МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-005199/08-150519
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВАЗОТЕНЗ Н

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Вазотенз Н

Международное непатентованное или группировочное наименование:

гидрохлоротиазид + лозартан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 12,5 мг+50 мг содержит:

действующие вещества: гидрохлоротиазид 12,5 мг, лозартан калия 50,0 мг;

вспомогательные вещества: маннитол 82,5 мг, целлюлоза микрокристаллическая 40,0 мг, кроскармеллоза натрия 8,0 мг, повидон-К29-32 4,0 мг, магния стеарат 3,0 мг, Опадрай белый 4,0 мг (гипромеллоза 3cP 1,4 мг, гипролоза 1,2 мг, титана диоксид 0,8 мг, макрогол 0,4 мг, гипромеллоза 50cP 0,2 мг).

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 25 мг+100 мг содержит:

действующие вещества: гидрохлоротиазид 25,0 мг, лозартан калия 100,0 мг;

вспомогательные вещества: маннитол 165,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 80,0 мг, кроскармеллоза натрия 16,0 мг, повидон-К29-32 8,0 мг, магния стеарат 6,0 мг, Опадрай белый 6,0 мг (гипромеллоза 3cP 2,8 мг, гипролоза 2,4 мг, титана диоксид 1,6 мг, макрогол 0,8 мг, гипромеллоза 50cP 0,4 мг).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг+50 мг

Круглые, двояковыпуклые таблетки, белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с риской с двух сторон таблетки и боковыми рисками, с обозначением «LH» с одной стороны от риски и «1» с другой стороны от риски.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг+100 мг

Круглые, двояковыпуклые таблетки, белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с риской с двух сторон таблетки и боковыми рисками, с обозначением «LH» с одной стороны от риски и «2» с другой стороны от риски.

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

Код АТХ: C09DA01.

Фармакологические свойства

Гидрохлоротиазид - Лозартан

Лекарственный препарат Вазотенз Н является комбинированным препаратом гидрохлоротиазида и лозартана. Компоненты комбинации гидрохлоротиазид/лозартан оказывают аддитивное антигипертензивное действие, снижая уровень артериального давления (АД) в большей степени, чем каждый из компонентов в отдельности. Считается, что данный эффект обусловлен взаимодополняющим действием обоих компонентов.

У пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка лозартан, в том числе в комбинации с гидрохлоротиазидом, уменьшает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что было доказано с помощью оценки комбинированной частоты развития инсульта и инфаркта миокарда, а также показателя сердечно-сосудистой смертности у данной категории пациентов.

Считается, что данный эффект обусловлен взаимодополняющим действием обоих компонентов. Вследствие диуретического эффекта гидрохлоротиазид повышает активность ренина плазмы крови (АРП), стимулирует секрецию альдостерона, увеличивает концентрацию ангиотензина II и снижает содержание калия в сыворотке крови. Прием лозартана блокирует все физиологические эффекты ангиотензина II и вследствие подавления эффектов альдостерона может способствовать снижению потери калия, связанной с приемом диуретика.

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

Гипотензивный эффект комбинации гидрохлоротиазид/лозартан сохраняется в течение 24 ч. Несмотря на значительное снижение АД, применение комбинации

гидрохлоротиазид/лозартан не оказывает клинически значимого влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Комбинация гидрохлоротиазид/лозартан эффективна у мужчин и женщин, а также у пациентов более молодого (младше 65 лет) и пожилого (от 65 лет и старше) возраста.

Гидрохлоротиазид

Механизм антигипертензивного действия тиазидов неизвестен. Тиазиды обычно не оказывают влияния на нормальный уровень АД.

Гидрохлоротиазид является диуретиком и гипотензивным средством. Он воздействует на реабсорбцию электролитов в дистальных канальцах почек.

Гидрохлоротиазид приблизительно в равной степени увеличивает экскрецию ионов натрия и хлора. Натрийурез может сопровождаться небольшой потерей ионов калия и бикарбоната.

При приеме внутрь диуретический эффект развивается в течение 2 ч, достигает максимума в среднем через 4 ч и продолжается от 6 до 12 ч. Максимальный антигипертензивный эффект наступает через 3-4 дня, но для достижения оптимального терапевтического эффекта может потребоваться 3-4 недели.

Лозартан

Лозартан – селективный антагонист AT_1-рецепторов ангиотензина II, высокоэффективный при приеме внутрь. Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также решающим патофизиологическим звеном при развитии артериальной гипертензии (АГ). Ангиотензин II связывается с AT_1-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. AT_2-рецепторы – второй тип рецепторов, с которыми связывается ангиотензин II, но его роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы неизвестна.

