

## **Состав**

*действующие вещества:* лозартан калия, гидрохлоротиазид;

1 таблетка содержит лозартана калия 100 мг, гидрохлоротиазида 25 мг;

*вспомогательные вещества:*

ядро: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, магния стеарат

оболочка: спирт поливиниловый частично гидролизованный, титана диоксид (E 171), полиэтиленгликоль 3350, тальк, железа оксид желтый (E 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

таблетки 100/25 мг: желтые, двояковыпуклые, овальные таблетки, с тиснением «1» и «00» с одной стороны и линией разделения с обеих сторон.

Линия разделения предназначена исключительно для упрощения разламывания с целью облегчения проглатывания и не используется для разделения на равные части.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с тиазидными диуретиками. Код АТХ C09D A01.

## **Фармакодинамика**

*Лозартан калия / гидрохлоротиазид*

Известно, что компоненты препарата лозартан калия / гидрохлоротиазид оказывают аддитивный эффект по снижению артериального давления, обеспечивая вместе высшую гипотензивное действие, чем каждый компонент в отдельности. Считается, что такой эффект является следствием взаимодополняющей действия обоих компонентов препарата. Кроме этого, благодаря диуретическому действия, гидрохлоротиазид повышает активность ренина, увеличивает секрецию альдостерона, снижает содержание калия и повышает уровень ангиотензина II в сыворотке крови. Лозартан блокирует все

физиологически значимые эффекты ангиотензина II и угнетением альдостерона способствует уменьшению потерь ионов калия, вызванных диуретиком.

Установлено, что лозартан оказывает слабое временную урикозурическими действие. Известно, что гидрохлоротиазид вызывает умеренное повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови комбинация лозартана и гидрохлоротиазида способствует уменьшению гиперурикемии, связанной с приемом диуретика.

Антигипертензивный эффект лозартана калия / гидрохлоротиазида продолжается в течение 24 часов и сохраняется при непрерывном лечении. Препарат клинически значимо не влияет на частоту сердечных сокращений. Известно, что после 12 недель применения комбинации лозартана калия и гидрохлоротиазида (50 мг / 12,5 мг) минимальный показатель диастолического артериального давления в положении пациента сидя уменьшался в среднем на 13,2 мм рт.ст.

Лозартан калия / гидрохлоротиазид является эффективным средством для снижения артериального давления у мужчин и женщин, лиц негроидной расы и представителей других рас, молодых пациентов и лиц пожилого возраста (> 65 лет) при любой степени тяжести гипертонической болезни.

### *Лозартан*

Лозартан - синтетический антагонист рецепторов ангиотензина II (тип AT1) для перорального применения. Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном ренин-ангиотензиновой системы и важным фактором в патофизиологии артериальной гипертензии. Ангиотензин II связывается с рецепторами AT1, что находятся во многих тканях (например, в гладких мышцах сосудов, надпочечниках, почках и сердце) и определяет ряд важных биологических эффектов, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию клеток гладкой мускулатуры. Лозартан селективно блокирует рецепторы AT1. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* лозартан и его фармакологически активный метаболит - карбоксильная кислота (Е-3174) - блокируют все физиологически значимые эффекты ангиотензина II независимо от источника или пути его синтеза.

Лозартан не оказывает агонистического эффекта и не блокирует другие рецепторы гормонов или ионные каналы, которые играют важную роль в регуляции функционирования сердечно-сосудистой системы. Кроме этого, лозартан не угнетает АПФ (кининазу II) - фермент, способствует распаду брадикинина. Следовательно, не происходит усиление нежелательных эффектов, обусловленных брадикинином.

При применении лозартана наблюдается угнетение отрицательной обратной связи ангиотензина II на секрецию ренина, что приводит к повышению активности ренина в плазме крови. Повышение активности ренина приводит к повышению концентрации ангиотензина II в плазме крови. Несмотря на это, антигипертензивная активность и снижение концентрации альдостерона в плазме крови сохраняются, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. После прекращения лечения лозартаном активность ренина в плазме крови и концентрация ангиотензина II возвращаются к исходным значениям в течение 3 дней.

Лозартан и его основной активный метаболит, проявляют высокое сродство с рецепторами AT1, чем с рецепторами AT2. В пересчете на массу активный метаболит в 10-40 раз активнее, чем лозартан.

Известно, что частота возникновения кашля у пациентов, получающих лозартан или гидрохлортиазид, походила и была значительно ниже, чем при применении ингибиторов АПФ.

В недиабетических пациентов с артериальной гипертензией и протеинурией при применении лозартана калия наблюдалось значительное снижение уровня протеинурии, фракционной экскреции альбумина и IgG в плазме крови. Лозартан поддерживает уровень клубочковой фильтрации и снижает фильтрационную фракцию. В целом лозартан способствует снижению концентрации мочевой кислоты в плазме крови (обычно <0,4 мг / дл), хранящейся в ходе длительной терапии.

