МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-000084- 100620
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Лозап® Плюс

Регистрационный номер: ЛСР-000084.

Торговое наименование: Лозап® Плюс.

Группировочное наименование: гидрохлоротиазид + лозартан.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующие вещества: гидрохлоротиазид – 12,5 мг, лозартан калия – 50 мг; *вспомогательные вещества:* ядро: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, повидон, магния стеарат; пленочная оболочка: гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, тальк, эмульсия симетикона, титана диоксид, краситель Хинолиновый желтый (Quinolin Yellow) (E 104), краситель Пунцовый [Понсо 4R] (Pounceau 4R) (E 124).

Описание: продолговатые таблетки светло-желтого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с разделяющей пополам риской на обеих сторонах.

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

Код АТХ: C09DA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Комбинированный препарат, оказывает антигипертензивное действие. Содержит лозартан калия – антагонист рецепторов ангиотензина II (подтип AT_1) (АРА II) и гидрохлоротиазид – тиазидный диуретик.

Гидрохлоротиазид + лозартан

Лозартан и гидрохлоротиазид демонстрируют синергическое антигипертензивное действие, снижая артериальное давление (АД) в большей степени, чем каждый из компонентов в отдельности. Предполагается, что этот эффект является результатом аддитивного действия обоих компонентов. Кроме того, в результате диуретического действия гидрохлоротиазид повышает активность ренина в плазме крови, секрецию

альдостерона, снижает концентрацию калия в плазме крови и повышает содержание ангиотензина II. Применение лозартана блокирует все физиологически значимые действия ангиотензина II и уменьшает потери калия, связанные с применением диуретика, посредством ингибирования альдостерона. Лозартан оказывает легкое и кратковременное урикозурическое действие. Гидрохлоротиазид приводит к умеренному повышению содержания мочевой кислоты в плазме крови; комбинация лозартана и гидрохлоротиазида способствует ослаблению индуцированной диуретиками гиперурикемии. Антигипертензивный эффект гидрохлоротиазида + лозартана сохраняется в течение 24 ч. В клинических исследованиях длительностью не менее одного года антигипертензивный эффект сохранялся в течение продолжающейся терапии.

Несмотря на значительное снижение АД, прием комбинации гидрохлоротиазид + лозартан не оказывает существенного клинического влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС). В клинических исследованиях показано, что после 12-недельной терапии лозартаном 50 мг/гидрохлоротиазидом 12,5 мг минимальное диастолическое АД (измерение в положении сидя) снижалось в среднем на 13,2 мм рт. ст.

Комбинация гидрохлоротиазид + лозартан эффективно снижает АД у мужчин и женщин, пациентов негроидной, а также других рас, у молодых (< 65 лет) и пожилых (≥ 65 лет) пациентов и при любой степени артериальной гипертензии (АГ).

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 ч и достигают своего максимума примерно через 4 ч. Продолжительность диуретического действия гидрохлоротиазида составляет от 6 до 12 ч. Гидрохлоротиазид обладает антигипертензивным действием. На нормальное артериальное давление тиазидные диуретики влияния не оказывают.

Лозартан

Лозартан является синтетическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (тип AT_1). Ангиотензин II, мощный вазоконстриктор, является основным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и важнейшим фактором патофизиологии АГ. Ангиотензин II связывается с AT_1-рецепторами, находящимися во многих тканях (в гладких мышцах сосудов, в надпочечниках, почках и сердце) и вызывает ряд биологически важных эффектов, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток.

Лозартан селективно блокирует AT_1-рецепторы. Лозартан и его фармакологически активный карбоксильный метаболит Е-3174 блокируют все физиологически значимые эффекты ангиотензина II *in vitro* и *in vivo*, независимо от источника и пути синтеза последнего. Лозартан не оказывает агонистического действия и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, играющие важную роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лозартан не подавляет ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) (кининазу II), фермент, расщепляющий брадикинин. Следовательно, отсутствует потенцирование нежелательных эффектов, опосредованных брадикинином.

При применении лозартана устранение отрицательной обратной реакции ангиотензина II на секрецию ренина приводит к повышению активности последнего в плазме крови. Повышение активности ренина приводит к повышению концентрации ангиотензина II в плазме крови. Несмотря на такое повышение, антигипертензивное действие и снижение концентрации альдостерона в плазме крови сохраняются, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. После прекращения применения лозартана показатели активности ренина в плазме крови и содержания ангиотензина II в течение 3 дней возвращаются к исходным значениям.

