ЛП-№(003065)-(РГ-RU) от 28.08.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛОЗАРГИД, 12,5 мг+50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

ЛОЗАРГИД, 12,5 мг+100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

ЛОЗАРГИД, 25 мг+100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гидрохлоротиазид+лозартан.

ЛОЗАРГИД, 12,5 мг+50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит 12,5 мг гидрохлоротиазида и 50 мг лозартана (в виде лозартана калия).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 25,83 мг (см. раздел 4.4).

ЛОЗАРГИД, 12,5 мг+100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит 12,5 мг гидрохлоротиазида и 100 мг лозартана (в виде лозартана калия).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 30,50 мг (см. раздел 4.4).

ЛОЗАРГИД, 25 мг+100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит 25 мг гидрохлоротиазида и 100 мг лозартана (в виде лозартана калия).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 51,66 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

ЛОЗАРГИД, 12,5 мг+50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой белого цвета, без риски. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

ЛОЗАРГИД, 12,5 мг+100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой белого цвета с риской на одной стороне. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

ЛОЗАРГИД, 25 мг+100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой белого цвета с риской на одной стороне. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

ЛОЗАРГИД показан к применению у взрослых (старше 18 лет) для лечения:

- артериальной гипертензии (пациентам, которым показана комбинированная терапия);
- снижения 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат ЛОЗАРГИД можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами.

Режим дозирования

Артериальная гипертензия (АГ)

1 таблетка препарата ЛОЗАРГИД 1 раз в сутки. Препарат ЛОЗАРГИД назначают пациентам без адекватного терапевтического ответа на прием 1 таблетки препарата ЛОЗАРГИД (содержит 12,5 мг гидрохлоротиазида + 50 мг лозартана) 1 раз в сутки в течение 2–4 недель, доза препарата может быть

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

увеличена до 2 таблеток 1 раз в сутки. Максимальная доза – 2 таблетки препарата ЛОЗАРГИД (12,5 мг+50 мг) 1 раз в сутки. Как правило, антигипертензивный эффект достигается в течение 3 недель после начала терапии. В случае необходимости нужно увеличить дозу лозартана до 100 мг/сут в сочетании с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг/сут (таблетка препарата ЛОЗАРГИД раз в сутки), в дальнейшем – увеличить дозу до 2 таблеток препарата ЛОЗАРГИД (12,5 мг+50 мг) или до 1 таблетки препарата ЛОЗАРГИД (25 мг+100 мг) 1 раз в сутки.

Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка

Применение препарата ЛОЗАРГИД требует предварительного подбора дозы гидрохлоротиазида и лозартана в виде свободной комбинации монопрепаратов, после чего может быть назначена соответствующая доза препарата ЛОЗАРГИД. В случае необходимости нужно увеличить дозу лозартана до 100 мг/сут в сочетании с гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг/сут (1 таблетка препарата ЛОЗАРГИД 1 раз в сутки), в дальнейшем – увеличить дозу до 2 таблеток препарата ЛОЗАРГИД (12,5 мг+50 мг) или до 1 таблетки препарата ЛОЗАРГИД (25 мг+100 мг) 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек или пациенты, находящихся на гемодиализе

Не требуется подбор начальной дозы препарата ЛОЗАРГИД для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 30–50 мл/мин). Препарат ЛОЗАРГИД не рекомендуется назначать пациентам, находящимся на гемодиализе. Препарат ЛОЗАРГИД не должен применяться у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) (см. раздел 4.3).

Пациенты со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Перед началом терапии препаратом ЛОЗАРГИД (12,5 мг+50 мг) необходимо восстановить ОЦК и/или содержания натрия в крови.

Препарат ЛОЗАРГИД (12,5 мг+100 мг) и препарат ЛОЗАРГИД (25 мг+100 мг) не должны применяться для начальной терапии у пациентов со сниженным ОЦК.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты пожилого возраста

Для пожилых пациентов предварительный подбор дозы препарата ЛОЗАРГИД (12,5 мг+50 мг) обычно не требуется.