Лозартан не влияет на вегетативные рефлексы и не имеет устойчивого влияния на уровень норэпинефрина в плазме крови.

У пациентов с левожелудочковой недостаточностью на фоне доз лозартана 25 мг и 50 мг отмечался положительный гемодинамический и нейрогормональный эффект, который характеризовался повышением сердечного индекса и снижением давления заклинивания в легочных капиллярах, системного сосудистого сопротивления, среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также снижение уровня циркулирующего альдостерона и норадреналина соответственно. Возникновения артериальной гипотензии у больных сердечной недостаточностью зависит от дозы.

В двух больших плацебо-контролируемых исследованиях (ONTARGET и NEPHRON-D) изучали преимущества одновременного применения ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II. Из исследований известно, что одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов

ангиотензина II пациентам, которые имели в анамнезе сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания или сахарный диабет 2 типа с признаками поражения органов-мишеней, не проявляли существенного положительного влияния на функционирование почек и / или сердечно-сосудистую систему и показатели смертности, при этом отмечался повышенный риск возникновения гиперкалиемии, острого поражения почек и / или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией. В связи с этим не рекомендуется одновременное применение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II пациентам с диабетической нефропатией.

В исследовании ALTITUDE, который проводился с целью проверки преимуществ добавления алискиреном к стандартной терапии ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II пациентам с диабетом 2 типа и хроническим почечным и / или сердечно-сосудистым заболеванием, был обнаружен высокий риск неблагоприятных последствий и исследования было остановлено. Сердечно-сосудистая смерть и инсульты были гораздо чаще в группе, где применялся алискирен, чем в плацебо-группе, кроме этого нежелательные явления и серьезные побочные эффекты, такие как гиперкалиемия, артериальная гипотензия и почечная дисфункция, также были более распространенными в группе, лечившейся алискиреном, чем в группе плацебо.

### *Гидрохлоротиазид*

Гидрохлоротиазид относится к группе тиазидных диуретиков с до конца не выясненным механизмом антигипертензивного действия. Тиазиды влияют на ренальный тубулярный механизм электролитного реабсорбции, тем самым непосредственно повышая выведение натрия и хлора в примерно одинаковых количествах. Благодаря диуретическому действию гидрохлоротиазида снижается объем плазмы крови, повышается активность ренина в плазме крови и секреция альдостерона с последующим увеличением выведения калия и бикарбоната с мочой и снижением уровня калия в сыворотке крови. Вероятно, из-за блокады ренин-альдостероновой системы одновременное назначение антагонистов рецепторов ангиотензина II уменьшает потерю калия, связанную с применением диуретиков тиазидного ряда.

После приема диуретический эффект наблюдается в течение двух часов, достигает пика примерно через 4 часов и продолжается примерно 6-12 часов. Антигипертензивный эффект сохраняется до 24 часов.

### **Фармакокинетика**

## Лозартан

### *Абсорбция*

После приема внутрь лозартан хорошо всасывается и подвергается пресистемного метаболизма с образованием активного метаболита карбоксильной кислоты и других неактивных метаболитов. Системная биодоступность таблеток лозартана составляет около 33%. Максимальная концентрация лозартана и его активного метаболита достигается в течение 1 часа и 3-4 ч соответственно. При применении препарата вместе с пищей не отмечалось клинически значимого влияния на концентрацию лозартана в плазме крови.

### *Распределение*

Более 99% лозартана и его активного метаболита связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином. Объем распределения лозартана составляет 34 литра. Из исследований на животных известно, что лозартан проникает в незначительных количествах через гематоэнцефалический барьер или не проникает совсем.

### *Метаболизм*

Около 14% дозы лозартана, введенной внутривенно или принятой внутрь, превращается в активный метаболит. После приема и внутривенного применения радиоактивно меченого <sup>14</sup>C-лозартана калия радиоактивность циркулирующей плазмы крови прежде всего была связана с присутствием лозартана и его активного метаболита. Кроме активного метаболита образуются и неактивные метаболиты, включая два основных, образующихся в процессе гидроксирования бутилового боковой цепи, и один второстепенный метаболит - N-2 тетразол глюкуронид.

### *Вывод*

Клиренс лозартана и его активного метаболита из плазмы составляет примерно 600 мл / мин и 50 мл / мин соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита находится на уровне почти 74 мл / мин и 26 мл / мин соответственно. При пероральном применении около 4% дозы выводится с мочой в неизменном виде и около 6% - в виде активного метаболита. Лозартан и его активный метаболит имеют линейную фармакокинетику при пероральном приеме лозартана калия в дозе до 200 мг.

Плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита после перорального приема уменьшаются полиэкспоненциально с конечным периодом

полувыведения около 2 часов и 6-9 ч соответственно. При применении в дозе 100 мг один раз в сутки не отмечается значительного накопления в плазме лозартана или его активного метаболита.

Выведение лозартана и его метаболитов осуществляется с мочой и желчью. После приема внутрь радиоактивно меченого <sup>14</sup>C-лозартана у человека примерно 35% радиоактивной дозы обнаруживают в моче и примерно 58% - в каловых массах.

## Гидрохлоротиазид

### *Распределение*

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

### *Вывод*

Гидрохлоротиазид не поддается метаболизма и быстро выводится почками в неизменном виде. При анализе показателей уровня препарата в плазме крови в течение 24 часов было установлено, что период полувыведения колеблется от 5,6 до 14,8 часа. После приема по меньшей мере 61% дозы выводится с мочой в неизменном виде в течение 24 часов.

### *Особые группы пациентов*

Концентрация лозартана и его активного метаболита в плазме крови, а также степень абсорбции гидрохлоротиазида у пациентов пожилого возраста и более молодых пациентов с артериальной гипертензией существенно не отличаются.

После приема внутрь концентрация лозартана и его активного метаболита в плазме крови пациентов с легкой и умеренной степенью алкогольного цирроза печени была соответственно в 5 и 1,7 раза выше по сравнению с показателями молодых добровольцев.

Лозартан и его активный метаболит не удаляется из организма во время гемодиализа.

## **Показания**

Эссенциальная гипертензия у пациентов, у которых монотерапия лозартаном или гидрохлоротиазидом не позволяет адекватно контролировать артериальное давление.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к лозартана или к компонентам препарата.
- повышенная чувствительность к производным сульфаниламидов.
- резистентной к терапии гипокалиемия или гиперкальциемия.
- Тяжелое нарушение функции печени холестаза и расстройства, связанные с обструкцией желчевыводящих путей.
- симптоматическая гиперурикемия / подагра.
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина  $<30$  мл / мин).
- Анурия.
- Рефрактерная гипонатриемия.
- Беременность и планирование беременности (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Кормление грудью.
- детский возраст.
- одновременное применение препарата с лекарственными средствами, которые содержат алискирен, при наличии сахарного диабета или нарушений функции почек (СКФ  $<60$  мл / мин /  $1,73$  м<sup>2</sup>) (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### *Лозартан*

Сообщалось, что применение рифампицина и флуконазола снижают уровень активного метаболита лозартана в плазме крови. Клинические последствия такого взаимодействия не изучали.

Как и при использовании других лекарственных средств, блокирующих ангиотензин II или его эффекты, одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), добавками или заменителями соли, содержащими калий, может привести к повышению концентрации калия в сыворотке крови. Одновременное применение таких комбинаций не рекомендуется.

Как и при использовании других лекарственных средств, влияющих на выведение натрия из организма, возможно уменьшение скорости выведения лития. Следовательно, необходимо тщательно контролировать уровень лития в сыворотке крови в случае необходимости одновременного применения солей лития с антагонистами рецепторов ангиотензина II.

При назначении антагонистов рецепторов ангиотензина II вместе с НПВП (например селективными ингибиторами ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислотой в противовоспалительных дозах) и неселективными НПВП возможно ослабление антигипертензивного действия. Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II или диуретиков и НПВП может привести к росту риска ухудшения функции почек с развитием острой почечной недостаточности и повышению уровня калия, особенно у больных с существующими до начала терапии нарушениями функции почек. Следует с осторожностью использовать вышеуказанную комбинацию препаратов лицам пожилого возраста. Необходимо обеспечивать надлежащую гидратацию пациентов и контролировать функцию почек после начала комбинированной терапии и периодически в дальнейшем.

В отдельных пациентов с нарушением функции почек, получающих лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2, одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II может привести к еще большему ухудшению функции почек. Этот эффект обычно носит обратимый характер.

Результаты клинического исследования показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) при одновременном применении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном связана с повышением частоты возникновения побочных явлений, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и ухудшение функции почек ( в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией любым блокатором РААС.

При одновременном применении с такими препаратами, как трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства, баклофен, амифостин, основная или побочное действие которых заключается в снижении артериального давления, риск развития артериальной гипотензии повышается.

#### *Гидрохлоротиазид*

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно возникновение нижеприведенных взаимодействий.

#### *Алкоголь, барбитураты, наркотические средства или антидепрессанты*

Возможно усиление ортостатической гипотензии.

#### *Противодиабетические препараты (пероральные или инсулин)*

Препараты группы тиазидов способны нарушать толерантность к глюкозе. Может потребоваться корректировка дозы противодиабетических препаратов. Следует с осторожностью использовать метформин из-за риска развития



лактатацидоза вследствие возможной функциональной почечной недостаточности, связанной с гидрохлоротиазидом.

