

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «09» 12 2016 г.
№N005389

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата**

ЛОЗАП ПЛЮС

Торговое название

Лозап Плюс

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит

активные вещества: лозартана калия 50 мг, гидрохлоротиазида 12,5 мг,

вспомогательные вещества: маннитол (Е 421), целлюлоза

микрористаллическая, натрия кроскармеллоза, повидон 30, магния стеарат,

Состав пленочной оболочки:

гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, тальк, титана диоксид (Е171),

хинолиновый желтый алюминиевый лак (Е104), понсо 4R алюминиевый лак

(Е124), симетиконовая эмульсия SE4 (вода очищенная,

полидиметилсилоксан, метилцеллюлоза, кислота сорбиновая).

Описание

Таблетки продолговатой формы, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с риской для разлома с обеих сторон таблетки. Длина таблетки около 14 мм, ширина – около 7 мм.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин. Ангиотензина II антагонисты в комбинации с другими препаратами. Ангиотензин II

антагонисты в комбинации с диуретиками. Лозартан в комбинации с диуретиками.

Код АТХ C09DA01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

Лозартан

После приема внутрь, лозартан хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и подвергается метаболизму с образованием карбоксильного метаболита и других неактивных метаболитов. Системная биологическая доступность составляет около 33%. Максимальная концентрация лозартана в плазме крови достигается в течение 1 часа после приема, а его активного метаболита - через 3-4 часа. Прием пищи не вызывает клинически значимых изменений в профиле плазменной концентрации лозартана.

Гидрохлортиазид

После приема внутрь 60-80% абсорбируется из ЖКТ. Время достижения максимальной концентрации в плазме – 1,5-3 часа.

Распределение

Лозартан

Более 99% лозартана и его активного метаболита связывается с протеинами плазмы, прежде всего, с альбуминами. Объем распределения лозартана составляет 34 литра. Исследование на крысах показало, что лозартан очень плохо, если вообще, проникает через гематоэнцефалический барьер.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид проходит через плацентарный барьер и выделяется с грудным молоком, но не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Лозартан

Лозартан подвергается эффекту «первого прохождения» через печень. Около 14% оральной или внутривенной дозы лозартана превращается в активный метаболит.

Также образуются неактивные метаболиты, из которых два основных образуются путем гидроксирования боковой бутиловой цепи и менее значимый метаболит - N-2 тетразол глюкуронид.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид не метаболизируется.

Элиминация

Лозартан

Плазменный клиренс лозартана составляет около 600 мл/мин, плазменный клиренс активного метаболита - около 50 мл/мин. Почечный клиренс лозартана составляет около 74 мл/мин, активного метаболита - 26 мл/мин.

Фармакокинетики лозартана и его активного метаболита остаются линейными, в интервале оральной дозы лозартана калия до 200 мг.

После приема внутрь плазменная концентрация лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально, $T_{1/2}$ лозартана - около 2 часов, активного метаболита - 6-9 часов. При дозе лозартана 100 мг 1 раз в день, ни лозартан, ни его активный метаболит не накапливаются в плазме.

Приблизительно 4% оральной дозы лозартана выделяется в неизменном виде с мочой, около 6% - в виде активного метаболита. Лозартан и его метаболиты выводятся и с желчью и с мочой. После введения радиоактивно ^{14}C - меченного лозартана, 35% радиоактивности обнаруживается в моче и 58% в фекалиях.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид не метаболизируется, быстро элиминируется через почки. Установлено, что на протяжении, по меньшей мере, 24 часов после приема препарата, $T_{1/2}$ составляет 5,6-14,8 часов. Как минимум, 61% оральной дозы гидрохлоротиазида выделяется в неизменном виде в течение 24 часов.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов:

Пациенты пожилого возраста

Лозартан – Гидрохлоротиазид

Плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита и абсорбция гидрохлоротиазида у пожилых пациентов с артериальной гипертензией достоверно не отличались от таковых у пациентов молодого возраста с гипертензией.

Нарушения функции печени

Лозартан

После приема внутрь у пациентов с легкой и средней степенью тяжести цирроза печени алкогольного происхождения, плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита были в 5 раз и 1,7 раз выше, соответственно, чем у молодых мужчин–добровольцев.