Препараты ЛОЗАРГИД (12,5 мг+100 мг) и препарат ЛОЗАРГИД (50 мг+100 мг) не должны применяться для начальной терапии у пожилых пациентов.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата ЛОЗАРГИД у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат ЛОЗАРГИД принимается внутрь вне зависимости от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к гидрохлоротиазиду, лозартану и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- гиперчувствительность к другим производным сульфонамида;
- анурия;
- нарушение функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- нарушение функции печени тяжелой степени;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела);

- одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией;
- рефрактерная гипокалиемия;
- рефрактерная гипонатриемия;
- рефрактерная гиперкальциемия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- гиперкалиемия;
- состояние после трансплантации почки (опыт применения отсутствует);
- 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;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Гидрохлоротиазид

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

При применении гипотензивных средств у некоторых пациентов может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия. Пациенты должны наблюдаться с целью своевременного выявления клинических признаков нарушения водно-электролитного баланса, например, обезвоживания, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипомагниемии или гипокалиемии, которые могут развиться на фоне сопутствующей диареи или рвоты. У таких пациентов необходим регулярный контроль содержания электролитов сыворотки крови. У пациентов с отеками может наблюдаться дилюционная гипонатриемия в жаркую погоду.

Метаболические и эндокринные эффекты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Терапия тиазидами может нарушать толерантность к глюкозе. В ряде случаев может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств, в том числе инсулина (см. раздел 4.5).

Тиазиды могут снижать выведение кальция почками и вызывать кратковременное и незначительное повышение содержания кальция сыворотки крови. Выраженная гиперкальциемия может свидетельствовать о скрытом гиперпаратиреозе. В связи с влиянием тиазидов на метаболизм кальция, их прием может искажать результаты исследования функции паращитовидных желез, поэтому перед исследованием функции паращитовидных желез тиазидный диуретик должен быть отменен.

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

У некоторых пациентов прием тиазидных диуретиков может приводить к гиперурикемии и/или развитию подагры. Поскольку лозартан уменьшает концентрацию мочевой кислоты, его одновременное применение с гидрохлоротиазидом снижает выраженность гиперурикемии, вызванной диуретиком.

Нарушение функции печени

Тиазиды следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени или с прогрессирующими заболеваниями печени, поскольку это может привести к развитию внутрипеченочного холестаза, а незначительные изменения водно-электролитного баланса могут спровоцировать развитие печеночной комы.

Препарат ЛОЗАРГИД противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Лекарственные препараты на основе сульфонамида или производных сульфонамида, могут вызвать идиосинкратическую реакцию в виде

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

хориоидального выпота с дефектом поля зрения, транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомами этих нарушений являются неожиданное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые в типичных случаях возникают в течение от нескольких часов до нескольких недель после начала применения препарата. Если не проводится терапия, острая закрытоугольная глаукома может привести к потере зрения. Основное лечение состоит в как можно более быстрой отмене гидрохлоротиазида. Необходимо иметь в виду, что, если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное консервативное или хирургическое лечение. К факторам риска развития острой закрытоугольной глаукомы можно отнести сведения об аллергии к сульфонамидам или пенициллину в анамнезе.

Немеланомный рак кожи (НМРК)

В эпидемиологических исследованиях наблюдался повышенный риск немеланомного рака кожи (базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы) в связи с увеличением суммарной (накопленной) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и искусственных ультрафиолетовых лучей.

Пациенты должны регулярно осматривать свои кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений и незамедлительно сообщать о них врачу. У пациентов с НМРК в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида (см. раздел 4.8).

Острая респираторная токсичность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

После приема гидрохлоротиазида были зарегистрированы очень редкие случаи тяжелой острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. В начале заболевания симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и артериальную гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат ЛОЗАРГИД и провести соответствующее лечение. Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, у которых ранее наблюдался острый респираторный дистресс-синдром после приема гидрохлоротиазида или другого тиазидного диуретика.

Другие эффекты

У пациентов, принимающих тиазидные диуретики, реакции гиперчувствительности могут возникать даже при отсутствии в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы. Сообщалось о рецидивах или усугубления тяжести течения системной красной волчанки у пациентов, принимавших тиазидные диуретики.