### Другие антигипертензивные препараты

Аддитивный эффект.

#### *Холестирамином и колестиполом смолы*

Всасывания гидрохлоротиазида ухудшается под действием анионообменных смол. Однократные дозы Колестираминовая или колестиполовая смол связывают гидрохлоротиазид и уменьшают его всасывание из желудочно-кишечного тракта примерно на 85% и 43% соответственно.

#### *Кортикостероиды, АКТГ (АКТГ)*

Усиление электролитного дисбаланса, в частности возникновение гипокалиемии.

#### *Прессорные амины (например адреналин)*

Возможно уменьшение эффективности прессорных аминов, однако не столь существенное, чтобы прекращать их применения.

#### *Недеполяризующие миорелаксанты (например тубокурарин)*

Возможно усиление действия миорелаксантов.

#### *Препараты лития*

Диуретики уменьшают почечный клиренс лития и дополнительно повышают риск интоксикации литием. Одновременное применение не рекомендуется.

Препараты, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол)

Может возникнуть необходимость в корректировке дозы урикозурических средств, поскольку гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться повышение дозы пробенецида или сульфинпиразона. При одновременном применении тиазидов частота реакций гиперчувствительности к аллопуринолу может увеличиваться.

#### *Антихолинергические препараты (например атропин, биперидена)*

Из-за ослабления моторики желудочно-кишечного тракта и уменьшения скорости эвакуации содержимого желудка биодоступность тиазидных диуретиков повышается.

### *Цитотоксические препараты (например циклофосфамид, метотрексат)*

Тиазиды могут снижать выведение цитотоксических лекарственных средств из организма почками и усиливать их миелосупрессивного эффекты.

### *Салицилаты*

При применении высоких доз салицилатов под действием гидрохлортиазида возможно усиление их токсического воздействия на центральную нервную систему.

### *Метилдопа*

Сообщалось об отдельных случаях возникновения гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлортиазида и метилдопы.

### *Циклоспорин*

При одновременном применении циклоспорина возможно повышение риска развития гиперурикемии и осложнений вроде подагры.

### *Гликозиды наперстянки*

Гипокалиемия или гипомагниемия, возникающих в результате лечения тиазидными препаратами, могут способствовать развитию сердечных аритмий, обусловленных применением препаратов наперстянки.

### *Лекарственные средства, на эффективность влияет изменение уровня калия в сыворотке крови*

Рекомендуется периодический мониторинг уровня калия в сыворотке крови и ЭКГ-обследование, если лозартан / гидрохлортиазид применяют одновременно с препаратами, на эффективность влияют изменения уровня калия в сыворотке крови (такими как гликозиды наперстянки и антиаритмические средства), либо с указанными ниже препаратами, которые индуцируют возникновения полиморфной тахикардии типа «пируэт» (желудочковой тахикардии), в том числе некоторыми антиаритмическими препаратами, поскольку гипокалиемия является фактором, способствующим развитию пируэтной (желудочковой) тахикардии:

- антиаритмические средства Ia класса (например хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические средства III класса (например амиодарон, соталол, дофетилида, ибутилид);

- отдельные нейролептики (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемемазин, сульпирид, сультопридом, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- другие лекарственные средства (например бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для внутривенного введения, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин для внутривенного введения).

### *Соли кальция*

Тиазидные диуретики могут повышать сывороточный уровень кальция за счет уменьшения его выведения из организма. Если назначение пищевых добавок с содержанием кальция необходимо, следует контролировать и корректировать уровень кальция в сыворотке крови.

### Влияние на результаты лабораторных исследований

Поскольку тиазиды влияют на метаболизм кальция, они могут влиять на результаты оценки функции паращитовидных желез.

### *Карбамазепин*

Риск симптоматической гипонатриемии. Следует проводить клинический и биологический мониторинг.

### *Йодсодержащие контрастные средства*

В случае индуцированной диуретиками дегидратации повышается риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих средств.

Перед введением таких средств необходимо восстановить объем жидкости в организме пациента.

### *Амфотерицин В (для парентерального применения), стимулирующие слабительные средства или глицирризин (из корня солодки)*

Гидрохлоротиазид может нарушать электролитный баланс, в частности вызывать гипокалиемию.

### *Бета-блокаторы и диазоксид*

Одновременное применение тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, с бета-блокаторами может повышать риск возникновения гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут усиливать гипергликемический эффект диазоксида.

## *Амантадин*

Тиазиды, в том числе гидрохлортиазид, могут увеличивать риск побочных эффектов, амантадина.