Лозартан и его активные метаболиты не удаляются посредством гемодиализа.

Фармакодинамика

Лозап Плюс – комбинированный препарат, содержащий лозартан калия и гидрохлоротиазид. Оказывает гипотензивный эффект, выраженный в большей степени, чем каждый компонент в отдельности. Лозап Плюс обладает диуретическим эффектом, входящий в его состав гидрохлоротиазид повышает активность ренина в плазме, увеличивает секрецию альдостерона, уменьшает концентрацию калия в сыворотке и повышает уровень ангиотензина II.

Применение лозартана блокирует все физиологически важные эффекты ангиотензина II и через подавление альдостерона может уменьшить потерю калия, связанную с диуретиком. Лозартан обладает умеренным и транзиторным урикозурическим эффектом. Гидрохлоротиазид, как было

показано, может умеренно повышать концентрацию мочевой кислоты в крови, лозартан уменьшает гиперурикемию, индуцированную диуретиками. Антигипертензивный эффект Лозап Плюс сохраняется на протяжении 24 часов. В клинических исследованиях продолжительностью, по меньшей мере, 1 год, антигипертензивный эффект сохранялся поддерживающей терапией. Несмотря на достоверное снижение артериального давления (АД), прием Лозап Плюс не оказывал достоверного клинического влияния на частоту сердечных сокращений. В клинических исследованиях, после 12 недель, лечение комбинацией лозартан 50 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг приводило к снижению диастолического АД в положении сидя, в среднем на 13,2 мм. рт. ст.

Комбинация лозартан 50 мг/гидрохлоротиазид 12,5 мг эффективна в снижении АД у мужчин и женщин, безотносительно к этнической принадлежности, у молодых (младше 65 лет) и пожилых (65 лет и старше) пациентов; препарат эффективен на всех стадиях гипертензии.

Лозартан

Лозартан является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II (тип AT1). Ангиотензин II связывается с AT1 рецепторами, находящимися в гладких мышцах сосудистой стенки, надпочечниках, почках и сердце и индуцирует несколько важных биологических реакций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток. Лозартан и его фармакологически активный метаболит угольной кислоты (Е-3174) блокируют *in vitro* и *in vivo* все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, безотносительно к его происхождению и пути синтеза.

Антигипертензивный эффект лозартана и уменьшение плазменной концентрации альдостерона сохраняется даже при возрастании уровня ангиотензина II, что указывает на эффективность блокады рецептора ангиотензина II. После отмены лозартана показатели плазменной активности ренина и ангиотензина II возвращаются к исходным значениям в течение 3 дней.

Связывание лозартана с AT1 рецептором является селективным, при этом отсутствуют связывание или блокада других рецепторов гормонов или ионных каналов, которые являются важными в регуляции сердечно-сосудистой системы. Лозартан не подавляет АПФ (киназу II) – фермента, отвечающего за разрушение брадикинина. Таким образом, не увеличивает нежелательные эффекты, опосредованные брадикинином.

В исследовании, проведенном специально для оценки частоты возникновения кашля у пациентов, лечившихся лозартаном, по сравнению с пациентами, лечившихся ингибиторами АПФ, частота возникновения кашля при лечении лозартаном или гидрохлоротиазидом была сходной, но существенно ниже, чем у пациентов, лечившихся ингибиторами АПФ. При анализе 16 двойных слепых клинических исследований, в которых принимали участие 4131 пациента, частота спонтанных сообщений о кашле от пациентов, лечившихся лозартаном (3,1%), была близка к таковой от

пациентов, лечившихся плацебо (2,6%) и гидрохлоротиазидом (4,1%), в то время как частота сообщений о кашле от пациентов, лечившихся ингибиторами АПФ, составила 8,8%.

У пациентов с артериальной гипертензией с протеинурией без сахарного диабета, применение лозартана калия приводило к существенному уменьшению протеинурии, выведения фракций альбумина и иммуноглобулина G. При лечении лозартаном сохраняется скорость клубочковой фильтрации и снижается фильтрационная фракция.

В целом, лозартан вызывает уменьшение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (обычно менее 0,4 мг/100 дл), сохраняющееся в течение длительного времени терапии.

