с нарушениями функции печени или с прогрессирующими заболеваниями печени в связи с риском развития внутрипеченочного холестаза, а также в связи с тем, что незначительные нарушения водно-электролитного баланса могут стать предпосылкой для развития печеночной комы. Гидрохлоротиазид противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел «Противопоказания»).

Немеланомный рак кожи

В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского Национального Регистра Рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития немеланомного рака кожи

(НМРК) - базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

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

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

С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а также использование соответствующих защитных средств.

У пациентов с немеланомным раком кожи в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида.

Прочее

На фоне применения гидрохлоротиазида отмечались случаи транзиторной миопии и острого приступа закрытоугольной глаукомы. Факторами риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы могут быть анамнестические данные об аллергических реакциях на производные сульфониаида и пенициллина. *Симптомы:* внезапное начало, резкое снижение остроты зрения или боль в глазу, обычно возникающие в период от нескольких часов до недели

после начала терапии. Некупированный приступ закрытоугольной глаукомы может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь необходимо прекратить прием гидрохлоротиазида. Если после отмены гидрохлоротиазида внутриглазное давление не снижается, может потребоваться медикаментозное или хирургическое лечение.

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

Лозартан

Ангионевротический отек

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

Артериальная гипотензия и снижение объема циркулирующей крови

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

Нарушения водно-электролитного баланса

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

Нарушение функции печени

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

Нарушение функции почек

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

Трансплантация почки

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

Первичный гиперальдостеронизм

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

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная болезнь

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

Сердечная недостаточность

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

Стеноз аортального и митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

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

Различия, связанные с этнической принадлежностью

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

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Имеются доказательства того, что одновременное применение иАПФ, АРА II или алискирена увеличивает риск возникновения артериальной гипотензии, гиперкалемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Применение лозартана одновременно с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или пациентов с умеренной и тяжелой степенью почечной недостаточности (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел «Противопоказания»).

Применение лозартана в сочетании с иАПФ противопоказано пациентам с диабетической нефропатией (см. раздел «Противопоказания»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Некоторые побочные эффекты препарата, такие как головокружение, слабость, сонливость и нарушение четкости зрения могут отрицательно влиять на способность к управлению транспортными средствами и выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В начале терапии препаратом (длительность этого периода определяется индивидуально) рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и выполнения работ, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (вследствие возможного развития головокружения и сонливости), в дальнейшем следует соблюдать осторожность.

Форма выпуска

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

Производство и упаковка на ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

Дозировка 12,5 мг+50 мг: по 7, 10, 28 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28, 30, 56, 60, 84 или 90 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена или полиэтилентерефталата. Крышка из полиэтилена или полипропилена.

По 1, 2 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или по 1, 2, 3, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 28 таблеток, или по 1, 3 контурных ячейковых упаковки по 30 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Дозировка 25 мг+100 мг: по 7, 10, 14 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28, 30, 56, 60, 84 или 90 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена или полиэтилентерефталата. Крышка из полиэтилена или полипропилена.

По 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 7 таблеток или по 1, 2, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 14 таблеток, или по 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 15 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Производство и упаковка на ООО «Завод имени академика В.П. Филатова», Россия.
Дозировка 12,5 мг+50 мг: по 7, 10, 28 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 7 таблеток или по 1, 2, 3, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 28 таблеток, или по 1, 3 контурных ячейковых упаковки по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Дозировка 25 мг+100 мг: по 7, 10, 14 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 7 таблеток или по 1, 2, 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 14 таблеток, или по 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 15 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии потребителей
ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия
141100, Московская обл., г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.
Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.
Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону:
8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.
Производство готовой лекарственной формы:
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105,
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, г. Щёлково, стр. 105Б, к. 12.

Первичная упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105,
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12.

Вторичная упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105,
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12,
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, г. Щёлково, стр. 105Б, к. 1.,

Выпускающий контроль качества:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11,
Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.
www.canonpharma.ru

ИЛИ

ООО «Завод имени академика В.П. Филатова», Россия.
Все стадии производства:
188304, Ленинградская обл., Гатчинский район, пос. Пригородный, Вырицкое шоссе, д.18.
Тел.: 8-813-712-93-81,
факс: 8-813-712-93-82.