Лозартан и его фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е-3174) как in vitro, так и in vivo блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II независимо от его источника или пути синтеза. В отличие от некоторых пептидных антагонистов ангиотензина II лозартан не обладает свойствами агониста.

Лозартан избирательно связывается с AT_1-рецепторами и не связывается и не блокирует рецепторы других гормонов и ионных каналов, играющих важную роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лозартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ, кининаза II), отвечающий за разрушение

брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой AT_1-рецепторов, такие как усиление брадикинин-опосредованных эффектов или развитие отеков, не имеют отношения к действию лозартана.

Фармакодинамика

Гидрохлоротиазид

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

В результате мочегонного действия гидрохлоротиазида уменьшается объем циркулирующей жидкости, вследствие чего увеличивается активность ренина и содержание альдостерона в плазме крови. Это приводит к увеличению экскреции ионов калия с мочой и снижению содержания калия в крови (гипокалиемии). Гидрохлоротиазид также увеличивает экскрецию ионов магния и снижает экскреции ионов кальция с мочой. Тиазидные диуретики снижают экскрецию мочевой кислоты почками и увеличивают ее содержание в крови.

Тиазидные диуретики также уменьшают активность карбоангидразы путем усиления выведения ионов бикарбоната. Но это действие обычно проявляется слабо и не влияет на pH мочи.

В максимальных терапевтических дозах диуретический / натрийуретический эффект всех тиазидных диуретиков приблизительно одинаков. Натриурез и диурез наступают в течение 2 часов и достигают своего максимума примерно через 4 часа. Продолжительность диуретического действия гидрохлоротиазида составляет от 6 до 12 часов.

Гидрохлоротиазид обладает антигипертензивным действием. На нормальное артериальное давление тиазидные диуретики влияния не оказывают.

Лозартан

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

В период приема лозартана устранение отрицательной обратной связи, заключающейся в подавлении ангиотензином II секреции ренина, ведет к увеличению АРП. Увеличение

АРП приводит к увеличению концентрации ангиотензина II в плазме крови. Длительное (6-недельное) лечение пациентов с АГ лозартаном в дозе 100 мг/сут приводит к 2–3-кратному увеличению концентрации ангиотензина II в плазме крови в момент достижения C_{max} лозартана. В процессе лечения антигипертензивный эффект и снижение концентрации альдостерона в плазме крови проявляются через 2 и 6 недель терапии, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. После отмены лозартана АРП и концентрация ангиотензина II снижаются в течение 3 суток до исходных значений, наблюдавшихся до начала приема препарата.

Поскольку лозартан является специфическим антагонистом AT_1-рецепторов ангиотензина II, он не ингибирует АПФ (кининазу II) — фермент, который инактивирует брадикинин. Лозартан блокирует эффекты ангиотензина I и ангиотензина II, не оказывая влияния на эффекты брадикинина. Это обусловлено специфичным механизмом действия лозартана. Ингибитор АПФ блокировал ответные реакции на ангиотензин I и повышал выраженность эффектов, обусловленных действием брадикинина, не влияя на выраженность ответа на ангиотензин II, что демонстрирует фармакодинамическое различие между лозартаном и ингибиторами АПФ.

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови, а также антигипертензивный эффект лозартана возрастают с увеличением дозы препарата. Так как лозартан и его активный метаболит являются антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II), они оба вносят вклад в антигипертензивный эффект.

Однократный прием лозартана в дозе 100 мг внутрь в условиях высоко- и малосолевой диеты не влияет на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), эффективный почечный плазмоток и фильтрационную фракцию. Лозартан обладает натрийуретическим эффектом, который более выражен при малосолевой диете и, по-видимому, не связан с подавлением ранней реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах. Лозартан также вызывает преходящее увеличение выделения мочевой кислоты почками. У пациентов с АГ, протеинурией, не страдающих сахарным диабетом, принимающих лозартан, отмечается достоверное снижение протеинурии, фракционной экскреции альбумина и иммуноглобулинов (IgG). Лозартан стабилизирует СКФ и уменьшает фильтрационную фракцию.

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

Лозартан вызывает снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (как правило, менее 0,4 мг/дл), сохранявшееся при длительном лечении.

