ЛП-№(004335)-(РГ-RU) от 03.06.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лозартан-Н Канон, 12,5 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Лозартан-Н Канон, 25 мг + 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гидрохлоротиазид + лозартан
Лозартан-Н Канон, 12,5 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 12,5 мг гидрохлоротиазида и 50 мг лозартана калия
Лозартан-Н Канон, 25 мг + 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 25 мг гидрохлоротиазида и 100 мг лозартана калия

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель солнечный закат желтый, кроскармеллоза натрия (см. раздел 4.4.).
Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе – почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лозартан-Н Канон показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования
Артериальная гипертензия
Рекомендуемая доза – 1 таблетка (12,5 мг + 50 мг) препарата Лозартан-Н Канон один раз в сутки. Препарат Лозартан-Н Канон (25 мг + 100 мг) назначают при отсутствии адекватного терапевтического эффекта на фоне приема 1 таблетки (12,5 мг + 50 мг) препарата Лозартан-Н Канон один раз в сутки в течение 2 - 4 недель.
Максимальная суточная доза - 2 таблетки (12,5 мг + 50 мг) препарата Лозартан-Н Канон один раз в сутки или 1 таблетка (25 мг + 100 мг) препарата Лозартан-Н Канон в сутки.
Снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

1 таблетка (25 мг + 100 мг) препарата Лозартан-Н Канон один раз в сутки. Препарат Лозартан-Н Канон (25 мг + 100 мг) назначают пациентам, у которых не удается достичь целевых значений уровня артериального давления (АД) на фоне применения 1 таблетки (12,5 мг + 50 мг) препарата Лозартан-Н Канон один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Препарат Лозартан-Н Канон (25 мг + 100 мг) не должен применяться для начальной терапии у пациентов пожилого возраста. Для пациентов пожилого возраста начальной дозой является препарата Лозартан-Н Канон (12,5 мг + 50 мг).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 30-50 мл/мин) начальной дозой является препарата Лозартан-Н Канон (12,5 мг + 50 мг).

Препарат Лозартан-Н Канон не рекомендуется назначать пациентам, находящимся на гемодиализе.

Препарат Лозартан-Н Канон не должен применяться у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) (см. раздел 4.3.).

Пациенты с нарушением функции печени

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

Применение у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК)

Препарат Лозартан-Н Канон (25 мг + 100 мг) не должен применяться для начальной терапии у пациентов со сниженным ОЦК. Перед началом лечения препаратом Лозартан-Н Канон (12,5 мг + 50 мг) следует восстановить ОЦК и/или содержание ионов натрия в плазме крови.

Дети

Противопоказан у детей в возрасте до 18 лет.

Безопасность и эффективность Лозартан-Н Канон у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Перед назначением препарата рекомендуется проведение предварительной титрации доз отдельных компонентов (лозартана и гидрохлоротиазида).

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

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

4.3. Противопоказания

– гиперчувствительность к гидрохлоротиазиду, лозартану и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
– гиперчувствительность к производным сульфонамида;
– анурия;
– тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

– тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
– рефрактерная гипокалиемия;
– рефрактерная гиперкальциемия;
– рефрактерная гипонатриемия;
– беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
– возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены);
– одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела);
– одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки; гиперкалиемия; состояния после трансплантации почки (отсутствует опыт применения); аортальный или митральный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность с сопутствующим тяжелым нарушением функции почек; тяжелая сердечная недостаточность (IV функционального класса по классификации NYHA); хроническая сердечная недостаточность с угрожающими жизни аритмиями; ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; первичный гиперальдостеронизм; ангионевротический отек в анамнезе; артериальная гипотензия; нарушения функции печени; нарушения функции почек, нарушения водно-электролитного баланса; пациентам со сниженным объемом циркулирующей крови (например, получающим лечение большими дозами диуретиков) в связи с возможностью возникновения симптоматической артериальной гипотензии; гипокалиемия; гипонатриемия; гиперкальциемия; 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 анамнезе; гиперпаратиреоз; гиперурикемия; подагра, немеланомный рак кожи в анамнезе.

