

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Фармация комитеті төрағасының  
2019 жылғы “26” 03  
№N020409 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық  
қолдану жөніндегі  
нұсқаулық  
ЛОЗАП ПЛЮС**

**Саудалық атауы**

Лозап Плюс

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Жоқ

**Дәрілік түрі**

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

**Құрамы**

Бір таблетканың құрамында

*белсенді заттар:* 50 мг калий лозартаны, 12,5 мг гидрохлоротиазид,

*қосымша заттар:* маннитол (Е 421), микрокристалды целлюлоза, натрий кроскармеллозасы, повидон 30, магний стеараты,

*Үлбірлі қабықтың құрамы:*

гипромеллоза 2910/5, макрогол 6000, тальк, титанның қостотығы (Е171), хинолинді сары алюминий лагы (Е104), понсо 4R алюминий лагы (Е124), симетикон эмульсиясы SE4 (тазартылған су, полидиметилсилоксан, метилцеллюлоза, сорбин қышқылы).

**Сипаттамасы**

Сары түсті үлбірлі қабықпен қапталған, ұзынша пішінді, екі жақ бетінде сындыратын сызығы бар таблеткалар. Таблеткалар ұзындығы 14 мм жуық, ені – 7 мм жуық.

**Фармакотерапиялық тобы**

Жүрек-қантамыр жүйесі. Ренин-ангиотензин жүйесіне әсер ететін препараттар. Ангиотензин II антагонистері, біріктірілімдері. Диуретиктермен біріктірілген ангиотензин II антагонистері. Диуретиктермен біріктірілген лозартан.

АТХ коды С09DA01

## **Фармакологиялық қасиеттері**

### **Фармакокинетикасы**

#### *Сіңуі*

##### Лозартан

Лозартан ішке қабылданған соң асқазан-ішек жолынан (АІЖ) жақсы сіңеді, карбоксильді метаболит және басқа да белсенді емес метаболиттер түзе отырып метаболизмге ұшырайды. Жүйелік биологиялық жетімділігі 33%-ға жуықты құрайды. Ішке қабылдағаннан кейін лозартан қан плазмасындағы ең жоғарғы концентрациясына 1 сағат ішінде жетеді, ал оның белсенді метаболиті 3 - 4 сағатта жетеді. Ас қабылдау лозартанның плазмалық концентрациясы бейінінде клиникалық тұрғыдан маңызды өзгерістер тудырмайды.

##### Гидрохлортиазид

Ішке қабылдаған соң АІЖ-ден 60-80%-ы сіңеді. Плазмада ең жоғары концентрацияға жету уақыты – 1,5-3 сағат.

#### *Таралуы*

##### Лозартан

Лозартанның және оның белсенді метаболитінің 99%-дан астамы плазма протеиндерімен, бәрінен бұрын альбуминдермен байланысады. Лозартанның таралу көлемі 34 литрді құрайды. Зерттеулер лозартанның гематоэнцефалдық бөгет арқылы өте нашар өтетінін көрсетті.

##### Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид плацентарлық бөгет арқылы өтеді және емшек сүтіне бөлінеді, бірақ гематоэнцефалдық бөгет арқылы өтпейді.

#### *Биотрансформациясы*

##### Лозартан

Лозартан бауыр арқылы «алғаш өту» әсеріне ұшырайды. Лозартанның ішілетін немесе вена ішіне дозасының 14%-ға жуығы белсенді метаболитке айналады.

Сондай-ақ белсенді емес метаболиттер: олардың негізгі екеуі бүйір бутилді тізбектің гидроксилденуі жолымен түзіледі және маңызы азырақ метаболит – N-2 тетразол глюкуроид түзіледі.

##### Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид метаболизденбейді.

#### *Элиминациясы*

##### Лозартан

Лозартанның плазмалық клиренсі минутына 600 мл-ге жуықты құрайды, белсенді метаболиттің плазмалық клиренсі – минутына 50 мл-ге жуық.

Лозартанның бүйрек клиренсі минутына 74 мл-ге жуықты құрайды, белсенді метаболиттің бүйрек клиренсі – минутына 26 мл-ге жуық.

Лозартанның және оның белсенді метаболитінің фармакокинетикасы калий лозартанының ішілетін дозасы 200 мл-ге дейінгі аралықтағы дозаға байланысты болады.

Ішке қабылдағаннан кейін лозартанның және оның белсенді метаболитінің плазмалық кконцентрациясы полиэкспоненциальді түрде төмендейді, лозартанның  $T_{1/2}$  – 2 сағатқа жуық, белсенді метаболитінікі – 6-9 сағат. Күніне 1 рет 100 мг дозадағы лозартан жағдайында лозартан да, оның белсенді метаболиті де плазмада жиналып қалмайды.