И лозартан, и его основной активный метаболит обладают большим сродством к AT_1-рецепторам, чем к AT_2-рецепторам. Указанный метаболит в 10-40 раз активнее, чем лозартан.

Частота развития кашля сопоставима у пациентов, принимавших лозартан или гидрохлоротиазид, и значительно ниже, чем при применении ингибиторов АПФ.

У пациентов с АГ, протеинурией без наличия сахарного диабета и принимающих лозартан, отмечалось значительное снижение протеинурии, фракционное выделение белков и иммуноглобулина G. Лозартан стабилизирует скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшает фильтрационную фракцию. В целом лозартан вызывает уменьшение сывороточного содержания мочевой кислоты (обычно < 0,4 мг/дл), сохраняющееся в ходе длительной терапии.

Лозартан не влияет на вегетативные рефлексы и не обладает длительным эффектом в отношении содержания норадреналина в плазме крови. У пациентов с левожелудочковой недостаточностью 25 мг и 50 мг лозартана оказывают положительные гемодинамическое и нейрогуморальное действия, характеризуемые увеличением сердечного индекса и снижением давления заклинивания легочных капилляров, системного сосудистого сопротивления, системного АД и частоты сердечных сокращений, а также концентраций альдостерона и норадреналина в плазме крови, соответственно. Развитие гипотензии у этих пациентов с сердечной недостаточностью носило дозозависимый характер.

Фармакокинетика

Гидрохлортиазид

Всасывание и распределение

Гидрохлоротиазид неполно, однако довольно быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). После приема внутрь в дозе 100 мг максимальная концентрация (C_{max}) гидрохлоротиазида в плазме крови достигается через 1,5-2,5 ч. На максимуме диуретической активности (приблизительно через 4 ч 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 ч. У пациентов с нормальной почечной функцией период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет от 5,6 до 14,8 ч (в среднем 6,4 ч).

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Нарушение функции почек: у пациентов с умеренной почечной недостаточностью $T_{1/2}$ гидрохлоротиазида составляет в среднем 11,5 ч, а у пациентов с клиренсом креатинина (КК) менее 30 мл/мин.- 20,7 ч.

Лозартан

Всасывание

Лозартан хорошо всасывается после приема внутрь и подвергается пресистемному метаболизму с образованием активного метаболита карбоновой кислоты, а также других неактивных метаболитов. Системная биодоступность лозартана в форме таблеток составляет приблизительно 33 %. Средние C_{max} лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 и 3-4 ч, соответственно. При применении лозартана одновременно со стандартизированной пищей не наблюдалось клинически значимого влияния на профиль концентрации препарата в плазме крови.

Распределение

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

Метаболизм

Около 14 % дозы лозартана, введенной внутривенно или внутрь, превращается в его активный метаболит. После внутривенного применения и приема внутрь ^{14}C-меченого лозартана калия радиоактивность циркулирующей плазмы крови обусловлена, главным образом, лозартаном и его активным метаболитом. Минимальное превращение лозартана в его активный метаболит наблюдалось приблизительно у 1 % участников исследований. Кроме активного метаболита образуются неактивные метаболиты, включая 2 основных метаболита, которые формируются путем гидроксилирования бутиловой боковой цепи, и неосновной метаболит – *N*-2-тетразолглюкуронид.

Выведение

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет приблизительно 600 мл/мин и 50 мл/мин, соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет приблизительно 74 мл/мин и 26 мл/мин, соответственно. При приеме внутрь около 4 % дозы лозартана выводится в неизмененном виде почками и около 6 % дозы выводится почками в виде активного метаболита. Фармакокинетика лозартана и его активного метаболита является линейной при приеме внутрь в дозах до 200 мг лозартана в сутки.

После приема внутрь концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови снижаются полиэкспоненциально с конечным $T_{1/2}$ около 2 и 6-9 ч, соответственно. При применении дозы 100 мг 1 раз в день лозартан и его активный метаболит не накапливаются в значительной степени в плазме крови.