Особые указания

Гидрохлоротиазид

Артериальная гипотензия и нарушения водно-электролитного баланса

При применении гипотензивных средств у некоторых пациентов может развиться 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

электролитов сыворотки крови. У пациентов с отеками может наблюдаться дилюционная гипонатриемия в жаркую погоду.

Метаболические и эндокринные эффекты

Терапия тиазидами может нарушать толерантность к глюкозе. В ряде случаев может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств, в том числе и 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 прогрессирующим заболеванием печени, поскольку это может привести к развитию внутрипеченочного холестаза, а незначительные изменения водно-электролитного баланса могут спровоцировать развитие печеночной комы.

Препарат Лозартан-Н Канон 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 UVA 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

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 Лозартан-Н Канон и провести соответствующее лечение. Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, у которых ранее наблюдался острый респираторный дистресс-синдром после приема гидрохлоротиазида или другого тиазидного диуретика, (см. раздел 4.8.).

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

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения препарата Лозартан-Н Канон у детей и подростков до 18 лет не установлены.

Если у новорожденных, чьи матери принимали препарат Лозартан-Н Канон во время беременности, наблюдается развитие олигурии или артериальной гипотензии, необходимо проведение симптоматической терапии, направленной на поддержание АД и почечной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

перфузии. Может потребоваться переливание крови или проведение диализа для предотвращения развития артериальной гипотензии и/или поддержания функции почек.

Пациенты пожилого возраста

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

Лозартан

Артериальная гипотензия и снижение объема циркулирующей крови (ОЦК)

У пациентов со сниженным ОЦК или содержанием натрия в крови, развившихся по причине интенсивной терапии диуретиками, диеты с ограничением поваренной соли, диареи или рвоты, может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата Лозартан-Н Канон.

Коррекцию таких состояний необходимо проводить до назначения препарата Лозартан-Н Канон.

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

Во время лечения препаратом Лозартан-Н Канон 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, АРА II должны назначаться с осторожностью пациентам с аортальным или митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРАП 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 лекарственных средств, 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 Лозартан-Н Канон не рекомендуется у данной группы пациентов.

Нарушение функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Данные фармакокинетических исследований указывают на то, что концентрация лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени значительно увеличивается, поэтому пациентам с легким или умеренным нарушениями функции печени в анамнезе препарат Лозартан-Н Канон следует назначать с осторожностью.

Отсутствует опыт применения лозартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), поэтому препарат Лозартан-Н Канон 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 увеличивать 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

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

Нарушения функции почек и печени

Препарат Лозартан-Н Канон 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 гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход. При диагностировании беременности препарат Лозартан-Н Канон должен быть сразу отменен (см. раздел 4.6.).

Вспомогательные вещества

Краситель солнечный закат желтый

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Данный препарат содержит краситель солнечный закат желтый, который может вызывать аллергические реакции.

Натрий

Препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в максимальной разовой дозе (1 таблетка (12,5 мг + 50 мг) препарата Лозартан-Н Канон содержит 1,3 мг натрия), то есть, по сути, не содержит натрия.

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

Могут потенцировать риск развития ортостатической гипотензии.

Гипогликемические средства (для приема внутрь и инсулин)

Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических препаратов

Другие гипотензивные препараты

Возможен аддитивный эффект.

Колестирамин и колестипол

В присутствии ионообменных смол всасывание гидрохлоротиазида нарушается. Прием разовой дозы колестирамина или колестипола приводит к связыванию гидрохлоротиазида и снижению его всасывания из желудочно-кишечного тракта на 85 % и 43 % соответственно.

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

Возможно выраженное снижение 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 действия миорелаксантов.

Литий

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

НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2)

У некоторых пациентов НТТВП, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

данных лекарственных средств должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушенной функцией почек

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

Возможно повышение риска развития пируэтной желудочковой тахикардии.