## **Особенности применения**

### Связанные с лозартаном

#### *Ангионевротический отек*

Пациенты с ангионевротический отек в анамнезе (отек лица, губ, глотки и / или языка) должны находиться под тщательным наблюдением (см. Раздел «Побочные реакции»).

#### *Артериальная гипотензия и уменьшение внутрисосудистого объема*

У пациентов со сниженным ОЦК и / или гипонатриемией, вызванными интенсивным приемом диуретиков, ограничением потребления соли, диареей или рвотой, может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата. Эти состояния нужно скорректировать до приема препарата (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания»).

#### *Нарушение электролитного баланса*

Следует учитывать, что электролитный дисбаланс является распространенным явлением у пациентов с нарушением функции почек и сопутствующим сахарным диабетом или без него. Следует тщательно контролировать уровень калия в плазме крови и показатели клиренса креатинина, особенно у больных с сердечной недостаточностью и клиренсом креатинина 30-50 мл / мин.

Не рекомендуется применять одновременно с лозартаном / гидрохлортиазидом калийсберегающие диуретики, пищевые добавки и заменители соли, содержащие калий (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### *Нарушение функции печени*

Учитывая фармакокинетические данные, указывающие на существенное повышение концентрации лозартана в плазме больных циррозом печени, следует с осторожностью применять лозартан / гидрохлортиазид пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени в анамнезе. Опыт использования лозартана для лечения больных с нарушениями функции печени тяжелой степени отсутствует. Итак,

лозартан / гидрохлоротиазид противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. Разделы «Противопоказания», «Фармакодинамика»).

### *Нарушение функции почек*

Сообщалось об изменениях функции почек, связанные с угнетением ренин-ангиотензин-, в частности почечную недостаточность, у пациентов, у которых функция почек зависима от ренин-ангиотензин-, как при тяжелой сердечной недостаточности, так и при имеющейся к началу лечения почечной дисфункции.

Как и при применении других лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, сообщалось о повышении уровней мочевины и креатинина в плазме крови у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки. Такие изменения функции почек могут иметь обратимый характер и исчезать после отмены терапии. Следует с осторожностью назначать лозартан пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

### *Трансплантация почки*

Опыт применения препарата пациентам, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует.

### *Первичный гиперальдостеронизм*

Для пациентов с первичным гиперальдостеронизмом антигипертензивные препараты, действующие путем угнетения ренин-ангиотензиновой системы, обычно неэффективны. Итак, не рекомендуется назначать таблетки лозартана калия / гидрохлоротиазида таким больным.

### *Ишемическая болезнь сердца и нарушения мозгового кровообращения*

Как и любой антигипертензивный препарат, лозартан может вызвать значительное снижение артериального давления у пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярной недостаточностью, что может привести к инфаркту миокарда или инсульта.

### *Сердечная недостаточность*

У пациентов с сердечной недостаточностью (с сопутствующей почечной недостаточностью или без нее), как и при применении других препаратов, действующих на ренин-ангиотензиновую систему, существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности (часто острой).

## *Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия*

Следует с осторожностью назначать лозартан / гидрохлоротиазид пациентам со стенозом аортального или митрального клапанов или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

### *Этнические особенности*

Известно, что ингибиторы АПФ, лозартан и другие антагонисты ангиотензина проявляют меньшую эффективность по снижению артериального давления у пациентов негроидной расы, чем у представителей других рас. Вероятно, это обусловлено тем, что среди представителей негроидной расы с артериальной гипертензией преобладают лица с низкой активностью ренина.

### *Беременность*

Препарат не должен применяться беременными или женщинами, которые планируют забеременеть. Если продолжения терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II считается необходимым, пациенткам, планирующим беременность, следует назначить альтернативную гипотензивную терапию с установленным профилем безопасности по применению во время беременности. Если во время лечения этим средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению у беременных (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС)*

Существуют свидетельства, что при одновременном применении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном повышается риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Итак, двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Если двойная блокада РААС является насущной необходимостью, ее необходимо проводить исключительно под наблюдением специалиста с обеспечением тщательного мониторинга функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует одновременно назначать больным диабетической

нефропатией.

### Связанные с гидрохлоротиазидом

#### *Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса*

Как и при применении любых антигипертензивных препаратов, в отдельных пациентов может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия. Следует обеспечить наблюдение за состоянием таких пациентов с целью выявления клинических признаков нарушения водно-электролитного баланса, в частности гиповолемии, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипомагниемии или гипокалиемии, которые могут возникать при сопутствующей диарее или рвоты. У таких пациентов следует регулярно, через определенные промежутки времени, контролировать уровень электролитов в сыворотке крови. В жаркую погоду у пациентов, страдающих отеками, возможна гипонатриемия разведения.