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

У пациентов с левожелудочковой недостаточностью (II-IV функционального класса по классификации NYHA) в дозах 25 и 50 мг/сут препарат оказывает положительные гемодинамические и нейрогормональные эффекты, характеризующиеся увеличением сердечного индекса и снижением давления заклинивания в легочных капиллярах, а также снижением общего периферического сосудистого сопротивления, среднего системного АД и частоты сердечных сокращений, а также снижением концентрации альдостерона и норадреналина в крови. Частота возникновения артериальной гипотензии у данных пациентов зависит от дозы препарата.

Фармакокинетика

Фармакокинетика гидрохлоротиазида и лозартана при одновременном применении не отличается от таковой при их применении в монотерапии.

Гидрохлоротиазид

Всасывание и распределение

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

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

Метаболизм

Гидрохлоротиазид в организме человека не метаболизируется.

Выведение

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нарушение функции почек

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

Лозартан

Всысывание

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и подвергается метаболизму при «первичном прохождении» через печень с образованием активного карбоксилированного метаболита и неактивных метаболитов. Системная биодоступность лозартана в таблетированной форме составляет приблизительно 33%. Средние максимальные концентрации лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 и через 3-4 ч соответственно. При приеме лозартана в процессе обычного приема пищи клинически значимое влияние на профиль концентрации лозартана в плазме крови выявлено не было.

Распределение

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

Метаболизм

Примерно 14% дозы лозартана при внутривенном введении или приеме внутрь превращается в его активный метаболит. После приема внутрь или внутривенного введения, меченного радиоактивным углеродом лозартана (^{14}C-лозартан), радиоактивность циркулирующей плазмы крови, прежде всего обусловлена наличием в ней лозартана и его активного метаболита.

Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные метаболиты, в том числе два основных метаболита, образующиеся в результате гидроксилирования боковой бутиловой цепи, и один второстепенный — N-2-тетразол-глюкуронид.

Прием препарата с пищей не оказывает клинически значимого влияния на его сывороточные концентрации.

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 почками в неизмененном виде и около 6% дозы

выводится почками в виде активного метаболита. Лозартан и его активный метаболит имеют линейную фармакокинетику при приеме внутрь лозартана в дозах до 200 мг. После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения приблизительно 2 и 6-9 ч соответственно. При режиме дозирования препарата 100 мг 1 раз в сутки не происходит значимого накопления в плазме крови ни лозартана, ни его активного метаболита. Выведение лозартана и его метаболитов происходит через кишечник с желчью и почками. После приема внутрь ^{14}С-лозартана у мужчин около 35% радиоактивности обнаруживается в моче и 58% в кале. После внутривенного введения ^{14}С-лозартана у мужчин примерно 43% радиоактивности обнаруживается 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 АГ значимо не отличаются от данных показателей у молодых пациентов мужского пола с АГ.

Пол

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Показания к применению

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов данного препарата.
- Повышенная чувствительность к другим производным сульфонамида.
- Анурия.
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела.
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью

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

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Лекарственные препараты, воздействующие непосредственно на РААС, могут стать причиной серьезных повреждений и гибели развивающегося плода, поэтому при диагностировании беременности лозартан должен быть сразу отменен и, если необходимо, назначена альтернативная гипотензивная терапия.

Беременность

Гидрохлоротиазид

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности (особенно в первом триместре). Доклинические данные в отношении безопасности недостаточны.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и определяется в пуповинной крови. С учетом механизма фармакологического действия гидрохлоротиазида, его применение во втором и третьем триместрах беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и приводить к развитию у плода и новорожденного таких осложнений, как желтуха, нарушения водно-электролитного баланса и тромбоцитопения. Описаны случаи развития тромбоцитопении у новорожденных, матери которых получали тиазидные диуретики.

Применение гидрохлоротиазида во время беременности противопоказано. Гидрохлоротиазид нельзя применять для лечения гестозов II половины беременности (отеков, артериальной гипертензии или преэклампсии), т.к. он увеличивает риск снижения объема циркулирующей крови и плацентарной гипоперфузии, но не оказывает благоприятного влияния на течение указанных осложнений беременности. Диуретики не предотвращают развитие гестозов.

Лозартан

Лозартан противопоказан во время беременности. Терапию лозартаном нельзя начинать во время беременности. Если пациенткам, планирующим беременность, продолжение терапии лозартаном считается необходимым, следует заменить лозартан на альтернативные гипотензивные средства, которые имеют установленный профиль безопасности при применении во время беременности.

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

Почечная перфузия у плода, зависящая от развития РААС, появляется во втором триместре, поэтому риск для плода возрастает, если лозартан применяется во втором или третьем триместре беременности

Применение лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместрах беременности снижает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких у плода и деформациями скелета. Возможные нежелательные явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход.