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

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

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден)

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

Метилдопа

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

Циклоспорин

Сопутствующее лечение циклоспорином может повышать риск 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 ионов 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 увеличить 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 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином и фенобарбиталом. Рифампицин, являясь индуктором метаболизма лекарственных средств, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в крови. 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. 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.

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.

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (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 Н11ВП, 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.

Двойная блокада РААС с применением АРА И, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Лозартан-Н Канон и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Препарат Лозартан-Н Канон 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 содержит вещества, которые ингибируют ферменты CYP450 и могут снижать концентрацию активного метаболита лозартана, что может снизить терапевтический эффект. Во время приема препарата Лозартан-Н Канон следует избегать употребления грейпфрутового сока.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Несмотря на отсутствие данных о применении комбинации гидрохлоротиазид + лозартан у беременных, доклинические исследования на животных продемонстрировали, что прием приводит к развитию серьезных эмбриональных и неонатальных повреждений и гибели плода или потомства. Считается, что механизм данных явлений обусловлен воздействием на РААС.

Почечная перфузия у плода, зависящая от развития РААС, появляется во втором триместре, поэтому риск для плода возрастает, если препарат Лозартан-Н Канон 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 деформациями скелета. Возможные нежелательные явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход.

Указанные выше нежелательные исходы обычно обусловлены применением лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 Лозартан-Н Канон, если только он не является жизненно необходимым для матери. 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 Лозартан-Н Канон 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 беременных.

Лактация

Применение препарата Лозартан-Н Канон 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 механизмами

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

При управлении транспортными средствами и механизмами следует соблюдать осторожность из-за возможности развития некоторых побочных эффектов препарата, таких как головокружение, слабость, сонливость и нарушение четкости зрения, которые могут отрицательно повлиять на способность к управлению транспортными средствами и выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В начале терапии препаратом (длительность этого периода определяется индивидуально) рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и выполнения работ, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (вследствие возможного развития головокружения и сонливости), в дальнейшем следует соблюдать осторожность.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях с лозартаном - гидрохлоротиазидом не наблюдалось нежелательных реакций, характерных 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 при применении плацебо. Частота отмены терапии была также сопоставима с таковой у пациентов, принимавших плацебо.

В целом лечение лозартаном - гидрохлоротиазидом переносилось хорошо. В большинстве случаев нежелательные реакции были легкими, носили преходящий характер и не требовали отмены терапии.

В контролируемых клинических исследованиях при лечении артериальной гипертензией (АГ) головокружение было единственной связанной с приемом препарата нежелательной реакцией, частота которой превышала таковую при применении 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно).

Нежелательные реакции, связанные с применением гидрохлоротиазида, лозартана и их фиксированной комбинации гидрохлоротиазид + лозартан, сгруппированы по классам поражённого органа или систем органов (СОК):

Гидрохлоротиазид:

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Частота возникновения НЯ в соответствии с классификацией ВОЗ**
Доброкачественные, злокачественные и неуточнённые 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны иммунной системы:	анафилактические реакции	редко
Нарушения метаболизма и питания:	анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, нарушения 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 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, пневмонит, отек легких	нечасто
	острый респираторный дистресс- синдром	очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	сиаладенит, 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

Лозартан:

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Частота возникновения НЯ в соответствии с классификацией ВОЗ**
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	редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	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	
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 органа зрения:	преходящее нарушение фокусировки зрения	нечасто
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 ко лика	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 Шенлейн-Геноха), крапивница, эритродермия, фотосенсибилизация	нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:	боль в спине, мышечные судороги, миалгия	часто
	артралгия	нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	мышечные спазмы	частота неизвестна
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:	эректильная дисфункция/ импотенция	нечасто
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