#### *Метаболические и эндокринные эффекты*

Препараты группы тиазидов могут нарушать толерантность к глюкозе. Может потребоваться корректировка доз противодиабетических препаратов, в том числе инсулина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В ходе лечения тиазидами может проявиться латентный сахарный диабет. Тиазидные препараты могут снижать выведение кальция с мочой и приводить к периодическому незначительного повышения уровня кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. Применение препаратов из группы тиазидов следует прекратить перед проведением исследований функции паращитовидных желез.

Применение диуретиков препаратов группы тиазидов может провоцировать повышение уровня холестерина и триглицеридов в плазме крови.

Применение тиазидных препаратов может способствовать развитию гиперурикемии и / или подагры у отдельных пациентов. Поскольку лозартан снижает уровень мочевой кислоты, при применении лозартана в комбинации с гидрохлоротиазидом отмечается снижение гиперурикемии, вызванной приемом диуретиков.

#### *Нарушение функции печени*

Следует с осторожностью применять тиазидные препараты пациентам с нарушением функции печени или прогрессирующими заболеваниями печени, поскольку существует возможность возникновения внутрипеченочного

холестаза, а незначительные изменения водно-электролитного баланса могут провоцировать развитие печеночной комы.

Лозартан / гидрохлоротиазид противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. Разделы «Противопоказания» и «Фармакологические свойства»).

### *Немеланомного рак кожи*

Повышенный риск развития немеланомного рака кожи (НМРШ) [базальноклеточный карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПКК)] с увеличением суммарной дозы экспозиции гидрохлоротиазида был отмечен в двух эпидемиологических исследованиях на основе информации Датского национального реестра онкозаболеваний. Фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида может выступать в качестве возможного механизма развития НМРШ.

Необходимо проинформировать пациентов, принимающих гидрохлоротиазид, риска развития НМРШ и рекомендовать им регулярно проверять свою кожу относительно возникновения любых новых поражений и своевременно сообщать о любых подозрительных поражениях кожи. С целью уменьшения риска возникновения рака кожи необходимо рекомендовать пациентам профилактические мероприятия, такие как ограничение влияния солнечного света и ультрафиолетового излучения, или использование соответствующих средств защиты во время пребывания под действием солнечных или ультрафиолетовых лучей. Подозрительные поражения кожи необходимо немедленно обследовать с применением гистологических исследований биопсийного материала. Возможно необходимо пересмотреть применение гидрохлоротиазида у пациентов с НМРШ в анамнезе (см. Также раздел «Побочные реакции»).

### *Хороидальный выпот, острая миопия и вторичная глаукома*

Сульфонамидные лекарственные средства или производные сульфонида могут повлечь идиосинкратический реакцию, что приводит к хороидальному выпоту с дефектом поля зрения, транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазах и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала применения препарата. Нелеченная острая глаукома может привести к необратимой потере зрения. Первичное лечение включает скорейшее прекращение приема лекарственного средства. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться принятие решения о проведении быстрого медицинского или хирургического лечения. К факторам



риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут принадлежать наличие в анамнезе аллергии на сульфонамид или пенициллин.

### *Оговорки*

У пациентов, принимающих тиазидные диуретики, реакции гиперчувствительности могут возникать даже при отсутствии симптомов аллергии или бронхиальной астмы в анамнезе. Сообщалось об обострении или прогрессирования системной красной волчанки на фоне приема тиазидов. Связанные с вспомогательными веществами

Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы и лактозы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат (см. Раздел «Состав»).

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Исследований влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами не проводилось. Однако пациентам, которые планируют управлять автотранспортом или другими механизмами, следует помнить, что на фоне терапии данным препаратом иногда могут возникать головокружение или сонливость, в частности в начале лечения и при повышении дозы.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность*

#### *Антагонисты рецепторов ангиотензина II*

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II противопоказано во время беременности (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Эпидемиологические данные относительно риска тератогенного влияния антагонистов рецепторов ангиотензина II при их применении в первом триместре беременности недостаточно изучены и не исключают повышенного риска тератогенности. Пациентки, которые планируют забеременеть, должны быть переведены на лечение альтернативными антигипертензивными препаратами с установленным профилем безопасности по применению во время беременности. В случае наступления беременности, лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативную терапию. Установлено, что применение антагонистов рецепторов ангиотензина II во втором и третьем триместрах

беременности способствует усилению фетотоксичности (ухудшение функции почек, маловодие, замедление оссификации костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Если антагонисты рецепторов ангиотензина II применялись со второго триместра беременности, следует провести ультразвуковое обследование почек и состояния костей черепа новорожденного.