Лозартан и его активный метаболит выводятся через кишечник и почками. У пациентов после приема внутрь ^{14}C-меченого лозартана приблизительно 35 % радиоактивности выводится почками и 58 % - через кишечник.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Комбинация гидрохлоротиазид + лозартан

Пациенты пожилого возраста (>65 лет)

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови, а также всасывание гидрохлоротиазида у пациентов пожилого возраста с АГ значимо не отличаются от показателей, наблюдаемых у пациентов молодого возраста с АГ.

Лозартан

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

У пациентов с алкогольным циррозом печени легкой и средней степени тяжести (< 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) при приеме внутрь концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови были, соответственно, в 5 и 1,7 раза больше, чем у молодых пациентов 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 приблизительно в 2 раза больше по сравнению с AUC лозартана у пациентов с нормальной почечной функцией. Концентрации активного метаболита в плазме крови не изменялись у пациентов с нарушением функции почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью процедуры гемодиализа.

Этническая принадлежность

Фармакокинетические исследования не показали отличий в AUC у пациентов японской этнической группы и других пациентов, однако AUC метаболита E-3174 в 1,5 раза выше у пациентов японской этнической группы по сравнению с остальными пациентами. Клиническая значимость данных результатов не установлена.

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 или к другим препаратам, являющимся производными сульфонамида;
- рефрактерная гипокалиемия или гиперкальциемия;
- тяжелое нарушение функции печени (> 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- рефрактерная гипонатриемия;
- тяжелое нарушение функции почек (КК менее 30 мл/мин);
- одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и пациентов с умеренной и тяжелой степенью почечной недостаточности (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- анурия;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность 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 водноэлектролитного 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

Применение при беременности

Гидрохлоротиазид

Беременность

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности (особенно в I 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 II и III 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), так как 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.

Период грудного вскармливания

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.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Применение АРА II во время беременности противопоказано.

Эпидемиологические данные о риске тератогенного действия ингибиторов АПФ в первом триместре беременности недостаточно убедительны, однако полностью риск для плода исключить нельзя. Несмотря на то, что контролируемых эпидемиологических исследований с применением АРА II не проводилось, для данного класса препаратов могут быть характерны аналогичные риски.

Пациенткам, планирующим беременность, следует перейти на альтернативные варианты гипотензивной терапии с установленным профилем безопасности. При подтверждении факта беременности применение АРА II следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативное лечение.

Известно, что применение АРА II во II и III триместрах беременности оказывает токсическое действие на организм плода (снижение функции почек, развитие

олигогидрамниона, задержка оссификации черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

При применении АРА II во II или III триместре беременности рекомендуется проведение ультразвукового исследования плода для контроля функции почек и состояния костей черепа.

Детей, матери которых во время беременности принимали АРА II, следует тщательно наблюдать на предмет развития артериальной гипотензии.

Применение в период грудного вскармливания

В связи с отсутствием достаточной информации по безопасности применение АРА II в период грудного вскармливания противопоказано. В период грудного вскармливания предпочтение отдается альтернативному лечению с установленным профилем безопасности.

Способ применения и дозы

Препарат принимается внутрь вне зависимости от приема пищи.

Препарат можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами.

Артериальная гипертензия

Обычно начальная и поддерживающая доза - 1 таблетка препарата 1 раз в сутки.

У пациентов без адекватного терапевтического ответа на прием 1 таблетки препарата (содержит 50 мг лозартана + 12,5 мг гидрохлоротиазида) 1 раз в сутки в течение 2-4 недель, доза препарата может быть увеличена до 2 таблеток препарата 1 раз в сутки. Максимальная доза - 2 таблетки препарата (50 мг + 12,5 мг) 1 раз в сутки.

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

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

Обычно начальная доза лозартана 50 мг 1 раз в сутки. Пациентам, у которых не удается достичь целевых значений уровня АД на фоне приема лозартана 50 мг/сут, требуется подбор терапии путем комбинации лозартана с низкими дозами гидрохлоротиазида (12,5 мг). В случае необходимости нужно увеличить дозу лозартана до 100 мг/сут в сочетании с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг/сут (1 таблетка препарата 1 раз в сутки), в дальнейшем - увеличить дозу до 2 таблеток препарата (50 мг + 12,5 мг) (всего 100 мг лозартана и 25 мг гидрохлоротиазида) 1 раз в сутки.

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

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

Применение у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови

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

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Препарат противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. Противопоказания).

Применение у пожилых пациентов

Не требуется подбор начальной дозы препарата для пожилых пациентов.