Особые группы пациентов

Раса

Анализ данных всей популяции пациентов, включенных в исследование LIFE по изучению влияния лозартана на снижение частоты развития первичной конечной точки у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (n = 9193), показал, что способность лозартана по сравнению с атенололом снижать на 13,0 % риск развития сердечно-сосудистых осложнений (p=0,021) не распространяется на пациентов негроидной расы, хотя оба режима терапии эффективно снижали уровень артериального давления (АД) у данных пациентов. Однако в данном исследовании пациенты негроидной расы, получавшие атенолол, имели меньший риск развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, инсульт и инфаркт

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Дети

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

Если у новорожденных, чьи матери принимали препарат ЛОЗАРГИД 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 ля предотвращения развития артериальной гипотензии и/или поддержания функции почек.

Пациенты пожилого возраста

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

Лозартан

Артериальная гипотензия и снижение 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 симптоматически артериальная гипотензия особенно после приема первой дозы препарата ЛОЗАРГИД. Коррекцию таких состояний необходимо проводить до назначения препарата ЛОЗАРГИД.

Нарушения 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

КК, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью и КК 30-50 мл/мин.

Во время лечения препаратом ЛОЗАРГИД не рекомендуется принимать калийсберегающие диуретики, препараты калия или содержащие калий заменители пищевой соли.

Аортальный или митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) должны назначаться с осторожностью пациентам с аортальным или митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная болезнь

Как и все лекарственные средства, 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 препаратов, оказывающих действие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), у пациентов с ХСН и с или без нарушения функции почек существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии или острой почечной недостаточности.

Первичный гиперальдостеронизм

Так как у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не наблюдается положительный ответ на терапию гипотензивными средствами, которые действуют путем ингибирования РААС, применение препарата ЛОЗАРГИД не рекомендуется у данной группы пациентов.

Нарушение функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Данные фармакокинетических исследований указывают на то, что концентрация лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени значительно увеличивается, поэтому пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции печени в анамнезе препарат ЛОЗАРГИД назначать с осторожностью. Отсутствует опыт применения лозартана у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), поэтому препарат ЛОЗАРГИД не должен применяться у данной группы пациентов (см. раздел 4.3).

Нарушение 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 увеличить концентрацию мочевины в крови и сывороточного креатинина у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки. Сообщалось о возникновении подобных эффектов при приеме 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.

Увеличение концентрации калия в сыворотке крови

Одновременное применение других препаратов, которые способны увеличивать содержание калия в сыворотке крови, может привести к развитию гиперкалиемии (см. раздел 4.5).

Лозартан-гидрохлоротиазид

Реакции гиперчувствительности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, глотки/гортани и/или языка) необходим контроль применения препарата (см. раздел 4.8).

Нарушение функции почек и печени

Препарат ЛОЗАРГИД противопоказан для применения у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и тяжелыми нарушениями функции почек (КК не более 30 мл/мин) (см. раздел 4.3).

Эмбриотоксичность

Применение лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре 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 гиперплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход. При диагностировании беременности препарат ЛОЗАРГИД должен быть сразу отменен (см. раздел 4.6).

Вспомогательные вещества

Препарат ЛОЗАРГИД содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Гидрохлоротиазид

При одновременном применении с гидрохлоротиазидом перечисленных далее лекарственных средств описаны следующие эффекты:

Этанол, барбитураты, наркотические анальгетики

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Могут потенцировать риск развития ортостатической гипотензии.

Гипогликемические средства (для приема внутрь и инсулин)

Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств.

Другие гипотензивные средства

Аддитивный эффект.

Колестирамин и колестипол

В присутствии анионных обменных смол всасывание гидрохлоротиазида нарушается. Колестирамин и колестипол в разовой дозе связывают гидрохлоротиазид и уменьшают его всасывание в желудочно-кишечном тракте на 85 % и 43 % соответственно.