Лабораторные показатели

В контролируемых клинических исследованиях на фоне приема препарата Лозартан-Н Канон 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 препарата Лозартан-Н Канон из-за возникновения гиперкалиемии. Повышение активности аланинаминотрансферазы наблюдалось редко и обычно возвращалась к норме после отмены терапии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1
Телефон: 8 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Гидрохлоротиазид

Симптомы

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- со стороны сердечно-сосудистой системы – тахикардия, снижение АД, 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, повышенная концентрация остаточного азота мочевины в плазме крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

Лечение

При передозировке проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Если гидрохлоротиазид был принят недавно, для его выведения показаны индукция рвоты или промывание желудка. Абсорбцию гидрохлоротиазида можно уменьшить приемом внутрь активированного угля. В случае снижения АД или шока следует восполнить ОЦК (введение плазмозамещающих жидкостей) и дефицит электролитов (калий, натрий). При дыхательной недостаточности 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

Сведения о передозировке ограничены.

Симптомы

Наиболее вероятное проявление передозировки – выраженное снижение АД и тахикардия, брадикардия может возникнуть вследствие парасимпатической (вагусная) стимуляции.

Лечение

Симптоматическая терапия. В случае развития симптоматической артериальной гипотензии показана поддерживающая терапия.

Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

Гидрохлоротиазид + лозартан

Симптомы

Нет данных о специфическом лечении передозировки комбинацией гидрохлоротиазид + лозартан.

Лечение

Лечение является симптоматическим и поддерживающим.

Прием препарата Лозартан-Н Канон 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 снижения АД стандартными методами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с диуретиками.
Код АТХ: C09DA01

Механизм действия, фармакодинамические эффекты
Лозартан-Н Канон – комбинированный препарат, оказывает антигипертензивное действие.
Гидрохлоротиазид
Тиазидный диуретик, диуретический эффект которого связан с нарушением реабсорбции ионов натрия, хлора, калия, магния, воды в дистальном отделе нефрона; задерживает выведение ионов кальция, мочевой кислоты. Обладает антигипертензивными свойствами; антигипертензивное действие развивается за счет расширения артериол. Практически не оказывает влияния на нормальное АД. Диуретический эффект развивается в течение 2 часов, достигает максимума в среднем через 4 часа и продолжается в среднем от 6 до 12 часов. Антигипертензивное действие наступает через 3 - 4 дня, но для достижения оптимального терапевтического эффекта может потребоваться 3 - 4 недели.
Лозартан
Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также решающим патофизиологическим звеном развития артериальной гипертензии. Лозартан высокоэффективный при приеме внутрь селективный антагонист рецепторов ангиотензина II (тип AT_1). Ангиотензин II избирательно 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. Лозартан и его фармакологически активный метаболит (Е-3174) как in vitro, так и in vivo блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II, независимо от источника или пути синтеза. В отличие от некоторых пептидных антагонистов ангиотензина II лозартан не обладает эффектами агониста.
Лозартан избирательно связывается с AT_1-рецепторами и не связывается, и не блокирует рецепторы других гормонов и ионных каналов, играющих важную роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы (ССС). Кроме того, лозартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), отвечающий за разрушение брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой AT_1-рецепторов, включая брадикинин-опосредованные эффекты и развитие периферических отеков (лозартан – 1,7 %, плацебо – 1,9 %), не имеют отношения к действию лозартана.
Снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), концентрацию в крови норэпинефрина и альдостерона, артериальное давление (АД), давление в «малом» кругу кровообращения; уменьшает постнагрузку, оказывает диуретический эффект. Препятствует развитию гипертрофии миокарда, повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). При приеме

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Гидрохлоротиазид + лозартан

И лозартан, и его активный метаболит имеют более высокий аффинитет к рецепторам типа AT_1, чем к рецепторам типа AT_2. Активный метаболит является в 10 - 40 раз более активным, чем лозартан. Считается, что данный эффект обусловлен взаимодополняющим действием обоих действующих веществ. Вследствие диуретического эффекта гидрохлоротиазид повышает активность ренина плазмы крови (АРП), стимулирует секрецию альдостерона, увеличивает концентрацию ангиотензина II и снижает содержание калия в сыворотке крови. Прием лозартана блокирует все физиологические эффекты ангиотензина II и вследствие подавления эффектов альдостерона может способствовать снижению потери калия, связанной с приемом диуретика.