Побочное действие

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 и до < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 и до < 1/100); редко (≥ 1/10000 и до < 1/1000); очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

В клинических исследованиях с лозартаном/гидрохлоротиазидом, побочных реакций, связанных с комбинацией лекарственных средств, не наблюдалось. Побочные реакции ограничиваются ранее наблюдавшимися при применении лозартана и/или гидрохлоротиазида в отдельности.

В контролируемых клинических исследованиях лечения эссенциальной гипертензии у пациентов, получавших лозартан и гидрохлоротиазид, единственной побочной реакцией, проявлявшейся с частотой 1 % и более в сравнении с плацебо, являлось головокружение. Кроме того, имеются другие побочные реакции, о которых сообщалось в процессе применения комбинации лозартана/гидрохлоротиазида.

Системно-органный класс	Частота	Гидрохлоротиазида+ лозартана	Гидрохлоротиазид	Лозартан
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто		агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, пурпура, тромбоцитопения	анемия болезнь Шенлейн-Геноха экхимоз гемолиз

	Частота неизвестна			тромбоцитопения.
Нарушения со стороны иммунной системы	редко		реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции, ангионевротический отек, в том числе отек гортани и голосовых складок с развитием обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки, и/или языка, у некоторых их этих пациентов имело место развитие ангионевротического отека в анамнезе на фоне применения других препаратов, включая ингибиторы АПФ).	реакции гиперчувствительности (анафилактические реакции, ангионевротический отек, в том числе отек гортани и голосовых складок с развитием обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки, и/или языка, у некоторых их этих пациентов имело место развитие ангионевротического отека в анамнезе на фоне применения других препаратов, включая ингибиторы АПФ).
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	нечасто		анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипонатриемия	подагра анорексия
Нарушения психики	часто			бессонница
	нечасто		бессонница	тревога, тревожное расстройство паническое расстройство, спутанность сознания, депрессия, необычные сновидения, нарушение сна, сонливость, нарушение памяти
Нарушения со стороны нервной системы:	часто		Головная боль	головная боль головокружение
	нечасто			повышенная

				возбудимость, парестезия, периферическая нейропатия, тремор, мигрень, обморок
	частота неизвестна			дисгевзия
Нарушения со стороны органа зрения	нечасто		ксантопсия временное снижение остроты зрения	нечеткость зрения ощущение жжения в глазах, конъюнктивит, снижение остроты зрения,
	частота неизвестна		вторичная острая закрытоугольная глаукома и/или острая миопия	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:	нечасто			вертиго звон в ушах
Нарушения со стороны сердца	нечасто			выраженное снижение АД ортостатическая гипотензия боль в области грудины, стенокардия, атриовентрикулярная блокада II степени, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, ощущение сердцебиения, аритмии (фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков).
Нарушения со	нечасто		некротический	васкулит

стороны сосудов			васкулит, кожный васкулит	
	частота неизвестна			дозозависимый ортостатический эффект.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:	часто			кашель, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, синусит, нарушения со стороны носовых пазух
	нечасто		респираторный дистресс-синдром, включая пневмонит и некардиогенный отек легких	ощущение дискомфорта в глотке, фарингит, ларингит, диспноэ, бронхит, носовые кровотечения ринит, заложенность дыхательных путей
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:	часто			боль в области живота, тошнота, диарея, диспепсия
	нечасто		сиаладенит спазм, гастрит, тошнота, рвота, диарея, запор, панкреатит	запор (включая стойкий запор), зубная боль, сухость во рту, метеоризм, гастрит, рвота
	частота неизвестна			панкреатит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:	редко	гепатит		
	нечасто		холестатическая желтуха	
	частота неизвестна			нарушение функции печени
Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей	нечасто		Фоточувствительность крапивница токсический эпидермальный некролиз[3]	алопеция дерматит сухость кожи, эритема, гиперемия, фоточувствительность, кожный зуд, крапивница, кожная сыпь, повышенное потоотделение