Младенцы, матери которых получали лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II во время беременности, должны находиться под тщательным медицинским наблюдением из-за риска возникновения артериальной гипотензии (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Гидрохлоротиазид*

Опыт применения гидрохлоротиазида при беременности ограничен, особенно в первом триместре. Исследования на животных также ограничены. Известно, что гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. Учитывая фармакологический механизм действия гидрохлоротиазида, его применение во втором и третьем триместрах беременности может негативно влиять на фетоплацентарную кровоснабжение и приводить к возникновению у плода и новорожденного таких расстройств, как желтуха, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения.

Гидрохлоротиазид не должен применяться для лечения отеков беременных, артериальной гипертензии беременных или преэклампсии, поскольку такое применение связано с риском уменьшения объема плазмы крови и развития гипоперфузии плаценты без всякого полезного влияния на течение заболевания. Гидрохлоротиазид не следует применять для лечения эссенциальной гипертензии у беременных.

### *Кормление грудью*

Применение лозартана калия / гидрохлоротиазида в период кормления грудью противопоказано.

В случае необходимости лечения следует прекратить кормление грудью. Во время кормления грудью необходимо применять другой препарат с установленным профилем безопасности.

### **Способ применения и дозы**

Препарат можно применять независимо от приема пищи. Таблетку следует глотать, запивая водой.

Препарат можно назначать совместно с другими антигипертензивными средствами (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Комбинацию лозартана и гидрохлоротиазида не используют как начальную терапию, а назначают пациентам, у которых адекватный контроль за артериальным давлением не обеспечивается с помощью монотерапии лозартаном или гидрохлоротиазидом.

Рекомендуется определять дозу путем подбора доз для каждого компонента препарата отдельно (для лозартана и гидрохлоротиазида). В клинически приемлемых случаях целесообразность непосредственного перехода от монотерапии к фиксированной комбинации может рассматриваться для пациентов, у которых отсутствует адекватный контроль за уровнем артериального давления.

Начальная и поддерживающая доза - 50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида 1 раз в сутки. Для пациентов без адекватной терапевтического ответа доза комбинации может быть увеличена до 100 мг лозартана / 25 мг гидрохлоротиазида 1 раз в сутки.

Максимальная доза - 1 таблетка 100 мг лозартана / 25 мг гидрохлоротиазида 1 раз в сутки. Как правило, стабильный антигипертензивный эффект достигается в течение 3-4 недель от начала лечения.

*Применение пациентам с нарушением функции почек и пациентам, находящимся на гемодиализе*

Пациентам с умеренным нарушением функции почек (то есть когда клиренс креатинина 30-50 мл / мин) коррекция начальной дозы не требуется. Не рекомендуется применять таблетки, содержащие лозартан и гидрохлоротиазид, пациентам, находящимся на гемодиализе. Противопоказано применять пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин) (см. Раздел «Противопоказания»).

*Применение пациентам с внутрисосудистой гиповолемией*

Перед применением препарата следует сначала откорректировать внутрисосудистой гиповолемией и / или гипонатриемией.

*Применение пациентам с нарушением функции печени*

Препарат противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. Раздел «Противопоказания»).

## *Применение у пациентов пожилого возраста*

Обычно, применение препарата пожилым пациентам как не требует коррекции дозы.

## **Дети**

Безопасность и эффективность применения лозартана / гидрохлоротиазида детям не установлены, применять препарат детям противопоказано.

## **Передозировка**

Данные по специфического лечения передозировки препаратом отсутствуют. При необходимости проводят симптоматическое и поддерживающее лечение. В случае передозировки терапию следует прекратить, а за пациентом установить наблюдение. Если препарат принят недавно, следует вызвать рвоту и принять меры, направленные на устранение дегидратации, нарушений электролитного баланса, печеночной комы и артериальной гипотензии соответствии с установленными стандартами лечения.

## *Лозартан*

Данные о передозировке лозартаном человека ограничены. Наиболее вероятными проявлениями передозировки являются артериальная гипотензия и тахикардия. Брадикардия может развиться как следствие парасимпатической (вагусной) стимуляции. В случае симптоматической артериальной гипотензии показана поддерживающая терапия. Лозартан и его активный метаболит не удаляется из организма путем гемодиализа.

## *Гидрохлоротиазид*

Часто симптомы передозировки отмечаются вследствие дефицита электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратации из-за чрезмерного диурез.

При одновременном применении препаратов наперстянки гипокалиемия может способствовать обострению сердечных аритмий. Гидрохлоротиазид удаляется путем гемодиализа, однако степень удаления не установлена.

## **Побочные реакции**

В клинических исследованиях с применением лозартана калия и гидрохлоротиазида не наблюдалось никаких побочных реакций, необычных для этой комбинации веществ. Побочные реакции ограничивались такими, что ранее

отмечались при применении лозартана калиевой соли и / или гидрохлоротиазида.