Указанные выше нежелательные исходы обычно обусловлены применением лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместрах беременности. Большинство эпидемиологических исследований по изучению развития аномалий плода после применения гипотензивных лекарственных средств в первом триместре беременности не выявили различий между лекарственными средствами, воздействующими на РААС, и другими гипотензивными средствами. При применении гипотензивной терапии у беременных важно оптимизировать возможные исходы для матери и плода.

В случае если невозможно подобрать альтернативную терапию взамен терапии лекарственными средствами, воздействующими на РААС, необходимо проинформировать пациентку о возможном риске терапии для плода. Необходимо проведение периодических ультразвуковых исследований с целью оценки интраамниотического пространства. При выявлении олигогидрамниона необходимо прекратить прием лозартана, если только он не является жизненно необходимым для матери. В зависимости от срока беременности необходимо проведение соответствующих тестов у плода. Пациентки и врачи должны знать, что олигогидрамнион может не выявляться до появления необратимых

повреждений плода. Необходимо тщательное наблюдение за новорожденными, матери которых принимали лозартан во время беременности, с целью контроля артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Период грудного вскармливания

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид проникает в материнское молоко, в связи с чем его применение в период грудного вскармливания противопоказано. Если применение гидрохлоротиазида в период лактации является абсолютно необходимым, то следует прекратить грудное вскармливание.

Лозартан

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

Способ применения и дозы

Препарат Вазотенз Н принимают внутрь вне зависимости от приема пищи.

Препарат Вазотенз Н можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами.

Артериальная гипертензия

Обычно поддерживающая доза – 1 таблетка препарата Вазотенз Н (12,5 мг/50 мг) 1 раз в сутки. У пациентов без адекватного терапевтического ответа на прием препарата Вазотенз Н (12,5 мг/50 мг) в течение 2-4 недель, доза препарата может быть увеличена до 2 таблеток Вазотенз Н (12,5 мг/50 мг), либо 1 таблетки Вазотенз Н (25 мг/100 мг) (всего 25 мг гидрохлоротиазида и 100 мг лозартана) 1 раз в сутки.

Как правило, антигипертензивный эффект достигается в течение 3 недель после начала терапии.

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

1 таблетка препарата Вазотенз Н (12,5 мг/50 мг) 1 раз в сутки. В случае необходимости нужно увеличить дозу до 2 таблеток препарата Вазотенз Н (12,5 мг/50 мг) либо 1 таблетки Вазотенз Н (25 мг/100 мг) (всего 25 мг гидрохлоротиазида и 100 мг лозартана) 1 раз в сутки.

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

Не требуется подбор начальной дозы препарата Вазотенз Н у пациентов с нарушением функции почек средней тяжести (КК 30-50 мл/мин). Препарат Вазотенз Н не рекомендуется назначать пациентам, находящимся на гемодиализе. Препарат Вазотенз Н 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

Не требуется подбор начальной дозы препарата Вазотенз Н у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови. Перед началом применения препарата необходимо провести коррекцию гиповолемии.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

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

Применение у пожилых пациентов

Препарат не должен применяться для начальной терапии у пациентов пожилого возраста.

Побочное действие

При терапии комбинацией гидрохлоротиазида и лозартана не наблюдалось нежелательных реакций, специфичных для данного комбинированного препарата. Нежелательные реакции ограничивались теми, о которых уже сообщалось при применении гидрохлоротиазида и/или лозартана в отдельности. Суммарная частота нежелательных реакций, о которых сообщалось при применении данной комбинации, была сопоставима с таковой при использовании плацебо. Частота отмены терапии была также сопоставима с таковой у пациентов, принимавших плацебо. В целом лечение комбинацией гидрохлоротиазида и лозартана переносилось хорошо. В большинстве случаев нежелательные реакции были легкими, носили преходящий характер и не требовали отмены терапии.

В контролируемых клинических исследованиях при лечении АГ головокружение было единственной связанной с приемом препарата нежелательной реакцией, частота которой превышала таковую при приеме плацебо больше чем на 1%.

Гидрохлоротиазид в комбинации с лозартаном в целом хорошо переносится у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка. Наиболее частыми нежелательными реакциями были системное и несистемное головокружение, слабость/повышенная утомляемость.

Для оценки частоты развития нежелательных реакций использованы критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (>1/10); часто (от >1/100 до <1/10); нечасто (от >1/1000 до <1/100); редко (от >1/10 000 до <1/1000); очень редко (от <1/10 000); частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным).