Кортикостероиды, адренокортикотропный гормон (кортикотропин) или глицирризиновая кислота (содержится в корне солодки)

Выраженное снижение концентраций электролитов, в частности, риск развития гипокалиемии.

Прессорные амины (например, эпинефрин)

Возможно снижение выраженности ответа на введение прессорных аминов, но не исключающее возможность их одновременного применения.

Миорелаксанты недеполяризующего типа действия (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта миорелаксантов.

Литий

Диуретики снижают почечный клиренс лития и повышают риск развития токсического действия лития. Не рекомендуется их одновременное применение. До назначения препаратов лития обратитесь к инструкции по их применению.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (включая ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2))

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

У некоторых пациентов НПВП, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут снижать диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффект диуретиков.

У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получавших терапию НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, лечение АРА II или ингибиторами АПФ может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности. Данные эффекты обычно обратимы. Поэтому одновременное применение данных лекарственных средств должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушенной функцией почек.

Увеличение интервала QT (например, хинидин, прокаинамид, амиодарон, соталол)

Повышение риска развития пируэтной желудочковой тахикардии.

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

Может потребоваться коррекция доз урикозурических лекарственных препаратов, так как гидрохлоротиазид может повышать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться увеличение дозы пробеницида или сульфинпиразона. Совместное применение тиазидного диуретика может увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности на аллопуринол.

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден)

Увеличение биодоступности тиазидных диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Циклоспорин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Карбамазепин

Риск развития симптоматической гипонатриемии. Необходимо наблюдение за состоянием пациента и клиническими показателями крови пациента.

Препараты кальция

Тиазидные диуретики могут повышать содержание кальция в крови вследствие снижения выведения кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция соответствующим образом.

Йодсодержащие контрастные вещества

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

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия может повышать чувствительность или увеличивать реакцию со стороны сердца на токсическое воздействие сердечных гликозидов (например, увеличение желудочковой возбудимости).

Передозировка «петлевыми» диуретиками (например, фуросемидом), карбеноксолоном, слабительными средствами

Гидрохлоротиазид может увеличивать потерю калия и/или магния.

Цитостатики (например, циклофосфамид, метотрексат)

Тиазиды могут снижать экскрецию почками цитотоксических препаратов и усиливать их миелосупрессивные эффекты.

Влияние препарата на результаты лабораторных исследований

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В связи с влиянием тиазидных диуретиков на метаболизм кальция их прием может искажать результаты исследования функции паращитовидных желез (см. раздел 4.4).

Лозартан

В клинических исследованиях по изучению фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств не было выявлено клинически значимых взаимодействий лозартана гидрохлоридом, дигоксином, варфарином, циметидином и фенобарбиталом.

Рифампицин

Рифампицин, являясь индуктором метаболизма лекарственных средств, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в крови.

Ингибиторы изофермента Р450 3А4 (кетоконазол, эритромицин)

В клинических исследованиях было изучено применение двух ингибиторов изофермента Р450 3А4: кетоконазола и эритромицина. Кетоконазол не влиял на метаболизм лозартана до активного метаболита после внутривенного введения лозартана. Эритромицин не оказывал клинически значимого эффекта при приеме лозартана внутрь.

Ингибиторы изофермента Р450 2С9 (флуконазол)

Флуконазол, ингибитор изофермента Р450 2С9, снижает концентрацию активного метаболита лозартана, однако фармакодинамическая значимость одновременного применения лозартана и ингибиторов изофермента Р450 2С9 не изучена. Показано, что у пациентов, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента Р450 2С9. Эти данные дают возможность предполагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется изоферментом Р450 2С9, а не изоферментом Р450 3А4.

Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, триамтерен, амилорид), калийсодержащие добавки, соли калия и другие препараты, увеличивающие содержание калия в сыворотке крови

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Одновременное применение лозартана, как и других лекарственных средств, блокирующих ангиотензин II или его эффекты, с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, триамтереном, амилоридом), калийсодержащими добавками, солями калия или другими препаратами, которые могут увеличить концентрацию калия в сыворотке крови (например, препараты, содержащие триметоприм), может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Литий

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.