Лозартан не действует на автономные рефлексы и не воздействует постоянно на уровень норадреналина в плазме.

У больных с левожелудочковой недостаточностью, положительная гемодинамика и нейрогормональные эффекты индуцируются дозами 25 мг и 50 мг лозартана, эти эффекты характеризуются повышением сердечного индекса, снижением легочного капиллярного давления (заклинивающего давления), системного сосудистого сопротивления, среднего системного артериального давления и частоты сердечных сокращений, и, соответственно, снижением циркулирующих уровней альдостерона и норадреналина. Частота возникновения гипотензии была дозозависимой у пациентов с сердечной недостаточностью.

В контролируемых клинических исследованиях, ежедневный прием лозартана 1 раз в день пациентами с легкой и умеренной эссенциальной гипертензией приводил к статистически достоверному снижению систолического и диастолического артериального давления. Измерение АД через 24 часа после приема относительно к измерению через 5-6 часов после приема показало снижение АД на протяжении 24 часов, естественный суточный ритм сохранялся. Снижение АД к концу действия дозы составляло 70-80% от эффекта, развившегося через 5-6 часов после введения препарата. Прекращение приема лозартана пациентами с гипертензией не приводило к резкому подъему АД (рикошет) и не оказывало клинически значимого действия на частоту сердечных сокращений. Лозартан обладает одинаковой эффективностью у мужчин и женщин, молодых (младше 65 лет) и пожилых (65 лет и старше) пациентов с артериальной гипертензией.

Результаты исследования LIFE «The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension» (LIFE) показали, что лечение лозартаном снизило сердечно-сосудистый риск (смертность, инсульт и инфаркта миокарда, как первичную комбинированную точку) на 13,0% ($p=0,021$, 95 % доверительный интервал 0,77-0,98) в сравнении с показателями группы пациентов, принимавших атенолол. В большей степени это относилось к снижению частоты развития инсульта. Риск развития инсульта снижался на 25% в сравнении с приемом атенолола ($p=0,001$, 95% доверительного интервала 0,63-0,89). Исследование LIFE – рандомизированное тройное слепое контролируемое исследование с участием 9193 пациентов с гипертензией, в

возрасте от 55 до 80 лет с признаками гипертрофии левого желудочка, выявленной на основании стандартной ЭКГ. Больные были рандомизированы в 2 группы: 1) прием лозартана 50 мг 1 раз в сутки 2) прием ателолол 50 мг 1 раз в сутки. Если не удавалось достигнуть целевого АД (140/90 мм рт. ст.), лечение дополнялось приемом гидрохлортиазида (12,5 мг в сутки), а суточная доза лозартана и ателолола увеличивалась до 100 мг. Средняя продолжительность наблюдения составляла 4,8 лет.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид является тиазидным диуретиком. Точный механизм антигипертензивного действия тиазидных диуретиков неизвестен. Он воздействует на механизмы реабсорбции электролитов в почечных канальцах, напрямую увеличивает выведение натрия и хлорида в приблизительно одинаковых количествах. Диуретический эффект гидрохлортиазида уменьшает объем плазмы, увеличивает плазменную активность ренина и усиливает выработку альдостерона, с последующим увеличением потери калия и бикарбонатов, снижением уровня калия в сыворотке. Ренин-альдостероновая связь опосредована ангиотензином II, и поэтому, одновременный прием антагониста рецепторов ангиотензина II компенсирует потерю калия, вызванную тиазидным диуретиком.

После приема внутрь, диурез начинается в течение 2 часов, достигает пика, примерно через 4 часа и сохраняется на протяжении 6-12 часов, антигипертензивный эффект сохраняется до 24 часов.

Показания к применению

- лечение эссенциальной артериальной гипертензии у пациентов, чье артериальное давление адекватно не контролируется монотерапией лозартаном или гидрохлортиазидом.

Способ применения и дозы

Таблетки Лозап плюс следует проглатывать, запивая стаканом воды.

Лозап плюс принимается внутрь независимо от приема пищи.

Данная фиксированная комбинация не применяется для начальной терапии артериальной гипертензии. Лозап Плюс может применяться с другими антигипертензивными препаратами.