Лозартанның ішілетін дозасының шамамен 4%-ы жуығы несеппен бірге өзгермеген күйінде, 6%-ға жуығы белсенді метаболит түрінде бөлініп шығады. Лозартан және оның метаболиттері өтпен де, несеппен де шығарылады. Радиоактивті таңбаланған  $^{14}C$  лозартанды енгізгеннен кейін несепте радиоактивтілік 35%, ал 58% - нәжісте табылады.

**Гидрохлоротиазид**

Гидрохлоротиазид метаболизденбейді және бүйрек арқылы тез шығарылады. Препаратты қабылдаған соң, ең кем дегенде 24 сағат бойы,  $T_{1/2}$  5,6-14,8 сағатты құрайтыны анықталған. Гидрохлоротиазидтің ішілетін дозасының кем дегенде 61%-ы өзгермеген күйінде 24 сағат ішінде бөлініп шығады.

*Пациенттердің жеке дара топтарындағы фармакокинетика:*

*Егде жастағы пациенттер*

Лозартан – Гидрохлоротиазид

Артериялық гипертензиясы бар егде жастағы пациенттерде лозартан мен оның белсенді метаболитінің плазмалық концентрациясы мен гидрохлоротиазидтің сіңуінің артериялық гипертензиясы бар жасырақ пациенттердегі осы көрсеткіштерден нақты айырмашылығы жоқ.

*Бауыр функциясының бұзылуы*

Лозартан

Алкоголь әсерінен болған, ауырлық дәрежесі жеңіл және орташа дәрежелі бауыр циррозы бар пациенттерде ішке қабылдағаннан кейін лозартанның және оның белсенді метаболитінің плазмалық концентрациялары, ерікті-жас еркектердегіге қарағанда, тиісінше 5 және 1,7 есе жоғары болды.

Лозартан және оның белсенді метаболиттері гемодиализ арқылы шығарылмайды.

**Фармакодинамикасы**

Лозап Плюс – құрамында калий лозартаны және гидрохлортиазид бар біріктірілген препарат. Әр компонентті жеке алғанға қарағанда, ол үлкен дәрежеде айқын гипотензивті әсер береді. Лозап Плюстің диурездік әсері бар, оның құрамына кіретін гидрохлоротиазид рениннің плазмадағы белсенділігін арттырады, альдостерон секрециясын ұлғайтады, қан сарысуындағы калий концентрациясын азайтады және ангиотензин II деңгейін жоғарылатады.

Лозартанды қолдану ангиотензин II-нің барлық физиологиялық тұрғыдан маңызды әсерлерін бөгейді және (альдостеронды бәсеңдету арқылы) диуретикалық емге байланысты калий жоғалтуды азайта алады. Лозартанның орташа және өткінші урикозуриялық әсері бар. Гидрохлоротиазид, көрсетілгендей, қандағы несеп қышқылының

концентрациясын орташа арттырады, лозартан диуретиктермен индукцияланған гиперурикемияны азайтады.

Лозап Плюстің гипертензияға қарсы әсері 24 сағат бойы сақталады. Ұзақтығы ең кем дегенде 1 жылдық клиникалық зерттеулерде гипертензияға қарсы әсері демеуші еммен сақталды. Артериялық қысымның (АҚ) нақты төмендеуіне қарамастан, Лозап Плюсті қабылдау жүректің жиырылу жиілігіне нақты клиникалық әсерін тигізген жоқ. Клиникалық зерттеулерде 12 аптадан кейін біріктірілген 50 мг лозартан/12,5 мг гидрохлоротиазидпен емдеу отырған қалпында диастолалық АҚ орташа 13,2 мм.сын. бағ. төмендеуіне алып келді.

50 мг лозартан /12,5 мг гидрохлоротиазид біріктірілімі, қай этносқа жататынына қарамастан, жастау (65 жастан кіші) және егде (65 жас және одан жоғары) жастағы еркектер мен әйелдерде АҚ төмендеуіне әсер етті; препарат гипертензияның барлық сатысында тиімді.

### *Лозартан*

Лозартан ангиотензин II ( AT1 типі) рецепторларының іріктегіш антагонистері болып табылады. Ангиотензин II қан тамырлары қабырғасындағы тегіс бұлшықеттегі, бүйрек үсті безіндегі, бүйректегі және жүректегі AT1 рецепторларымен байланысады және вазоконстрикция мен альдостеронның босап шығуын қоса, біршама маңызды биологиялық реакцияларды индукциялайды. Ангиотензин II сондай-ақ тегіс бұлшықет жасушаларының пролиферациясын стимуляциялайды.

Лозартан мен оның фармакологиялық тұрғыдан белсенді метаболиті көмір қышқылы (E-3174) ангиотензин II-нің барлық маңызды физиологиялық әсерін оның шығу тегіне және синтезделу жолына қатыссыз бөгейді.