НПВП

НПВП, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств. Вследствие этого антигипертензивный эффект АРА II или ингибиторов АПФ может быть ослаблен при одновременном применении с НПВП, в том числе с селективными ингибиторами ЦОГ-2.

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. Данные эффекты обычно обратимы, поэтому одновременное применение данных лекарственных средств должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушенной функцией почек.

Лекарственные препараты, влияющие на РААС

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регуляторный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно препарат ЛОЗАРГИД и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Препарат ЛОЗАРГИД не должен применяться одновременно с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом. Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела). Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.3).

Грейпфрутовый сок

Грейпфрутовый сок содержит вещества, которые ингибируют ферменты CYP450 и могут снижать концентрацию активного метаболита лозартана, что может снизить терапевтический эффект. Во время приема препарата ЛОЗАРГИД следует избегать употребления грейпфрутового сока.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата ЛОЗАРГИД во время беременности противопоказано. Лекарственные препараты, воздействующие непосредственно на РААС, могут стать причиной серьезных повреждений и гибели развивающегося плода, поэтому при диагностировании беременности препарат ЛОЗАРГИД должен быть сразу отменен.

Хотя нет опыта применения ЛОЗАРГИД у беременных, доклинические исследования на животных показали, что прием лозартана приводит к

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 препарат ЛОЗАРГИД применяется во втором или третьем триместре беременности.

Применение лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности снижает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких плода и деформацией 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 триместре 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 назначении гипотензивной терапии беременным 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 препарата ЛОЗАРГИД, если только он не является жизненно необходимым для матери.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В зависимости от недели беременности необходимо проведение соответствующих тестов плода. Пациентки и врачи должны знать, что олигогидрамнион может не выявляться до появления необратимых повреждений плода. Необходимо тщательное наблюдение за новорожденными, чьи матери принимали препарат ЛОЗАРГИД во время беременности, с целью контроля артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Тиазиды проникают через плацентарный барьер и определяются в крови пуповины.

Рутинное применение диуретиков у здоровых беременных не рекомендуется, поскольку подвергает мать и плод ненужной опасности, а именно развитию эмбриональной желтухи и желтухи новорожденных, тромбоцитопении и других возможных нежелательных реакций, которые наблюдались у взрослых пациентов. Диуретики не предупреждают развитие токсикоза беременных, и нет достоверных доказательств, что они эффективны при лечении токсикоза у беременных.

Лактация

Применение препарата ЛОЗАРГИД в период грудного вскармливания противопоказано. Неизвестно, выделяется ли лозартан с грудным молоком. Тиазиды выделяются 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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмом

Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При управлении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

транспортными средствами или работе с механизмами следует соблюдать осторожность из-за возможности развития головокружения или слабости (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях с гидрохлоротиазидом-лозартаном не наблюдалось нежелательных реакций, специфичных для данного комбинированного препарата.

Нежелательные реакции ограничивались теми, о которых уже сообщалось при применении лозартана и/или гидрохлоротиазида в отдельности. Суммарная частота нежелательных реакций, о которых сообщалось при применении данной комбинации, была сопоставима с таковой у пациентов, принимавших плацебо.

В целом лечение гидрохлоротиазидом-лозартаном 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 %.

Как было показано в контролируемых клинических исследованиях, лозартан в комбинации с гидрохлоротиазидом в целом хорошо переносится у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка. Наиболее частыми нежелательными реакциями были системное и несистемное головокружение, слабость/повышенная утомляемость.