Рекомендуется подбирать дозу для отдельных компонентов (лозартан и гидрохлортиазид) в тех случаях, когда рассматривается клинически приемлемая необходимость перехода с монотерапии на лечение комбинированным препаратом у пациентов, чье артериальное давление (АД) не удается адекватно контролировать.

Поддерживающая доза Лозап плюс составляет 1 таблетка в сутки. Для тех пациентов, у которых при этой дозировке не удается добиться адекватного контроля АД, доза Лозап плюс может быть увеличена до 2 таблеток 1 раз в сутки. Максимальная доза Лозап плюс составляет 2 таблетки 1 раз в сутки.

В целом, гипотензивный эффект достигается в течение 3-4-х недель после начала лечения.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью и пациентов на гемодиализе

Не требуется регулировать начальную дозу у пациентов с почечной недостаточностью средней тяжести (клиренс креатинина 30-50 мл/мин). Таблетки лозартана и гидрохлортиазида не рекомендуется принимать пациентам на гемодиализе. Лозап плюс таблетки нельзя принимать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) (см. раздел противопоказания).

Применение у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК)

ОЦК и/или электролитные нарушения необходимо откорректировать до начала приема Лозап плюс.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Лозап плюс противопоказан к применению у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел противопоказания).

Применение у пациентов пожилого возраста

Нет необходимости в специальном подборе дозы пациентам пожилого возраста.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность применения препарата Лозап Плюс у детей 0-18 лет не установлены, поэтому Лозап Плюс не рекомендуется детям и подросткам до 18 лет.

Побочные действия

Частота возникновения побочных реакций оценивается следующим образом: «очень часто» ($\geq 1/10$), «часто» (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), «нечасто» (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), «редко» (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), «очень редко» ($< 1/10000$), «частота не известна» (нельзя установить исходя из имеющихся данных).

В клинических исследованиях с лозартаном калия и гидрохлортиазидом, побочных реакций, связанных с комбинацией лекарственных средств, не наблюдалось. Побочные реакции ограничиваются ранее наблюдавшимися при применении лозартана калия и/или гидрохлортиазида в отдельности. В контролируемых клинических испытаниях у пациентов с эссенциальной гипертензией, головокружение было единственной побочной реакцией, связанной с приемом лекарства, которое возникало чаще, чем при назначении плацебо и возникало у 1% или более пациентов, получавших лечение лозартаном калия и гидрохлортиазидом. О следующих побочных реакциях было сообщено после выхода лозартана калия/гидрохлортиазида на рынок:

Редкие

- гепатит
- гиперкалиемия, подъем АЛТ

Частота неизвестна

- дисгевзия (извращение вкуса)

- ортостатический эффекты, зависящие от дозы
- кожная форма красной волчанки

Кроме того, при применении лозартана калия/гидрохлоротиазида возможны следующие побочные реакции, наблюдавшиеся при применении каждого из компонентов.

Лозартан

В клинических исследованиях и постмаркетинговом опыте были зарегистрированы следующие побочные реакции:

Часто

- бессонница, головная боль, головокружение
- кашель, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, синусит, патологии синуса;
- боль в животе, тошнота, диарея, диспепсия
- мышечные судороги, боли в спине, боли в ногах, миалгия
- нарушение функции почек, почечная недостаточность
- астения, утомляемость, боли в груди
- гиперкалиемия, незначительное снижение гематокрита и гемоглобина, гипогликемия

Нечасто

- анемия, пурпура Шенлейн-Геноха, экхимоз, гемолиз
- анорексия, подагра
- беспокойство, тревога, панические расстройства, спутанность сознания, депрессия, необычные сновидения, нарушение сна, сонливость, нарушение памяти
- повышенная возбудимость, парестезия, периферическая нейропатия, тремор, мигрень, обморок
- нечеткость зрения, чувство жжения в глазах, конъюнктивит, снижение остроты зрения
- вертиго, звон в ушах
- гипотензия, ортостатическая гипотензия, боль в области грудины, стенокардия, АВ-блокада II степени, цереброваскулярные нарушения, инфаркт миокарда, сердцебиение, аритмии (мерцание предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков)
- васкулит
- фарингеальный дискомфорт, фарингит, ларингит, диспноэ, бронхит, носовые кровотечения, ринит, заложенность дыхательных путей
- запор, зубная боль, сухость во рту, метеоризм, гастрит, рвота, непроходимость кишечника
- алопеция, дерматит, сухость кожи, эритема, гиперемия, фоточувствительность, зуд, сыпь, крапивница, потливость
- боль в руке, отечность суставов, боль в коленях, костно-мышечные боли, боли в плечах, ригидность суставов, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, мышечная слабость

