ЛП-№(005474)-(РГ-RU) от 16.05.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева, 12,5 мг+50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева, 25 мг + 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: гидрохлоротиазид+лозартан

Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева, 12,5 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 12,5 мг гидрохлоротиазида и 50 мг лозартана калия.

Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева, 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: лактоза (см. раздел 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева, 12,5 мг + 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской на обеих сторонах и гравировкой «5» и «0» на одной из сторон.

Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева, 25 мг + 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской на обеих сторонах и гравировкой «1» и «00» на одной из сторон.

Линия разлома (риска) предназначена для разламывания таблетки на равные части.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

проявляющееся совокупным снижением частоты сердечно-сосудистой смертности, частоты инсульта и инфаркта миокарда.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

Обычно начальная и поддерживающая доза - 1 таблетка препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева (12,5 мг гидрохлоротиазида + 50 мг лозартана) 1 раз в сутки.

У пациентов без адекватного терапевтического ответа на прием 1 таблетки препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева (12,5 мг гидрохлоротиазида + 50 мг лозартана) 1 раз в сутки в течение 2-4 недель, доза препарата может быть увеличена до 2 таблеток препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева (12,5 мг гидрохлоротиазида + 50 мг лозартана) 1 раз в сутки или 1 таблетки Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева, содержащей 25 мг гидрохлоротиазида и 100 мг лозартана.

Максимальная доза – 2 таблетки препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева (12,5 мг + 50 мг) или 1 таблетка препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева (25 мг + 100 мг) 1 раз в сутки. Как правило, антигипертензивный эффект достигается в течение 3 недель после начала терапии.

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется подбор начальной дозы препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева для пациентов пожилого возраста.

Пациенты с нарушением функции почек и пациенты, находящиеся на гемодиализе

Не требуется подбор начальной дозы препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (Клиренс креатинина (КК) 30-50 мл/мин). Препарат Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева не рекомендуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

назначать пациентам, находящимся на гемодиализе. Препарат Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева 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/Гидрохлоротиазид-Тева противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел 4.3).

Пациенты со сниженным объемом циркулирующей крови

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

Дети

Применение препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева у пациентов младше 18 лет противопоказано из-за отсутствия достаточного количества данных по безопасности и эффективности применения препарата в данной возрастной группе (см. раздел 4.3).

Способ применения

Препарат Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева принимается внутрь вне зависимости от приема пищи.

Препарат можно принимать в комбинации с другими гипотензивными средствами.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к лозартану, гидрохлоротиазиду, другим производным сульфонамида или к любому вспомогательному веществу, перечисленному в разделе 6.1.
- Анурия.
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) (см. раздел 4.5).
- Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

С осторожностью:

- двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;
- состояния после трансплантации почки (отсутствует опыт применения);
- аортальный или митральный стенозы;
- 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;
- острый приступ миопии и закрытоугольной глаукомы;
- артериальная гипотензия;
- нарушения функции печени;
- нарушения функции почек;
- нарушения водно-электролитного баланса;
- пациентам со сниженным объемом циркулирующей крови (например, получающие лечение большими дозами диуретиков) в связи с возможностью возникновения симптоматической артериальной гипотензии;
- гиперкалиемия;
- 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;
- гиперпаратиреоз;
- гиперурикемия;
- подагра;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- немеланомный рак кожи в анамнезе.

Гидрохлоротиазид

Аортальная 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 развиваться 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 нарушения

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/Гидрохлоротиазид-Тева 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

нарушений являются неожиданное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются в течение от нескольких часов до недель после начала применения препарата. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. Основное лечение предполагает быструю отмену гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное консервативное или хирургическое лечение. К факторам риска развития острой закрытоугольной глаукомы можно отнести аллергическую реакцию на сульфонамиды или пенициллин 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 рекомендуется 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. Подозрительные участки кожи должны быть обследованы специалистом. 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 тяжёлой 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/Гидрохлоротиазид-Тева 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

астмы. Сообщалось о рецидивах или усугублении тяжести течения системной красной волчанки, у пациентов принимавших тиазидные диуретики.

Особые группы пациентов

Раса

Анализ данных популяции пациентов, включенных в клиническое исследование по изучению влияния лозартана на снижение частоты развития первичной конечной точки у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и гипертрофией левого желудочка (n=9193), показал, что способность лозартана по сравнению с атенололом снижать на 13,0% риск развития сердечно-сосудистых осложнений 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.

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева у детей и подростков до 18 лет не установлены. Если у новорожденных, чьи матери принимали Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева во время беременности, наблюдается развитие олигурии или артериальной гипотензии, необходимо проведение симптоматической терапии, направленной на поддержание АД и почечной перфузии. Может потребоваться переливание крови или проведение диализа для предотвращения развития артериальной гипотензии и/или поддержания функции почек.