В ходе пострегистрационного применения препарата, проведенных клинических исследований и/или пострегистрационного применения отдельных активных компонентов препарата сообщалось о следующих дополнительных побочных реакциях.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Табличные резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных лекарственных реакций определена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции характерные для гидрохлоротиазида

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, агранулоцитоз	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактические реакции	Редко
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, нарушение баланса электролитов крови, в том числе гипонатриемия и гипокалиемия	Нечасто
Психические нарушения	Бессонница	Нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	Ксантопсия, преходящее нарушение фокусировки зрения	Нечасто
	Хориоидальный выпот	Частота

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

		неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Некротический ангиит (васкулит), кожный васкулит	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Респираторный дистресс-синдром взрослых (включая пневмонит и отек легких)	Нечасто
	Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	Сиалоаденит, тошнота, рвота, диарея, запор	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Токсический эпидермальный некролиз, фотосенсибилизация	Нечасто
	Волчаночноподобный синдром	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечные судороги	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Глюкозурия, нарушение функции почек, интерстициальный нефрит, почечная недостаточность	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Лихорадка	Часто

Таблица 2. Нежелательные реакции характерные для лозартана

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия	Нечасто
	Тромбоцитопения	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	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 пациентов, принимавших лозартан, наблюдались редко (≥ 0,01 % и < 0,1 % случаев); у некоторых из этих пациентов имелись указания на развитие ангионевротического отека в анамнезе при применении других лекарственных средств, в том числе ингибиторов АПФ	Редко
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия	Нечасто
Психические нарушения	Бессонница	Часто
	Беспокойство	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто
	Мигрень, парестезия	Нечасто
	Дисгевзия	Частота неизвестна
Нарушения со стороны	Преходящее нарушение	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

органа зрения	фокусировки зрения	
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения, тахикардия	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов	Дозозависимые ортостатические эффекты	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель, заложенность носа, нарушения со стороны носовых пазух (синусит), инфекции верхних дыхательных путей	Часто
	Фарингит	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Диспепсия, боли в животе, диарея, тошнота	Часто
	Запор, рвота	Нечасто
	Панкреатит, эзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечная колика	Частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит, желтуха (внутрипеченочная холестатическая желтуха)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь, кожный зуд, пурпура (в том числе пурпура Шенлейна-Геноха), крапивница, эритродермия, фотосенсибилизация	Нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в спине, мышечные судороги, миалгия	Часто
	Артралгия	Нечасто
	Мышечные спазмы	Частота неизвестна
Нарушения со стороны	Эректильная	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

репродуктивной системы и молочных желез	дисфункция/импотенция	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль в груди, слабость	Часто
	Отеки, лихорадка	Нечасто
	Недомогание	Частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные	Нарушения функции печени (редко повышение активности аланинаминотрансферазы)	Частота неизвестна

Описание отдельных нежелательных реакций

Лабораторные показатели

В контролируемых клинических исследованиях на фоне приема гидрохлоротиазида и лозартана редко наблюдались клинически значимые изменения стандартных лабораторных показателей. Гиперкалиемия (калий сыворотки крови > 5,5 мэкв/л) наблюдалась у 0,7 % пациентов, однако в данных исследованиях не было необходимости отмены гидрохлоротиазида+лозартана из-за возникновения гиперкалиемии. Повышение активности аланинаминотрансферазы наблюдалось редко и обычно возвращалось к норме после отмены терапии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Российская Федерация

109074, г. Москва, Славянская площадь, дом 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт: http://www.roszdravnadzor.ru/

4.9. Передозировка

Симптомы

Гидрохлоротиазид

Наиболее часто симптомы передозировки являются следствием дефицита электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратации вследствие чрезмерного диуреза. При одновременном приеме сердечных гликозидов гипокалиемия может усугублять течение аритмий.

Лозартан

Сведения о передозировке ограничены. Наиболее частые проявления передозировки – выраженное снижение АД и тахикардия. Также возможна брадикардия, возникающая вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции.

Лечение

Нет данных о специфическом лечении передозировки гидрохлоротиазидом+лозартан. Лечение является симптоматическим и поддерживающим. При появлении нежелательных явлений прием гидрохлоротиазида+лозартан 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.

Гидрохлоротиазид

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Не установлено, в какой степени гидрохлоротиазид может быть удален из организма с помощью гемодиализа.

Лозартан

В случае симптоматической артериальной гипотензии показана поддерживающая терапия.

Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II, комбинации; антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики.

КОД АТХ: C09DA01

Механизм действия

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 часов, достигает максимума в среднем через 4 часа и продолжается от 6 до 12 часов.