- никтурия, императивные позывы к мочеиспусканию, инфекции мочевыводящих путей
- снижение либидо, эректильная дисфункция/импотенция
- отечность лица, отек, лихорадка
- незначительно повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке

Редко

- анафилактические реакции, ангионевротический отек Квинке, включая отек гортани и голосовой щели, ведущее к обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка, у некоторых из этих пациентов были описаны случаи отека Квинке, возникшего при приеме других лекарств, включая ингибиторов АПФ

Очень редко

- повышение печеночных ферментов и билирубина

Частота не известна

- тромбоцитопения
- панкреатит
- нарушения функции печени
- рабдомиолиз
- гриппоподобный симптом, недомогание
- гипонатриемия

Гидрохлоротиазид

Часто

- головная боль

Нечасто

- агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, пурпура, тромбоцитопения
- анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипонатриемия
- бессонница
- временное снижение остроты зрения, ксантопсия
- некротический ангиит (некротический васкулит, кожный васкулит)
- респираторный дистресс-синдром, включая пневмонит и некардиогенный отек легких
- сиаладенит, спазмы, гастрит, тошнота, рвота, диарея, запор
- желтуха (внутрипеченочный холестаза), панкреатит
- фоточувствительность, крапивница, токсический эпидермальный некролиз
- мышечные судороги
- глюкозурия, интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, почечная недостаточность
- лихорадка, головокружение

Редко

- анафилактические реакции

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активным и вспомогательным

компонентам препарата

- повышенная чувствительность к другим препаратам – производным сульфонамидов
- устойчивая к терапии гипокалиемия, гиперкальциемия
- рефрактерная гипонатриемия
- тяжелые нарушения функции печени, холестаза, обструкции желчевыводящих путей
- симптоматическая гиперурикемия / подагра
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина ниже 30мл/мин)
- анурия
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- применение в комбинации с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²)

Лекарственные взаимодействия

Лозартан

Были описаны случаи снижения концентрации активного метаболита при совместном применении рифампицина и флуконазола. Оценка клинических данных таких взаимодействий не проводилась.

При лечении препаратами, блокирующими ангиотензин II или его эффекты, одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), пищевых добавок калия или калийсодержащих заменителей соли может привести к повышению уровня калия в сыворотке крови. Совместное применение данных препаратов не рекомендуется. Как и при лечении другими препаратами, влияющими на выведение натрия, препарат может замедлять выведение лития. Поэтому при одновременном назначении солей лития и АРА II необходимо тщательно контролировать уровень солей лития в сыворотке крови.

При одновременном применении АРА II и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (например, селективных ингибиторов ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислоты в дозах, применяемых для противовоспалительного эффекта), и неселективных НПВС, может отмечаться снижение антигипертензивного действия. Одновременное применение АРА II или диуретиков и НПВС может быть причиной повышенного риска ухудшения функции почек, в том числе острой почечной недостаточности и повышения уровня калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с исходными нарушениями функции почек. Комбинированное лечение следует назначать с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Следует обеспечивать адекватную гидратацию пациентов и контролировать функцию почек после начала комбинированного лечения и периодически в процессе лечения.

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II у некоторых пациентов с нарушениями функции почек, получающих лечение НПВС, в т.ч.

селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, может усугубить нарушение функции почек. Эти эффекты обычно носят обратимый характер.

Двойная блокада (например, путем добавления ингибитора АПФ или алискирена к антагонисту рецептора ангиотензина II) должна быть ограничена в каждом отдельном случае, при этом требуется тщательный контроль артериального давления, функции почек и электролитов. Некоторые исследования показали, что у пациентов с установленным атеросклерозом, сердечной недостаточностью, или с диабетом с поражением органов-мишеней, двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ассоциируется с более высокой частотой гипотензии, обмороков, гиперкалиемии, а также изменением почечной функции (в том числе острой почечной недостаточностью), по сравнению с использованием одного ренин-ангиотензин-альдостеронового агента. Запрещается одновременное применение алискирена с лозартаном у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с почечной недостаточностью (СКФ <60 мл / мин).