Пациенты пожилого возраста

Клинические исследования не выявили особенностей в отношении безопасности и эффективности препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева 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 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/Гидрохлоротиазид-Тева. Коррекцию таких состояний необходимо проводить до назначения препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева.

Нарушение водно-электролитного баланса

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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/Гидрохлоротиазид-Тева не рекомендуется принимать калийсберегающие диуретики, препараты калия или содержащие калий заменители пищевой соли.

Аортальный или митральный стенозы, 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 стенозами, или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания

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 лекарственных средств, оказывающих действие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), у пациентов с ХСН и с нарушением 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 положительного ответа на терапию гипотензивными средствами, которые действуют путем ингибирования РААС, применение препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева не рекомендуется у данной группы пациентов.

Нарушение функции печени

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/Гидрохлоротиазид-Тева следует назначать с осторожностью. Отсутствует опыт применения лозартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

баллов по шкале Чайлд-Пью), поэтому препарат Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева 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 увеличить содержание калия в сыворотке крови, может привести к развитию гиперкалиемии (см раздел 4.5).

Комбинация Гидрохлоротиазид+Лозартан

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/Гидрохлоротиазид-Тева 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/Гидрохлоротиазид-Тева должен быть сразу отменен (см. раздел 4.6).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Вспомогательные вещества

Препарат Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева 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 – могут потенцировать риск развития ортостатической гипотензии.

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин – может потребоваться коррекция дозы.

Другие гипотензивные средства – аддитивный эффект.

Колестирамин и колестипол – в присутствии анионообменных смол всасывание гидрохлоротиазида нарушается. Разовые дозы колестирамина и колестипола 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, 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 действия (например, тубокурарин) – возможно усиление эффекта миорелаксантов.

Литий – диуретики снижают почечный клиренс лития и повышают риск развития его токсического действия. Не рекомендуется их совместное применение. При необходимости одновременного применения с гидрохлоротиазидом следует тщательно подбирать дозу препаратов лития. До назначения препаратов лития обратитесь к инструкции по их применению.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – у некоторых пациентов НПВП, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут снижать диуретическое, натрийуретическое и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

антигипертензивное действия диуретиков. У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например, у пожилых пациентов или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получавших лечение НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, лечение АРА II или ингибиторами АПФ может вызывать 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 средства, способные увеличивать интервал QT (например, хинидин, прокаинамид, амиодарон, соталол) – повышение риска развития пируэтной желудочковой тахикардии.

Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол) – может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид может повышать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться увеличение дозы пробенецида и сульфинпиразона. Совместное применение тиазидного диуретика может увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности на аллопуринол.

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

Метилдопа – описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Карбамазепин – риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлоротиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в плазме крови.

Циклоспорин – при одновременном применении тиазидных диуретиков и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и обострения подагры.

Препараты кальция – тиазидные диуретики могут повышать уровень 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.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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), карбеноксалолом, слабительными средствами – гидрохлоротиазид может увеличивать потерю калия и/или магния.

Цитостатики (например, циклофосфамид и метотрексат) – тиазидные диуретики могут уменьшать почечную экскрецию цитотоксических препаратов и усиливать их миелосупрессивные эффекты.

Влияние препарата на результаты лабораторных исследований – 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 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, в организме которых лозартан не превращается в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента Р450 2С9. Эти данные дают возможность предполагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется изоферментам Р450 2С9, а не изоферментом Р450 3А4.

Препараты, увеличивающие содержание калия в крови

Одновременное применение лозартана, как и других лекарственных средств, блокирующих рецепторы ангиотензина II или его эффекты, с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), калийсодержащими пищевыми добавками, калийсодержащими заменителями пищевой соли, препаратами калия или другими препаратами, которые могут увеличить концентрацию калия в крови (например,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

препараты, содержащие триметоприм), может привести к повышению содержания калия в сыворотке крови. Одновременное применение данных препаратов не рекомендуется.

Препараты лития

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 контролировать концентрацию лития в плазме крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и ацетилсалициловая кислота в высоких дозах (≥3г/сутки), 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 у 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. Одновременное применение данных препаратов должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушенной функцией почек. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости. Рекомендуется тщательно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

Двойная блокада РААС

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитора 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 регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Препарат Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева 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 умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.8).

Грейпфрутовый сок

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

Фармакодинамическое взаимодействие

Другие гипотензивные лекарственные средства

Гипотензивные средства могут увеличивать антигипертензивное действие лозартана. Усиление антигипертензивного действия лозартана и увеличение риска развития артериальной гипертензии также возможно при одновременном применении других препаратов, которые снижают артериальное давление в качестве основного или побочного действия (таких, как трициклические антидепрессанты, нейролептики, баклофен, амифостин).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева во время беременности противопоказано.