В ходе пострегистрационного применения комбинированного препарата сообщалось о следующих дополнительных побочных реакциях:

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Гидрохлоротиазид + Лозартан**	**Гидрохлоротиазид**	**Лозартан**
Нарушения со стороны нервной системы	дисгевзия	частота неизвестна	-	частота неизвестна
	головная боль, головокружение	-	-	часто
	повышенная возбудимость, мигрень, парестезия, периферическая невропатия, тремор, обморок, цереброваскулярные события	-	-	нечасто
	цефалгия	-	часто	-
Нарушения психики	бессонница	-	нечасто	часто
	тревожное расстройство, паническое расстройство, спутанность сознания, депрессия, необычные сновидения, нарушение сна, сонливость, ухудшение памяти	-	-	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	некротический ангиит (кожный васкулит)	-	нечасто	-
	васкулит		нечасто	нечасто
	дозозависимая ортостатическая гипотензия	частота неизвестна	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	анемия, геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна-Геноха), экхимозы, гемолиз	-	-	нечасто
	тромбоцитопения	-	нечасто	частота неизвестна
	агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, пурпура	-	нечасто	-
Нарушения со стороны сердца	артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, стерналгия, стенокардия, атриовентрикулярная блокада II степени, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, ощущение сердцебиения, аритмия (фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия,	-	-	нечасто

	тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков)			
Нарушения со стороны печении и желчевыводящих путей	гепатит	редко	-	-
	нарушения функции печени	-	-	частота неизвестна
	желтуха (внутрипеченочный холестаз)	-	нечасто	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	диспепсия, боли в животе	-	-	часто
	тошнота, диарея	-	нечасто	часто
	зубная боль, сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм, гастрит, кишечная непроходимость	-	-	нечасто
	рвота, запор	-	нечасто	нечасто
	панкреатит	-	нечасто	частота неизвестна
	сиалоаденит, спазмы, раздражение желудка	-	нечасто	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нарушение функции почек, почечная недостаточность	-	-	часто
	никтурия, частое мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей	-	-	нечасто
	глюкозурия, интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, почечная недостаточность	-	нечасто	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	волчаночноподобный синдром	частота неизвестна	-	-
	алопеция, дерматит, сухость кожи, эритема, гиперемия, кожный зуд, кожная сыпь, повышенное потоотделение, фотосенсибилизация	-	-	нечасто
	светочувствительность, крапивница	-	нечасто	нечасто
	токсический эпидермальный некролиз	-	нечасто	-
	кожная красная волчанка	-	частота неизвестна	-
Нарушения со стороны иммунной системы	анафилактические реакции	-	редко	редко
	ангионевротический отек, включая отек гортани и сужение голосовой щели, вызывающее обструкцию дыхательных путей, и/или припухлость лица, губ, глотки и/или языка[1]	-	-	редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	анорексия	-	нечасто	нечасто
	подагра	-	-	нечасто
	гипергликемия, гиперурикемия, нарушения водно-электролитного баланса[2]	-	нечасто	-
	метаболический алкалоз	-	очень редко	-
Нарушения со стороны органа зрения	нечеткость зрения, чувство жжения/острая боль в глазу, снижение остроты зрения	-	-	нечасто

	конъюнктивит	-	очень редко	нечасто
	преходящее нарушение зрения, ксантопсия	-	нечасто	-
	снижение продукции слезной жидкости	-	редко	-
	острая миопия, вторичная закрытоугольная глаукома	-	частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	головокружение, шум в ушах	-	-	нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	кашель, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, нарушения со стороны носовых пазух, синусит	-	-	часто
	дискомфорт в глотке, фарингит, ларингит, одышка, бронхит, носовое кровотечение, ринит, заложенность верхних дыхательных путей	-	-	нечасто
	дыхательная недостаточность, включая пневмонит и отек легких	-	нечасто	-
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	боли в спине, боль в ногах, миалгия	-	-	часто
	мышечные спазмы	-	нечасто	часто
	боль в руке, припухлость суставов, боль в колене, скелетно-мышечная боль, боли в плече, ригидность, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, мышечная слабость	-	-	нечасто
	рамбдомиолиз	-	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	эректильная дисфункция/импотенция, снижение либидо	-	-	нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения	астения, повышенная утомляемость, боль в груди	-	-	часто
	отек лица, отеки, лихорадка	-	-	нечасто
	гриппоподобные симптомы, недомогание	-	-	частота неизвестна
	лихорадка, головокружение	-	нечасто	-
Лабораторные и инструментальные данные	гиперкалиемия	редко	-	часто
	повышение активности аланинаминотрансферазы	редко	-	-
	легкое снижение гематокрита и гемоглобина	-	-	часто
	легкое увеличение сывороточных концентраций мочевины и креатинина	-	-	нечасто
	повышение активности «печеночных» ферментов и	-	-	очень редко

	концентрации билирубина			
	гипонатриемия	-	-	частота неизвестна

[1] У некоторых из данных пациентов ангионевротический отек был зафиксирован ранее в связи с применением других лекарственных препаратов, включая ингибиторы АПФ.