В контролируемых клинических исследованиях эссенциальной гипертензии единственным побочным явлением, связанным с применением комбинированного препарата, встречалось с высокой частотой на фоне приема препарата, чем при использовании плацебо, было головокружение.

В период постмаркетингового применения отмечались такие побочные реакции:

*со стороны нервной системы:* дисгевзия;

*со стороны пищеварительной системы:* гепатит

*Со стороны лабораторных исследований:* гиперкалиемия, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Нижеприведенные побочные реакции отмечались при применении действующих веществ в качестве монотерапии и могут встречаться при применении препарата лозартан калия / гидрохлоротиазид.

#### Связанные с лозартаном

*Со стороны крови и лимфатической системы:* анемия, пурпура Шенлейна - Геноха, экхимозы, гемолиз, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* анафилактические реакции, ангионевротический отек, крапивница.

*Со стороны обмена веществ:* анорексия, подагра.

*Со стороны психики:* бессонница, тревожность, тревожный невроз, панический синдром, спутанность сознания, депрессия, необычные сновидения, расстройства сна, сонливость, нарушение памяти.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, нервозность, парестезии, периферическая нейропатия, тремор, мигрень, синкопальное состояние.

*Со стороны органа зрения:* нечеткость зрения, жжение / покалывание в глазах, конъюнктивит, снижение остроты зрения.

*Со стороны органов слуха и равновесия:* вертиго, шум / звон в ушах.

*Со стороны сердца:* артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, стерналгия, стенокардия, AV (AB) блокада II степени, цереброваскулярные

расстройства, инфаркт миокарда, учащенное сердцебиение, аритмии (мерцательная аритмия, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков).

*Со стороны сосудов:* васкулит, дозозависимы ортостатические эффекты.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* кашель, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, заболевания придаточных пазух носа, синусит, ощущение дискомфорта в глотке, фарингит, ларингит, одышка, бронхит, носовые кровотечения, ринит, застойные явления в легких .

*Со стороны пищеварительного тракта:* боль в животе, тошнота, рвота, диарея, диспепсия, зубная боль, сухость во рту, метеоризм, гастрит, панкреатит, запор, кишечная непроходимость.

*Со стороны пищеварительной системы:* нарушение функции печени.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* алопеция, дерматит, сухость кожи, эритема, гиперемия, фотосенсибилизация, зуд, сыпь, крапивница, повышенная потливость.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* мышечные судороги, боль в спине, боль в ногах, миалгия, боль в руках, плечах, опухание суставов, боль в коленях, костно-мышечные боли, скованность суставов, артралгия, артрит, боли в тазобедренных суставах, фибромиалгия, мышечная слабость, рабдомиолиз.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* нарушение функции почек, почечная недостаточность, никтурия, частое мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей.

*Со стороны репродуктивной системы:* снижение либидо, эректильная дисфункция / импотенция.

*Общие расстройства:* астения, повышенная утомляемость, боль в груди, отек лица, лихорадка, гриппоподобные симптомы, общее недомогание, отеки.

*Лабораторные исследования:* гиперкалиемия, незначительное уменьшение показателей гематокрита и гемоглобина, гипогликемия, незначительное повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, повышение уровня печеночных ферментов и билирубина, гипонатриемия.

Связанные с гидрохлоротиазидом

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): немеланомного рак кожи (Базальноклеточный карцинома и плоскоклеточная карцинома).

*Со стороны крови и лимфатической системы:* агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, пурпура, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* сыпь, анафилактические реакции.

*Со стороны обмена веществ:* анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипонатриемия.

*Со стороны психики:* бессонница.

*Со стороны нервной системы:* головная боль.

*Со стороны органа зрения:* транзиторная потеря четкости зрения, ксантопсия, хороидальный выпот.

*Со стороны сосудов:* некротический ангииты (васкулит, кожный васкулит).

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* респираторный дистресс-синдром, в том числе пневмонит и отек легких.

*Со стороны пищеварительного тракта:* сиаладенит, спазмы, раздражение желудка, тошнота, рвота, диарея, запор.

*Со стороны пищеварительной системы:* желтуха (внутрипеченочный холестаза), панкреатит.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* крапивница, фотосенсибилизация, токсический эпидермальный некролиз, системная красная волчанка.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* мышечные судороги.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* глюкозурия, интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, почечная недостаточность.

*Общие нарушения:* лихорадка, головокружение.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

Немеланомного рак кожи. На основе имеющихся данных эпидемиологических исследований была выявлена связь между возникновением немеланомного рака

кожи и суммарной дозой гидрохлортиазида (см. Раздел «Особенности применения»).

### **Срок годности**

2 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° С. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

АО Фармацевтический завод Тева, Венгрия.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Участок 1, Н-4042 Дебрецен, ул. Паллаги 13, Венгрия.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).