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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Гидрохлоротиазид

Биотрансформация

Гидрохлортиазид не подвергается метаболизму, но быстро выводится почками.

Элиминация

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 неизмененном виде в течение 24 ч. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер, но не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Лозартан

Абсорбция

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и при этом подвергается метаболизму при «первичном прохождении» через печень путем карбоксилирования при участии изофермента CYP2C9 с образованием фармакологически активного карбоксилированного метаболита (Е-3174) и неактивных метаболитов. Системная биодоступность лозартана составляет приблизительно 33 %. C_{max} лозартана и его активного метаболита достигается в сыворотке крови приблизительно через 1 час и через 3 - 4 часа соответственно после приема внутрь, соответственно. При приеме лозартана в процессе обычного приема пищи клинически значимого влияния на профиль концентрации лозартана в плазме крови выявлено не было.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Распределение

Лозартан и его активный метаболит связываются с белками плазмы крови (в основном с альбуминами) не менее 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, введенного внутривенно или внутрь, превращается в его активный метаболит (Е-3174). После приема внутрь или внутривенного введения, меченного радиоактивным углеродом ^{14}C лозартана радиоактивность циркулирующей плазмы крови обусловлена наличием лозартана и его активного метаболита. Низкая эффективность превращения лозартана в его активный метаболит наблюдалась примерно у 1% пациентов, участвовавших в исследовании. Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные метаболиты, в том числе два основных, образующихся в результате гидроксилирования боковой бутиловой цепи, и один второстепенный – N-2-тетразол-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 в неизмененном виде почками и около 6 % дозы выводится почками в виде активного метаболита. Лозартан и его активный метаболит демонстрируют линейную фармакокинетику при приеме внутрь в дозах до 200 мг. После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным периодом полувыведения ($T_{½}$) приблизительно 2 и 6 - 9 часов, соответственно. При режиме дозирования препарата по 100 мг один раз в сутки не происходит значимой кумуляции в плазме крови ни лозартана, ни его активного метаболита. Выведение лозартана и его метаболитов происходит через кишечник с желчью и почками. После приема внутрь меченного радиоактивным углеродом ^{14}C лозартана около 35 % радиоактивности обнаруживается в моче и 58 % в кале. После внутривенного введения меченного радиоактивным углеродом ^{14}C лозартана примерно 43 % радиоактивности выявляется в моче и 50 % в кале.

Почечная недостаточность

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

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лица пожилого возраста

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

Пол

Значения плазменных концентраций лозартана 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 клинической значимости.

Гидрохлоротиазид + лозартан

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

Лица пожилого возраста

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови и скорость всасывания гидрохлоротиазида у пациентов пожилого возраста с АГ значимо не различаются от данных показателей у пациентов молодого возраста с АГ.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Крахмал кукурузный
Кроскармеллоза натрия
Маннитол
Магния стеарат
Повидон К-30
Целлюлоза микрокристаллическая

Пленочная оболочка таблетки

Опадрай желтый, в том числе:

- Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)
- Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)
- Титана диоксид
- Тальк
- Железа оксид желтый
- Солнечный закат желтый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Производство и упаковка на ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

Лозартан-Н Канон, 12,5 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

По 7, 10, 28 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

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

Лозартан-Н Канон, 25 мг + 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

По 7, 10, 14 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

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

Производство и упаковка на ООО «Завод имени академика В.П. Филатова», Россия

Лозартан-Н Канон, 12,5 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

По 7, 10, 28 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Лозартан-Н Канон, 25 мг + 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

По 7, 10, 14 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн», Российская Федерация,

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Факс: +7 (495) 797-96-63

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

6. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.01.2024 № 384
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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