	частота неизвестна		кожная форма системной красной волчанки,	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	часто			мышечные судороги, боль в спине, боль в нижних конечностях, миалгия
	нечасто		мышечные судороги;	боль в верхних конечностях, отечность суставов боль в области коленных суставов, боль в области плечевых суставов, боль в мышцах и костях, ригидность суставов, артралгия, артрит, боль в тазобедренном суставе, фибромиалгия, мышечная слабость
	неизвестна			рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:	часто			нарушение функции почек, почечная недостаточность;
	нечасто		глюкозурия, интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, почечная недостаточность	никтурия, учащенное мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	нечасто			снижение либидо, эректильная дисфункция
Общие расстройства и нарушения в месте введения	часто			астения, повышенная утомляемость, боль в груди
	нечасто		лихорадка головокружение	отечность лица, периферические отеки, лихорадка

	частота неизвестна			гриппоподобные симптомы, слабость
Лабораторные и инструментальные данные	часто			гиперкалиемия, снижение гематокрита и гемоглобина, гипогликемия
	нечасто			повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови
	редко	гиперкалиемия, повышение активности аланинаминотрансферазы;		
	очень редко			повышение активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина в плазме крови;
	частота неизвестна			гипонатриемия
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Частота неизвестна		немеланомный рак кожи и губы (базальноклеточная карцинома кожи и плоскоклеточная карцинома кожи)	

Передозировка

Нет данных о специфическом лечении передозировки комбинацией гидрохлоротиазид + лозартан. Прием препарата должен быть прекращен, а пациент подлежит наблюдению. При передозировке показана симптоматическая терапия: промывание желудка в случае, если препарат принят недавно, а также устранение обезвоживания, водно-электролитных нарушений и снижения АД стандартными методами (восстановление ОЦК и водно-электролитного баланса).

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.

Лозартан

Наиболее частыми проявлениями передозировки являются выраженное снижение АД и тахикардия; брадикардия может быть последствием парасимпатической (вагусной) стимуляции. В случае симптоматической артериальной гипотензии показана поддерживающая инфузионная терапия. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

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 таким 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 содержания 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.

Рекомендуется прекратить прием гидрохлоротиазида за 2-3 дня до начала терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) для предотвращения развития симптоматической артериальной гипотензии. Если это невозможно, то следует снизить начальную дозу ингибиторов АПФ.

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

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

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, сулъфинпиразон, 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 цитотоксических лекарственных циклофосфамида и метотрексата) 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

Иодсодержащие 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 содержания 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 ЖКТ на 85% и 43% соответственно.

Лозартан

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, триамтерен, амилорид), препаратов калия или содержащих калий заменителей соли* может привести к повышению содержания калия в плазме крови. Одновременное применение данных препаратов не рекомендуется.

Сообщалось об обратимых повышениях концентрации лития в сыворотке крови при одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ, в очень редких случаях с АРА II. При одновременном применении препаратов лития следует соблюдать

осторожность. При необходимости применения комбинации рекомендуется тщательно контролировать концентрацию 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. Данную комбинацию следует применять с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Необходимо 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, АРА II или алискирена увеличивает риск возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением одного препарата, влияющего на РААС.

Одновременное применение АРА II, в том числе лозартана, с препаратами, содержащими алискиреном, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточности (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение лозартана 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

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 ЖКТ (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 прогрессировании 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.

Фоточувствителъностъ

Сообщалось о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение.

Немеланомный рак кожи и рак губы

В ходе двух эпидемиологических исследований на базе Национальных онкологических регистров Дании было зафиксировано повышение риска развития немеланомного рака кожи и рака губы (базальноклеточная карцинома кожи и плоскоклеточная карцинома кожи) при увеличении кумулятивной дозы гидрохлоротиазида.

Гидрохлоротиазид обладает фотосенсибилизирующим действием, что может являться причиной развития немеланомного рака кожи и губы.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид, должны быть проинформированы о риске развития немеланомного рака кожи и губы и необходимости регулярного осмотра кожи на предмет появления новых изменений, а также изменений уже существующих. При обнаружении любых подозрительных поражений кожи пациент должен немедленно обратиться к врачу. Особое внимание следует уделять пациентам, у которых имеются известные факторы риска развития рака кожи, включая: фототипы кожи и II (бледная и светлая кожа), наличие рака кожи в семейном анамнезе, наличие в анамнезе повреждений кожи, вызванных солнечным или ультрафиолетовым излучением и лучевой терапией, курение и прием препаратов с фотосенсибилизирующим действием. Пациентам следует рекомендовать применять меры по профилактике развития рака кожи, такие как ограничение времени пребывания на солнце и под воздействием ультрафиолетовых лучей, а также применять соответствующие солнцезащитные средства при пребывании на солнце. Любые подозрительные повреждения кожи должны быть незамедлительно исследованы, включая гистологическое исследование материала, полученного путем биопсии ткани в месте повреждения. Также может возникнуть необходимость пересмотра решения об обоснованности применения гидрохлоротиазида у пациентов, ранее имевших немеланомный рак кожи и рак губы.