Одновременное применение с препаратами, снижающими АД, вызывающими гипотензию, такими как, трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты, баклофен, амифостин: может повышать риск развития артериальной гипотензии.

Гидрохлоротиазид

Следующие лекарственные средства могут взаимодействовать, при одновременном приеме с тиазидными диуретиками:

- Алкоголь, барбитураты или антидепрессанты – могут усиливать существующую ортостатическую гипотензию.
- Антидиабетические препараты (оральные или инсулин) – может возникнуть необходимость в регулировке дозы антидиабетических препаратов. Лечение тиазидами может влиять на толерантность к глюкозе. Метформин должен использоваться с осторожностью, т.к. возникает риск лактацидоза, связанный с возможной функциональной почечной недостаточностью вызванной гидрохлортиазидом
- Другие антигипертензивные средства – могут дать дополнительный антигипертензивный эффект.
- Смолы холестирамина и колестипола – ослабление абсорбции гидрохлоротиазида в присутствии ионообменной смолы. Однократная доза холестирамина или колестипола способна связывать гидрохлоротиазид, и в результате, уменьшать абсорбцию в желудочно-кишечном тракте до 85% и 43%, соответственно.
- Кортикостероиды, АКТГ – повышают дефицит электролитов, особенно, гипокалиемия.
- Прессорные амины (например, адреналин) – эффект прессорных аминов может уменьшаться, однако, не в такой степени, чтобы потребовалась их отмена.
- Недеполяризующие мышечные релаксанты (например, тубокурарин) - потенциальное повышение чувствительности к миорелаксантам.

- Литий-диуретические препараты снижают почечный клиренс лития, что ведет к повышению риска интоксикации литием. Совместное введение этих препаратов не рекомендуется.
- Препараты для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол) потребуются коррекция дозы антиподагрических препаратов, т.к. гидрохлоротиазид может повышать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться увеличение дозы пробенецида или сульфинпиразона. Совместное применение с тиазидами может повысить частоту возникновения реакций гиперчувствительности на аллопуринол.
- Антихолинергические препараты (атропин, биперидин) повышают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики ЖКТ и скорости опорожнения желудка.
- Цитотоксические препараты (циклофосфамид, метотрексат): тиазидные диуретики могут ингибировать выведение цитотоксических препаратов через почки и усиливать их миелосупрессивный эффект.
- В случае применения высоких доз салицилатов гидрохлоротиазид может усиливать их токсическое воздействие на ЦНС.
- Описаны единичные случаи развития гемолитической анемии у пациентов, одновременно получавших гидрохлортиазид и метилдопу.
- Сопутствующее лечение циклоспорином может повышать риск гиперурикемии и осложнений подагры.
- Дигиталисные гликозиды: гипокалиемия или гипوماгнемия, вызванная тиазидными диуретиками, может способствовать развитию аритмий, индуцированных препаратами дигиталиса.
- *Лекарственные препараты, на эффект которых влияют изменения уровней калия в сыворотке:* при одновременном назначении лозартана/гидрохлортиазида с лекарственными препаратами, на эффект которых влияют изменения уровня калия (например, гликозиды дигиталиса и противоаритмические препараты), рекомендуется проводить регулярный контроль уровня калия в сыворотке крови и ЭКГ-мониторинг. Эти меры также рекомендуется проводить при одновременном применении со следующими препаратами, которые могут вызывать желудочковую тахикардию типа "пируэт"(в т.ч. противоаритмическими), поскольку гипокалиемия выступает фактором, предрасполагающим к развитию пируэтной тахикардии:
 - антиаритмические средства класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
 - антиаритмические средства класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
 - антипсихотические препараты (тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамамазин, сульприд, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
 - другие (бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамицин в/в).