Лозартан

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном РААС, а также решающим патофизиологическим звеном при развитии АГ.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 – селективный антагонист AT_1-рецепторов ангиотензина II, высокоэффективный при приеме внутрь. 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 АПФ (кининазу II), отвечающий за разрушение брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой AT_1-рецепторов, такие как усиление брадикинин-опосредованных эффектов или развитие отеков (лозартан 1,7 %, плацебо 1,9 %), не имеют отношения к действию лозартана.

Препарат ЛОЗАРГИД

Компоненты препарата ЛОЗАРГИД оказывают аддитивное антигипертензивное действие, снижая уровень АД в большей степени, чем каждый из компонентов по отдельности. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

крови. Прием лозартана блокирует все физиологические эффекты ангиотензина II и следствие подавления эффектов альдостерона может способствовать снижению потери калия, связанной с приемом диуретика.

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

Фармакодинамические эффекты

Препарат ЛОЗАРГИД является комбинированным препаратом лозартана и гидрохлоротиазида. У пациентов с АГ 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 больных.

Гидрохлоротиазид

Механизм антигипертензивного действия тиазидов неизвестен. Обычно тиазиды не влияют на нормальные значения АД. Гидрохлоротиазид является диуретическим и гипотензивным средством. Он воздействует на механизм реабсорбции электролитов в дистальных извитых почечных канальцах. Гидрохлоротиазид увеличивает экскрецию натрия и хлорида приблизительно в эквивалентных количествах. Натрийурез может сопровождаться некоторой потерей ионов калия и бикарбоната. После приема внутрь диурез начинается в течение 2 ч, достигает максимума в течение примерно 4 ч и длится 6–12 ч.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

%, а через 24 часа 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. При длительном (6-недельном) лечении пациентов с АГ лозартаном в дозе 100 мг/сут наблюдалось 2–3-кратное увеличение концентрации ангиотензина II в плазме крови в момент достижения C_{max} лозартана. У некоторых пациентов наблюдалось еще большее увеличение концентрации ангиотензина II, особенно при небольшой длительности лечения (2 недели). Несмотря на это, в процессе лечения антигипертензивный эффект и снижение концентрации альдостерона в плазме крови проявлялись через 2 и 6 недель терапии, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. После отмены лозартана АРП и концентрация ангиотензина II снижалась в течение 3 суток до значений, наблюдавшихся до начала приема лозартана. Влияние препарата ЛОЗАРГИД на АРП и концентрацию ангиотензина II было сходным с наблюдаемыми эффектами при приеме лозартана в дозе 50 мг.

Поскольку лозартан является специфическим антагонистом AT_1-рецепторов ангиотензина II, он не ингибирует АПФ (кининазу II) – фермент, который инактивирует брадикинин. Исследование, в котором сравнивались эффекты лозартана в дозах 20 мг и 100 мг с эффектами ингибитора АПФ по влиянию на ангиотензин I, ангиотензин II и брадикинин, показало, что 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Концентрация 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, они оба вносят вклад в антигипертензивный эффект.

В исследовании с однократным приемом лозартана в дозе 100 мг, в которое включались здоровые добровольцы (мужчины), прием препарата внутрь в условиях высоко- и малосолевой диеты не влиял на СКФ, эффективный почечный плазмоток и фильтрационную фракцию. Лозартан обладал натрийуритическим эффектом, который был более выражен при малосолевой диете и, по-видимому, не был связан с подавлением ранней реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах. Лозартан также вызывал преходящее увеличение выделения мочевой кислоты почками.

У пациентов с АГ, протеинурией (не менее 2 г/24 ч), без сахарного диабета и принимающих лозартан в течение 8 недель в дозе 50 мг с постепенным увеличением до 100 мг, наблюдалось достоверное снижение протеинурии (на 42 %), фракционной экскреции альбумина и иммуноглобулинов (IgG). У данных пациентов лозартан стабилизировал СКФ и уменьшал фильтрационную фракцию.