Лекарственные препараты, воздействующие непосредственно на РААС, могут стать причиной серьезных повреждений и гибели развивающегося плода, поэтому при диагностировании беременности препарат Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева должен быть сразу отменен.

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

Почечная перфузия у плода, зависящая от развития РААС, появляется во втором триместре, поэтому риск для плода возрастает, если препарат Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева, 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/Гидрохлоротиазид-Тева 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 противопоказано, 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/Гидрохлоротиазид-Тева 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 реакций у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата с учетом необходимости его приема для матери.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

При применении препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева следует соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и работе с техникой, требующих повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, в связи с тем, что возможно развитие нежелательных побочных эффектов со стороны нервной системы (головокружение, сонливость).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях с комбинацией гидрохлоротиазид+лозартан не наблюдалось нежелательных явлений, специфичных для данного комбинированного препарата.

Нежелательные явления ограничивались теми, о которых сообщалось ранее при применении лозартана и/или гидрохлоротиазида в монотерапии. 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 комбинацией гидрохлоротиазид+лозартан переносилось хорошо. В большинстве случаев нежелательные реакции были легкими, носили преходящий характер и не требовали отмены лечения.

В контролируемых клинических исследованиях при лечении АГ головокружение было единственной связанной с приемом препарата нежелательной реакцией, которая превышала таковую при приеме препарата больше чем на 1 %. Лозартан в комбинации с гидрохлоротиазидом в целом переносится хорошо у пациентов с АГ и с гипертрофией левого желудочка. Наиболее частыми нежелательными реакциями были системное и несистемное головокружение, слабость/повышенная утомляемость.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных явлений классифицирована следующим образом: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 но < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 но < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 но < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Ниже перечислены нежелательные реакции, о которых сообщалось в процессе применения комбинации гидрохлоротиазида и лозартана в ходе пострегистрационного применения препарата, проведенных клинических исследований и/или пострегистрационного применения отдельных действующих веществ препарата.

Гидрохлоротиазид

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Системно-органный класс	***Нежелательная реакция***	***Частота***
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;	лейкопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, апластическая анемия	нечасто
нарушения со стороны иммунной системы;	анафилактические реакции	редко
нарушения метаболизма и питания;	анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, нарушение баланса электролитов крови, в том числе гипонатриемия, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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***
нарушения со стороны крови и лимфатической системы;	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
	парестезии, мигрень	нечасто
	дисгевзия	частота неизвестна
нарушения со стороны органа зрения;	преходящее нарушение фокусировки зрения	нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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, синусит, инфекция верхних дыхательных путей	часто
	фарингит	нечасто
желудочно-кишечные нарушения;	диспепсия, боль 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 Шенлейн-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 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;	нарушение функции печени (редко повышение активности аланинаминотрансферазы)	частота неизвестна

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл.почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в сети «Интернет»: https://roszdravnadzor.gov.ru/

4.9. Передозировка

Гидрохлоротиазид.

Симптомы

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

- Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, снижение артериального давления, шок;
- Со стороны нервной системы: слабость, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезия, нарушения сознания, усталость;
- Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, жажда;
- Со стороны почек и мочевыводящих путей: полиурия, олигурия или анурия (из-за гемоконцентрации);
- Лабораторные показатели: гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышенное содержание азота мочевины в крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

Лечение

При передозировке проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Если препарат был принят недавно, для выведения гидрохлоротиазида показаны индукция рвоты или промывание желудка. Абсорбцию гидрохлоротиазида можно уменьшить приемом внутрь активированного угля. В случае снижения АД или шока следует восполнить объем

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

циркулирующей крови и дефицит электролитов (натрий, калий) введением плазмозамещающих жидкостей. При дыхательных нарушениях показана ингаляция кислорода или искусственная вентиляция легких. Следует контролировать водно-электролитный баланс (особенно содержание калия в сыворотке крови) и функцию почек до их нормализации.

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

Лозартан

Данные о передозировке лозартана у людей ограничены.

Симптомы

Наиболее вероятными симптомами передозировки являются выраженное снижение АД и тахикардия; брадикардия может быть следствием парасимпатической (вагусной) стимуляции.

Лечение

В случае выраженного снижения АД 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 натрия и хлорида. Натрийурез может сопровождаться небольшой потерей ионов калия и бикарбонатов. При приеме внутрь диуретический эффект развивается через 2 часа, 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. Ангиотензин II связывается с AT_1-рецепторами, расположенными во многих тканях (в гладкомышечных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

тканях сосудов, в надпочечниках, почках и сердце), и выполняет несколько важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Кроме того, 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, эффективный 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 источника или пути синтеза. В отличии от некоторых пептидных антагонистов ангиотензина II лозартан не обладает свойствами агониста.