- Соли кальция: тиазидные диуретики могут повышать концентрацию кальция в сыворотке, вследствие уменьшения его выведения. При необходимости назначения кальциевых добавок, следует постоянно контролировать сывороточную концентрацию кальция и, соответственно, регулировать дозу кальция.

Влияние на лабораторные показатели.

- Соли кальция – тиазидные диуретики могут повышать уровень кальция в крови за счет уменьшения его выведения. Если должны быть назначены добавки с кальцием, то необходимо контролировать уровень кальция в сыворотке с последующей коррекцией дозы кальция.
- Тиазиды могут влиять на результаты анализа функции паратиреоидных желез, вследствие их воздействия на метаболизм кальция.
- Карбамазепин: существует риск развития симптоматической гипонатриемии. Необходимо проведение клинического и лабораторного мониторинга.
- Йодсодержащие контрастные вещества: в случае дегидратации, вызванной применением диуретиков, возрастает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при приеме высоких доз препаратов йода. Перед началом их введения следует провести регидратацию пациентов.
- Амфотерицин В (для парентерального введения), кортикостероидные гормоны, АКТГ, стимулирующие слабительные или глицерризин (содержится в солодке): гидрохлоротиазид может усилить дисбаланс электролитов, в особенности гипокалемию.

Особые указания

Лозартан

Отек Квинке

Требуется наблюдение за пациентами с отеком Квинке в анамнезе (отек лица, губ, горла, и/или языка)

Гипотензия и уменьшение объема циркулирующей крови.

У пациентов с уменьшением ОЦК и/или гипонатриемией, в связи с усиленной терапией диуретиками, ограничениями в приеме пищевой соли, наличием диареи или рвоты, могут проявиться симптомы гипотензии, особенно после приема первой дозы. Такие состояния необходимо корректировать перед приемом Лозап Плюс.

Электролитный дисбаланс

Электролитный дисбаланс является частым явлением у пациентов с нарушениями функции почек, с или без диабета, и следует его учитывать. Следовательно, нужно тщательно наблюдать за плазменными концентрациями калия и клиренсом креатинина, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью и клиренсом креатинина между 30 и 50 мл/мин.

Единовременное применение калийсберегающих диуретиков, калиевых добавок и калий – содержащих заменителей соли с Лозап Плюс не рекомендуется.

Функциональные расстройства печени

На основании фармакокинетических сведений, показывающих значительное повышение плазменных концентраций лозартана у пациентов с циррозом печени, для пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени в анамнезе Лозап Плюс следует назначать с осторожностью. По пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени терапевтического опыта нет. Следовательно, Лозап Плюс не следует применять пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

Функциональные расстройства почек

Нарушение функции почек может возникать, как следствие подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (особенно у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и существующим нарушением почечной функции). Эти нарушения могут быть обратимыми после прекращения лечения. Лозартан, как и другие препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему, может повышать концентрации мочевины и креатинина в сыворотке у пациентов с билатеральным стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки. Эти изменения нарушения функции почек могут быть обратимыми после прекращения приема препарата. У таких пациентов лозартан должен назначаться с осторожностью.

Трансплантация почек

Не существует данных по пациентам с трансплантированной почкой.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом в основном не отвечают на антигипертензивные лекарственные препараты, действующие на основе ингибирования РААС. Следовательно, применение Лозап Плюс не рекомендуется.

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная болезнь

Как и с прочими антигипертензивными препаратами, избыточное снижение артериального давления при таких патологиях приводит к инфаркту миокарда или инсультам.

Сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью при наличии или отсутствии нарушения почечной функции существует риск тяжелой артериальной гипотензии и нарушения почечных функций (зачастую – острого).

Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и с прочими сосудорасширяющими средствами, следует быть особо осторожными при данных патологиях.

Этнические различия

Как и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, лозартан и прочие антагонисты ангиотензина менее эффективны в снижении артериального давления у афро-американской расы, чем у не афро-американской, вероятно ввиду большей встречаемости низких уровней ренина у афро-американской расы с артериальной гипертензией.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)
Сообщались случаи гипотензии, обморока, инсульта, гиперкалиемии и изменения почечной функции (включая острую почечную недостаточность) у чувствительных пациентов, особенно при комбинированном приеме лекарственных препаратов, которые влияют на эту систему. Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы путем комбинированного приема блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или алискиреном не рекомендуется. Противопоказан комбинированный прием препарата с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²).