[2] В частности гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипохлоремия и гиперкальциемия. Лечение тиазидами может снижать толерантность к глюкозе, и латентно протекающий сахарный диабет может манифестировать.

Передозировка

Нет данных о специфическом лечении передозировки комбинацией гидрохлоротиазида и лозартана. Лечение является симптоматическим и поддерживающим. Прием препарата должен быть прекращен, а пациент подлежит наблюдению. В случае если препарат принят недавно, рекомендуется провокация рвоты, а также устранение обезвоживания, водно-электролитных нарушений, печеночной комы и снижение АД стандартными методами.

Лозартан

Сведения о передозировке ограничены. Наиболее вероятное проявление передозировки — выраженное снижение АД и тахикардия; брадикардия может возникнуть вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции. В случае развития симптоматической артериальной гипотензии показана поддерживающая терапия.

Лечение: симптоматическая терапия.

Лозартан и его активный метаболит не удаляются из кровотока с помощью гемодиализа.

Гидрохлоротиазид

Симптомы

Наиболее частыми проявлениями передозировки гидрохлоротиазидом являются увеличение диуреза, сопровождающееся острой потерей жидкости (дегидратацией) и электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия). Передозировка гидрохлоротиазидом может проявляться следующими симптомами:

- *со стороны сердечно-сосудистой системы:* тахикардия, снижение артериального давления, шок;
- *со стороны нервной системы:* слабость, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезия, нарушения сознания, усталость;
- *со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота, жажда;
- *со стороны почек и мочевыводящих путей:* полиурия, олигурия или анурия (из-за гемоконцентрации).

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

Лечение

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Гидрохлоротиазид

Нерекомендуемые сочетания лекарственных препаратов

Препараты лития

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

Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

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

- *антиаритмические лекарственные препараты IA класса* (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и *IC класса* (флекаинид);
- *антиаритмические лекарственные препараты III класса* (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол, дронедарон, амиодарон;

- *другие (неантиаритмические) лекарственные средства*, такие как:
  - *нейролептики: фенотиазины* (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), *бензамиды* (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд), *бутирофеноны* (дроперидол, галоперидол); пимозид, сертиндол;
  - *антидепрессанты: трициклические антидепрессанты*, *селективные ингибиторы обратного захвата серотонина* (циталопрам, эсциталопрам);
  - *антибактериальные средства: фторхинолоны* (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); *макролиды* (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;
  - *противогрибковые средства: азолы* (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
  - *противомалярийные средства* (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
  - *противопротозойные средства* (пентамидин при парентеральном введении);
  - *антиангинальные средства* (ранолазин, бепридил);
  - *противоопухолевые средства* (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);
  - *противорвотные средства* (домперидон, ондансетрон);
  - *средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта* (цизаприд);
  - *антигистаминные средства* (астемизол, терфенадин, мизоластин);
  - *прочие лекарственные средства* (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол);

в связи с увеличением риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска – гипокалиемия).

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

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT

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

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

Увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлоротиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. На фоне терапии гидрохлоротиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

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

Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания

Другие гипотензивные препараты

Потенцирование антигипертензивного действия гидрохлоротиазида (аддитивный эффект). Может появиться необходимость в коррекции дозы одновременно назначенных гипотензивных препаратов.

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

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

Недеполяризирующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризирующих миорелаксантов.

Адреномиметики (прессорные амины)

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

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

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действия гидрохлоротиазида. При одновременном применении существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации. Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие высоких доз салицилатов на центральную нервную систему.

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

Тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических средств (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств).

Следует с осторожностью совместно применять гидрохлоротиазид и метформин в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

Бета-адреноблокаторы, диазоксид

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

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

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

Амантадин

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

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

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

Цитотоксические (противоопухолевые) препараты

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

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Противоэпилептические препараты (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат)

Риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлоротиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в сыворотке крови. При одновременном применении гидрохлоротиазида и топирамата также следует контролировать содержание топирамата в сыворотке крови, при необходимости назначать препараты калия или корректировать дозу топирамата.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно потенцирование гипонатриемии. Необходим контроль содержания натрия в плазме крови.