Лозартанның гипертензияға қарсы әсері және альдостеронның плазмалық концентрациясының азаюы тіпті ангиотензин II деңгейі өскенде де сақталады, бұл ангиотензин II рецепторының бөгеуінің тиімділігін көрсетеді.

Лозартанды тоқтатқаннан кейін ренин және ангиотензин II плазмалық белсенділігі көрсеткіштері 3 күн ішінде бастапқы мәніне қайтып оралады.

Лозартан AT1 рецептормен іріктеп байланысады және мұндайда жүрек-қантамырлар жүйесін реттеуде маңызды болып табылатын ионды өзекшелердің немесе гормондардың басқа рецепторларының байланысуы немесе блокадасы болмайды. Лозартан брадикининнің бұзылуына жауап беретін АӨФ ферментін (II киназаны) бәсеңсітпейді. Осылайша, брадикинин арқылы болған жағымсыз әсерлерді ұлғайтпайды.

Лозартанмен ем алған пациенттердегі жөтелдің туындау жиілігіне баға беру үшін арнайы жүргізілген зерттеулерде АӨФ тежегіштерімен емделген пациенттерге қарағанда, лозартанмен немесе гидрохлоротиазидпен емделген пациенттерде жөтелдің туындау жиілігі ұқсас болды, бірақ АӨФ тежегіштерімен емделген пациенттерге қарағанда едәуір төмен. 4131 пациент қатыстырылған клиникалық салыстырмалы жасырын 16 талдауда

лозартанмен емделген (3,1%) пациенттерден жөтел туралы кездейсоқ мәлімдемелер жиілігі, плацебомен емделген (2,6%) және гидрохлоротиазидпен емделген (4,1%) пациенттерден түскен тап сондай мәлімдемеге жуық болды, және сол кезде АӨФ тежегіштерімен емделген пациенттердегі жөтел туралы мәлімдемелер жиілігі 8,8% құрады.

Протеинуриямен бірге артериялық гипертензиясы бар, бірақ қант диабеті қатарласпайтын пациенттерде калий лозартанын қолдану протеинурияның елеулі азаюына және альбумин мен иммуноглобулин G фракцияларының шығарылуына әкелді. Лозартанмен емдегенде шумақтық сүзілу жылдамдығы сақталады және сүзілу фракциясы төмендейді.

Жалпы алғанда, лозартан ұзақ уақытқа созылған ем барысында сақталатын қан сарысуындағы несеп қышқылының (әдетте 0,4 мг/100 мл-ден азырақ) деңгейін азайтады.

Лозартан автономды рефлексстерге әсер етпейді және плазмадағы норадреналиннің деңгейіне тұрақты әсері жоқ.

Сол жақ қарынша қызметінің жеткіліксіздігі бар науқастарда он гемодинамика және нейроромональді әсерлер лозартанның 25 мг және 50 мг дозаларымен индукцияланады, бұл әсер жүрек индексінің жоғарылауымен, өкпенің қылтамырлық қысымының (қысымды сыналайтын) төмендеуімен, альдостерон мен норадреналиннің айналымдағы деңгейінің төмендеуіне сәйкес жүректің жиырылу жиілігі мен орташа жүйелік артериялық қысымның қантамырлар жүйесінің төзімділігімен сипатталады. Гипотензияның пайда болу жиілігі жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде дозаға тәуелді болды.

Жеңіл және орташа эссенциальді гипертензиясы бар пациенттерде лозартанды тәулігіне 1 рет қабылдау систолалық және диастолалық артериялық қысымның елеулі түрде төмендеуіне әкелді. Артериялық гипертензиясы бар пациенттердің лозартан қабылдауды тоқтатуы артериялық қысымның күрт көтерілуіне әкелмеді (кері реакция). Байқалған артериялық қысымның төмендеуіне қарамастан лозартан жүрек жиырылу жиілігіне клиникалық елеулі әсер етпеді. Лозартанның әсерлер мен әйелдер үшін, артериялық гипертензиясы бар жас (65 жасқа дейінгі) және егде пациенттердегі тиімділігі бірдей.

### *Гидрохлоротиазид*

Гидрохлоротиазид тиазидті диуретик болып табылады. Тиазидті диуретиктердің гипертензияға қарсы әсерінің дәл механизмі белгісіз. Ол бүйрек өзекшелерінде электролиттердің қайта сіңуінің механизміне әсер етеді, натрий және хлоридінің шамамен бірдей мөлшерде шығарылуын тікелей ұлғайтады. Гидрохлоротиазидтің диуретикалық әсері плазма көлемін азайтады, рениннің плазмадағы белсенділігін ұлғайтады және сарысудағы калий деңгейін төмендетумен, калий және бикарбонат жойылуын кейіннен ұлғайтуымен альдостерон өндірілуін күшейтеді. Ренин-альдостеронды байланыс ангиотензин II байланысты және

сондықтан ангиотензин II рецепторларының антагонистерін бір мезгілде қабылдау тиазидті диуретиктерден туындаған калий жойылуының орнын толтырады.