Лозартан избирательно связывается с AT_1-рецепторами, 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 (кининаза II), отвечающий за разрушение брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой AT_1-рецепторов, такие как усиление брадикинин-опосредованных эффектов или развитие отеков (лозартан 1,7 %, плацебо 1,9 %), не имеют отношения к действию лозартана.

Комбинация гидрохлоротиазид+лозартан

Компоненты препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева оказывают аддитивное антигипертензивное действие, снижая артериальное давление (АД) в большей степени, чем каждый из компонентов в 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 крови. Прием лозартана блокирует все физиологические эффекты ангиотензина II и вследствие подавления эффектов альдостерона может способствовать снижению потери калия, вызываемой приемом диуретика.

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

Фармакодинамические эффекты

Препарат является комбинацией гидрохлоротиазида и лозартана. У пациента с АГ и гипертрофией левого желудочка лозартан, в том числе в комбинации с гидрохлоротиазидом, уменьшает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

что было доказано с помощью оценки комбинированной частоты развития инсульта и инфаркта миокарда, а также показателя сердечно-сосудистой смертности у данной категории пациентов.

Гидрохлоротиазид

Механизм антигипертензивного действия тиазидных диуретиков (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 ионов натрия и хлора 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 примерно 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 %, 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 снижались в течение 3 суток до значений, наблюдавшихся до начала приема лозартана. Влияние препарата Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева 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 (киназу II) – фермент, который инактивирует брадикинин. Исследование, в котором сравнивались эффекты лозартана в дозах 20 мг и 100 мг с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

эффектами ингибитора АПФ по влиянию на ангиотензин I, ангиотензин II и брадикинин, показало, что лозартан блокирует эффекты ангиотензина I, ангиотензина II, не оказывая влияния на эффекты брадикинина. Это обусловлено специфичным механизмом действия лозартана. Ингибитор АПФ блокировал ответные реакции на ангиотензин I и повышал выраженность эффектов, обусловленных действием брадикинина, не влияя на выраженность ответа на ангиотензин II, что демонстрирует фармакодинамическое различие между лозартаном и ингибиторами АПФ.

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови, а также антигипертензивный эффект лозартана повышаются, при увеличении дозы препарата. Так как лозартан и его активный метаболит являются антагонистами рецепторов АРА 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 скорость клубочковой фильтрации (СКФ), эффективный почечный плазмоток и фильтрационную фракцию. Лозартан обладал натрийуретическим 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 2г/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, принимающих лозартан в дозе 50 мг в течение 4 недель, не было выявлено влияния терапии на почечный и 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.

В целом лозартан вызывал снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (как правило, 0,4 мг/дл), сохраняющееся при длительном лечении. В контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с АГ случаев отмены препарата в связи

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 мг/сут, 10 мг/сут и 50 мг/сут с плацебо. В дозах 25 мг/сут и 50 мг/сут препарат проявил 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 плазме крови.

5.2. Фармакокинетические свойства

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид не подвергается метаболизму, но 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 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 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 приеме лозартана в процессе обычного приема пищи клинически значимого влияния на профиль концентрации лозартана в плазме крови выявлено не было.

Распределение

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Метаболизм

Примерно 14% дозы лозартана при внутривенном введении при приеме внутрь превращается в его активный метаболит. После приема внутрь и 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 наблюдалась примерно у 1% пациентов, участвовавших в исследовании.

Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные, в том числе два основных метаболита, образующихся в результате гидроксилирования боковой бутильной 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% 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 часа и 6-9 часов, соответственно. В режиме дозирования 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% радиоактивной метки обнаруживается в моче и 58% в кале. После внутривенного введения ^{14}C лозартана у мужчин примерно 43% радиоактивной метки обнаруживается в моче и 50% в кале.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Гидрохлоротиазид+лозартан

Пациенты пожилого возраста

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

Лозартан

Пол

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева, 12,5 мг+50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

лактозы моногидрат,
целлюлоза микрокристаллическая,
крахмал прежелатинизированный,
магния стеарат;

Оболочка Опадрай II 85F32410 желтый

поливиниловый спирт (частично гидролизованный),
титана диоксид (Е 171),
макрогол-3350,
тальк,
краситель железа оксид желтый (Е 172).

Лозартан/Гидрохлоротиазид-Тева, 25 мг + 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

лактозы моногидрат,

целлюлоза микрокристаллическая,

крахмал прежелатинизированный,

магния стеарат;

Оболочка Опадрай II 85F32410 желтый

поливиниловый спирт (частично гидролизованный),

титана диоксид (Е 171),

макрогол-3350,

тальк,

краситель железа оксид желтый (Е 172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. 3, 6, 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

По 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. 2, 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

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

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020, Израиль

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.05.2025 № 13770
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Тел. +7 (495) 644 22 34,
Факс +7 (495) 644 22 35
info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПРЕВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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