Циклоспорин

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

Пероральные антикоагулянты

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект пероральных антикоагулянтов.

Йодсодержащие контрастные вещества

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

Препараты кальция

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

Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)

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

Лозартан

В клинических исследованиях по изучению фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств не было выявлено клинически значимых взаимодействий лозартана с *гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, фенобарбиталом, кетоконазолом и эритромицином.*

Рифампицин и флуконазол снижают концентрацию активного метаболита лозартана в крови (данное взаимодействие клинически не изучено).

Одновременное применение лозартана, как и других лекарственных средств, блокирующих ангиотензин II или его эффекты, с *калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, эплереноном, триамтереном, амилоридом), препаратами калия или калийсодержащими заменителями поваренной соли*, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови, увеличивают риск развития гиперкалиемии.

Как и при применении других лекарственных средств, влияющих на выведение натрия, лозартан может снижать выведение лития. Поэтому при одновременном применении *препаратов лития* и АРА II необходимо тщательно мониторировать концентрацию лития в сыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе *селективные ингибиторы ЦОГ-2*, могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств, включая лозартан. Антигипертензивный эффект лозартана, как и других гипотензивных средств, может быть снижен при применении *индометацина.*

У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2, одновременное применение АРА II или ингибиторов АПФ может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности и повышение содержания калия в плазме крови. Поэтому одновременное применение данных препаратов должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушенной функцией почек и пациентов пожилого возраста. Следует обеспечить 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. Данные эффекты обычно обратимы.

Двойная блокада РААС с применением *АРА II, ингибиторов АПФ* или *алискирена* (ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушением функции почек (в том числе развитием острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Вазотенз Н и другие ЛС, влияющие на РААС.

Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

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

Применение препарата Вазотенз Н у пациентов с острым инфарктом миокарда не рекомендуется в связи с недостаточным опытом клинического применения. Лекарственный препарат Вазотенз Н не следует применять для купирования гипертонического криза.

Гидрохлоротиазид

Нарушения функции почек

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

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

Нарушения функции печени

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или печеночной энцефалопатией применение тиазидов

противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести и/или прогрессирующими заболеваниями печени гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопления аммония в сыворотке крови может вызвать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут вызывать уменьшение объема циркулирующей жидкости (гиповолемию) и нарушения водно-электролитного баланса (в т.ч. гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость во рту, жажда, слабость, вялость, утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение артериального давления, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлоротиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса, регулярно контролировать содержание электролитов в крови.

Натрий

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны. Рекомендуется определить содержание ионов натрия в плазме крови до начала лечения и регулярно контролировать этот показатель на фоне приема гидрохлоротиазида.

Калий

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

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

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

Кальций

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

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

Магний

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

Глюкоза

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. При применении гидрохлоротиазида у пациентов с манифестным или латентно протекающим сахарным диабетом необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в

крови. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Мочевая кислота

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

Липиды

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

Острая миопия / вторичная закрытоугольная глаукома

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

Нарушения со стороны иммунной системы

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

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

Фоточувствительность

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

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 поражений кожи.

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

С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать 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.

Спортсмены

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов.

Прочее

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

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

Лозартан

Ангионевротический отек

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

Нарушения функции печени

Данные фармакокинетических исследований указывают на то, что концентрация лозартана в плазме крове у пациентов с циррозом печени значительно увеличивается, поэтому пациентам с легким или умеренным нарушением функции печени в анамнезе комбинацию гидрохлоротиазида и лозартана следует назначать с осторожностью. Отсутствует опыт применения лозартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), поэтому препарат не должен применяться у данной группы пациентов (см. разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания» и «Способ применения и дозы»).

Нарушения функции почек

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

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

Трансплантация почки

Опыт применения препарата комбинации гидрохлоротиазида и лозартана у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует.

Эмбриотоксичность

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

Артериальная гипотензия и снижение объема циркулирующей крови (ОЦК).

У пациентов со сниженным ОЦК или содержанием натрия в крови, развившихся по причине интенсивной терапии диуретиками, диеты с ограничением поваренной соли, диареи или рвоты, может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы комбинации гидрохлоротиазида и лозартана. Коррекцию таких состояний необходимо проводить до назначения комбинации гидрохлоротиазида и лозартана (см. разделы «Показания к применению» и «Противопоказания»).

Нарушение водно-электролитного баланса

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

Во время лечения комбинацией гидрохлоротиазида и лозартана не рекомендуется принимать калийсберегающие диуретики, препараты калия или содержащие калий заменители поваренной соли.