У женщин в постменопаузальном периоде с АГ, принимавших лозартан в дозе 50 мг в течение 4 недель, не было выявлено влияния терапии на почечный системный уровень простагландинов.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В целом лозартан вызывал снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (как правило, менее 0,4 мг/дл) сохранявшееся при длительном лечении. В контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с АГ случаев отмены препарата в связи с увеличением концентрации креатинина или содержания калия в сыворотке крови не зарегистрировано.

В 12-недельном параллельном исследовании, в которое включали пациентов с левожелудочковой недостаточностью (II-IV функционального класса по классификации NYHA), большинство из которых принимали диуретики и/или сердечные гликозиды, сравнивались эффекты лозартана в дозах 2,5, 10, 25 и 50 мг/сут с плацебо. В дозах 25 и 50 мг/сут препарат проявлял положительные гемодинамические и нейрогормональные эффекты, которые сохранялись на протяжении всего исследования. Гемодинамические эффекты включали увеличение сердечного индекса и снижение давления заклинивания в легочных капиллярах, а также снижение общего периферического сосудистого сопротивления, среднего системного АД и частоты сердечных сокращений. Частота возникновения артериальной гипотензии у данных пациентов зависела от дозы препарата. Нейрогормональные эффекты включали снижение концентрации альдостерона и норадреналина в крови.

5.2. Фармакокинетические свойства

Гидрохлоротиазид

Абсорбция, распределение

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер, но не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Гидрохлоротиазид не подвергается метаболизму.

Элиминация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Гидрохлоротиазид быстро выводится почками. При поддержании концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови в течение как минимум 24 ч период полувыведения варьировал от 5,6 до 14,8 ч. Не менее 61 % принятой внутрь дозы выводится в неизменном виде в течение 24 ч.

Лозартан

Абсорбция

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается 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 C_{max} лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 час и через 3–4 часа соответственно. При применении лозартана в процессе обычного приема пищи клинически значимого влияния на профиль концентрации лозартана в плазме крови выявлено не было.

Распределение

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

Биотрансформация

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 лозартана) радиоактивность циркулирующей плазмы крови, прежде всего, обусловлена наличием в ней лозартана и его активного метаболита. Низкая эффективность превращения лозартана в его активный метаболит наблюдалось примерно у 1 % пациентов, участвовавших в исследовании. Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные метаболиты, в том числе два основных метаболита, образующихся в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

результате гидроксилирования боковой бутиловой цепи, и один второстепенный – N-2-тетразол-глюкуронид.

Элиминация

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 осуществляется почками и через кишечник с желчью. После приема внутрь ^{14}C лозартана у мужчин около 35 % радиоактивности обнаруживается в моче и 58 % в кале. После внутривенного введения ^{14}C лозартана у мужчин примерно 43 % радиоактивности обнаруживается в моче и 50 % в кале.

Особые группы пациентов

Гидрохлоротиазид-лозартан

Лица пожилого возраста

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови и скорость всасывания гидрохлоротиазида у пожилых пациентов с АГ значимо не отличаются от данных показателей у молодых пациентов с АГ.

Лозартан

Пол

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Печеночная недостаточность

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.

Почечная недостаточность

Концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с 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 с помощью процедуры гемодиализа.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Повидон К-25

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Состав оболочки:

Гипромеллоза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Титана диоксид (Е171)

Макрогол 400

Диметикон 100

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Для лекарственного препарата не требуются специальные условия хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация,

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «ПРАНАФАРМ» (ООО «ПРАНАФАРМ»)

443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д. 106, корпус 81

тел. (846) 334-52-32, 207-12-61

факс (846) 335-15-61, 207-41-62

e-mail: info@pranapharm.ru

www.pranapharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.08.2023 № 16334
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Претензии потребителей направляют по адресу:

Российская Федерация,

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «ПРАНАФАРМ» (ООО «ПРАНАФАРМ»)

443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д. 106, корпус 81

тел. (846) 334-52-32, 207-12-61

факс (846) 335-15-61, 207-41-62

e-mail: info@pranapharm.ru

www.pranapharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ЛОЗАРГИД доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/