Применение при беременности

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) при беременности противопоказано. Если прием АРА II является необходимым, пациенткам, которые планируют беременность, следует перейти на лечение альтернативными гипотензивными препаратами с установленным профилем безопасности. В случае диагностики беременности во время лечения АРА II, терапию следует немедленно прекратить и начать альтернативное лечение.

Гидрохлоротиазид

Гипотензия и водно-солевой дисбаланс

Как и при любой антигипертензивной терапии, у некоторых пациентов может возникать симптоматическая гипотензия. Гидрохлортиазид может усилить нарушения со стороны водно-солевого баланса, например, симптомы гиповолемии, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипомагниемии или гипокалиемии, которые могут развиться при сопутствующей диарее или рвоте. Каждый пациент, принимающий диуретики, нуждается в регулярном мониторинге концентраций электролитов в сыворотке крови, через соответствующие временные интервалы. Может возникнуть гипонатриемия у отечных пациентов в жаркую погоду.

Метаболические и эндокринные эффекты

Лечение тиазидами может приводить к снижению толерантности к глюкозе и, следовательно, приводить к необходимости регулировки дозы антидиабетических лекарств, включая инсулин. Возможна манифестация латентного диабета.

Тиазиды могут понижать элиминацию кальция с мочой, тем самым, несколько повышая содержание кальция в сыворотке. Достоверная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. Прием тиазидов должен быть прекращен перед проведением тестов на оценку функции паращитовидных желез.

Тиазидные диуретики могут повышать уровни холестерина и триглицеридов в сыворотке крови.

У некоторых пациентов, лечение тиазидами может приводить к внезапной гиперурикемии и/или подагре. Поскольку, лозартан уменьшает урикемию, комбинация гидрохлоротиазида с лозартаном уменьшает гиперурикемию,

индуцированную диуретиками.

Нарушение функции печени

Тиазиды должны применяться с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени или с прогрессирующим заболеванием печени.

Разное

У пациентов, получающих лечение тиазидами, реакции гиперчувствительности, могут возникать и при положительном, и при отрицательном анамнезе аллергии или бронхиальной астмы. Известны случаи обострения или возникновения системной красной волчанки после введения тиазидов.

Препарат содержит краситель Ponceau 4R, который может вызывать аллергическую реакцию.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат может оказывать небольшое или умеренное влияние на деятельность, требующую повышенного внимания, координации движений и срочных действий, например, при вождении авто- и мотосредств, управлении механизмами, высотных работах и т.д.

Передозировка

Симптомы: гипотензия, тахикардия или брадикардия, гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия, дегидратация, сердечные аритмии.

Лечение: симптоматическое и адьювантное.

Введение Лозап Плюс должно быть прекращено, и пациент должен находиться под пристальным наблюдением. Возможные терапевтические меры включают стимуляцию рвоты, промывание желудка, если препарат принят недавно, коррекция дегидратации и восстановление электролитного баланса, лечение печеночной комы и гипотензии, применяя установленные методы.

Лозартан

Имеются лишь ограниченные данные по передозировке лозартана у человека. Наиболее вероятными проявлениями передозировки являются гипотензия и тахикардия, однако, также может возникнуть брадикардия, вследствие парасимпатической (вагусной) стимуляции. При возникновении симптоматической гипотензии следует начинать адьювантную терапию.

Лозартан и его активный метаболит не удаляются посредством гемодиализа.

Гидрохлоротиазид

Наиболее распространенные субъективные и объективные симптомы были вызваны дефицитом электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратацией, вызванными избыточным диурезом. При введении дигоксина, гипокалиемия может усилить имеющуюся сердечную аритмию. Повышение выведения гидрохлоротиазида посредством диализа не доказано.

Форма выпуска и упаковка

По 15 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилдихлоридной и фольги алюминиевой.

По 2 и 6 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Зентива к.с., Прага, Чешская Республика.

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Зентива к.с., Прага, Чешская Республика.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан

050013 г. Алматы, ул. Фурманова 187Б

телефон: +7(727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, ул. Фурманова 187 Б

телефон: +7(727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com