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.

Данные эпидемиологических исследований

В ходе двух эпидемиологических исследований на базе Национальных онкологических регистров Дании выявлена зависимость между приемом гидрохлоротиазида и риском развития немеланомного рака кожи и губы (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома). В одном исследовании применение гидрохлоротиазида в высоких дозах (кумулятивная доза ≥ 50 000 мг) было связано с развитием базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. В другом исследовании наблюдалась возможная связь между риском развития рака губы и применением гидрохлоротиазида. Наблюдалась четкая взаимосвязь между кумулятивной дозой и развитием реакции для пациентов, получивших хотя бы одну дозу, для пациентов, получивших высокую дозу (≥ 25 000 мг), и для пациентов, получивших максимальную кумулятивную дозу (≥ 100 000 мг).

Лозартан

Ангионевротический отек

Пациентам с ангионевротическим отеком в анамнезе (включая отек гортани и голосовых складок с развитием обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка) необходим тщательный контроль применения препарата.

Артериальная гипотензия и снижение объема циркулирующей крови (ОЦК)

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 применения лозартана.

Нарушения водно-электролитного баланса

Нарушения водно-электролитного баланса часто возникают у пациентов с нарушениями функции почек (с сахарным диабетом или без), поэтому концентрация 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 калийсодержащими заменителями соли.

Нарушение функции печени

Данные фармакокинетики свидетельствуют о выраженном повышении концентраций лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени, лозартан следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени легкой или

умеренной степени тяжести в анамнезе (<9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Опыт применения лозартана у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствует, поэтому применение лозартана противопоказано у данной группы пациентов.

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, поэтому при применении препарата у таких пациентов следует соблюдать осторожность.

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 применении любых других гипотензивных препаратов, избыточное снижение АД у пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной болезнью может привести к развитию инфаркта миокарда или ишемического инсульта.

Сердечная недостаточность

Как и при применении других лекарственных препаратов, воздействующих на РААС, у пациентов с сердечной недостаточностью с нарушением почек или без нее существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии и острой почечной недостаточности.

Стеноз аортального и митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и при применении других вазодилататоров, следует соблюдать особую осторожность у пациентов с аортальным или митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Различия, связанные с этнической принадлежностью

По аналогии с другими ингибиторами АПФ, 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 низкой концентрации ренина у представителей негроидной расы с АГ.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Имеются доказательства того, что одновременное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена увеличивает риск возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), поэтому двойная блокада РААС при применении комбинации лозартана с ингибиторами АПФ или алискиреном не рекомендована. При необходимости осуществления двойной блокады РААС лечение должно проходить под контролем специалиста с частым и тщательным контролем функции почек, водно-электролитного баланса и показателей АД.

Одновременное применение АРА II, включая лозартан, с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение АРА II, включая лозартан, с ингибиторами АПФ противопоказано пациентам с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Противопоказания»).

Вспомогательное вещество

Препарат содержит краситель Пунцовый [Понсо 4R], который может вызывать аллергические реакции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования по изучению воздействия комбинации гидрохлоротиазид + лозартан на способность к управлению автотранспортом или работе с механизмами не проводились. Однако необходимо учитывать, что на фоне лечения гипотензивными препаратами при вождении или работе с механизмами может возникать головокружение или сонливость, особенно, в начале лечения или при повышении дозировки препарата.

Форма выпуска

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

По 10, 14 или 15 таблеток в блистере из Al/ПВХ. По 1, 3, 6 или 9 блистеров (10 таблеток) или по 2 блистера (14 таблеток), или по 2, 4 или 6 блистеров (15 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °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.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Санофи Россия», 125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Производитель

Зентива к.с., У кабеловны 130, 102 37 Прага 10, Долни Мехолупы, Чешская Республика.

Претензии по качеству препарата направлять по адресу:

АО «Санофи Россия», 125009, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Тел.: +7 (495) 721-14-00; факс: +7 (495) 721-14-11.

Старший менеджер по регистрации Айриян И.К.