Аортальный и митральный стенозы, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

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

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

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

Первичный гиперальдостеронизм

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не наблюдается положительный ответ на терапию гипотензивными средствами, которые действуют путем ингибирования РААС, поэтому применение комбинации гидрохлоротиазида и лозартана не рекомендуется у данной группы пациентов.

Двойная блокада РААС

По данным клинических исследований было показано, что двойная блокада РААС за счет одновременного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена связана с более высокой частотой встречаемости нежелательных явлений, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией препарата, воздействующего на РААС.

Одновременное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Следовательно, двойная блокада РААС за счет одновременного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена не рекомендована (см. разделы «Фармакодинамика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При абсолютной необходимости двойной блокады ее следует проводить только под наблюдением врача при регулярном тщательном контроле функции почек, содержания электролитов и АД. Не следует одновременно применять ингибиторы АПФ и АРА II у пациентов с диабетической нефропатией.

Особые группы пациентов

Раса

Как и при применении ингибиторов АПФ, лозартан и другие АРА II вероятно менее эффективно снижают АД у представителей негроидной расы, чем у представителей других рас, возможно, по причине более высокой распространенности артериальной гипертензии с низкой активностью ренина в данной популяции.

Анализ данных всей популяции пациентов, включенных в исследование LIFE по изучению влияния лозартана на снижение частоты развития основного критерия оценки исследования у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (n=9193), показал, что способность лозартана по сравнению с атенололом снижать риск развития инсульта и инфаркта миокарда, а также уменьшать показатель сердечно-сосудистой смертности у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (на 13%, p = 0,021) не распространяется на пациентов негроидной расы, хотя оба режима терапии эффективно снижали уровень АД у данных пациентов. В данном исследовании лозартан по сравнению с атенололом уменьшал показатель сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка всех рас кроме негроидной (n = 8660, p = 0,003). Однако в данном исследовании пациенты негроидной расы, получавшие атенолол, имели меньший риск развития основного составного критерия оценки исследования (т.е. меньшую комбинированную частоту развития сердечно-сосудистой смертности, инсульта

и инфаркта миокарда) по сравнению с пациентами той же расы, принимавшими лозартан (p = 0,03).

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения препарата Вазотенз Н у детей и подростков до 18 лет не установлены.

Если у новорожденных, чьи матери принимали препарат Вазотенз Н во время беременности, наблюдается развитие олигурии или артериальной гипотензии, необходимо проведение симптоматической терапии, направленной на поддержание АД и почечной перфузии. Может потребоваться переливание крови или проведение диализа для предотвращения развития артериальной гипотензии и/или поддержания функции почек.

Пациенты пожилого возраста

Клинические исследования не выявили каких-либо особенностей в отношении безопасности и эффективности лозартана у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

Беременность

Не следует применять АРА II во время беременности. При отсутствии необходимости в непрерывной терапии АРА II пациенткам, планирующим беременность, следует заменить АРА II на альтернативные гипотензивные препараты с установленным профилем безопасности во время беременности. При диагностировании беременности применение препарата Вазотенз Н следует немедленно прекратить и в случае необходимости начать альтернативную терапию (см. разделы «Противопоказания», «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Прочее

Применение препарата Вазотенз Н упациентов с острым инфарктом миокарда не рекомендуется в связи с недостаточным опытом клинического применения.

Лекарственный препарат Вазотенз Н не следует применять для купирования гипертонического криза.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, однако при управлении транспортными средствами или работе с механизмами следует соблюдать осторожность из-за возможности развития головокружения или слабости (см. раздел «Побочные действия»).

Форма выпуска

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

По 7, 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ/алюминиевая фольга; по 2, 4 блистера (по 7 таблеток), или по 1, 3, 9, 10 блистеров (по 10 таблеток), или по 1, 2 блистера (по 14 таблеток) вместе с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель*:

1. АО «Актавис», Рейкьявикурвегур 76-78, 220 Хафнарфьердур, Исландия.
2. «Актавис Лтд.», БЛБ015-016, Булебель Индастриал Эстейт, Зейтун ЗТН3000, Мальта.

* Указывается в зависимости от места производства.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

«Ксантис Фарма Лимитед», Кипр.

Организация, принимающая претензии на территории РФ:

ООО «Ксантис Фарма»,

Россия, 117335, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 58.

Тел.: +7 (495) 970-07-50.

Директор по регуляторным и медицинским вопросам
ООО «Ксантис Фарма» Сергеев А.В.