Ішке қабылдағаннан кейін, диурез 2 сағат ішінде басталады, ең жоғары шыңына шамамен 4 сағаттан соң жетеді және 6-12 сағат бойы сақталады, гипертензияға қарсы әсері 24 сағатқа дейін сақталады.

### **Қолданылуы**

- артериялық қысымы лозартанмен немесе гидрохлортиазидпен монотерапиямен талапқа сай бақыланбайтын пациенттерде, эссенциалды артериялық гипертензияны емдеуде

### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Лозап плюс таблеткаларын сумен іше отырып, жұту керек.

Лозап плюс ішке тамақ ішуге байланыссыз қабылданады.

Бұл бекітілген біріктірілім артериялық гипертензияның бастапқы емі үшін қолданылмайды. Лозап Плюс гипертензияға қарсы басқа препараттармен қолданылуы мүмкін.

Артериялық қысымын (АҚ) талапқа сай бақылау мүмкін болмайтын пациенттерде монотерапиядан біріктірілген препаратпен емге ауысудың клиникалық дұрыстығы қарастырылған жағдайларда жеке-дара компоненттері (лозартан және гидрохлортиазид) үшін доза таңдау ұсынылады.

Лозап плюстің демеуші дозасы тәулігіне 1 таблетканы құрайды. Осы дозалауда АҚ талапқа сай бақылау мүмкін болмаған пациенттер үшін

Лозап плюс дозасы тәулігіне 1 рет 2 таблеткаға дейін ұлғайтылуы мүмкін.

Лозап плюстің ең жоғары дозасы тәулігіне 1 рет 2 таблетканы құрайды.

Негізінде гипотензиялық әсеріне ем басталғаннан кейін 3-4 апта ішінде қол жетеді.

*Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде және гемодиализдегі пациенттерде қолданылуы*

Ауырлығы орташа бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде бастапқы дозаны реттеу талап етілмейді (креатинин клиренсі 30-50 мл/мин).

Гемодиализдегі пациенттерге лозартан және гидрохлоротиазид таблеткаларын қабылдау ұсынылмайды. Лозап плюс таблеткаларын ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолдануға болмайды (креатинин клиренсі <30 мл/мин) (Қолдануға болмайтын жағдайлар бөлімін қараңыз).

*Айналымдағы қан көлемі төмендеуі бар пациенттерде қолданылуы (АҚК)*

Лозап плюсті қабылдауды бастағанға дейін АҚК және/немесе электролиттік бұзылуын түзету керек.

*Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолданылуы*

Лозап плюсті ауыр бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолдану қарсы көрсетілімді (Қолдануға болмайтын жағдайлар бөлімін қараңыз).

*Егде жастағы пациенттерде қолданылуы*

Егде жастағы пациенттерге дозаны арнайы таңдау қажеттілігі жоқ.

*Педиатрияда қолданылуы*

Лозап Плюс препаратын 0-18 жасқа дейінгі балаларда қолданудың қауіпсіздігі және тиімділігі анықталмаған, сондықтан Лозап Плюс 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерге ұсынылмайды.

### **Жағымсыз әсерлері**

Лозартанмен/гидрохлоротиазидпен клиникалық зерттеулерде дәрілік заттар біріктіріліміне байланысты жағымсыз реакциялар бақыланбаған. Лозартанды және/немесе гидрохлоротиазидті бөлек қолданғанда жағымсыз реакциялары бұрынғы бақыланған реакциялармен шектеледі.

Бақыланатын клиникалық зерттеулерде эссенциальді гипертензиясы бар лозартан және гидрохлоротиазидпен ем қабылдаған пациенттерде жалғыз жағымсыз реакция бас айналуы болды, бұл плацебоға қарағанда пациенттердің 1%-да немесе одан да көбінде жиі кездесті.

Бұдан басқа лозартан / гидрохлоротиазид біріктірілімін қолдану барысында басқа да жағымсыз реакциялар туралы хабарланған.

Төменде барлық жағымсыз реакциялар көрсетілген, олар туралы лозартан және гидрохлоротиазид біріктірілімін қолдану кезінде мәлімделді.

Жағымсыз реакциялардың туындау жиілігі төмендегі түрде бағаланады: «өте жиі» ( $\geq 1/10$ ), «жиі» ( $\geq 1/100$  –ден  $< 1/10$  дейін), «жиі емес» ( $\geq 1/1000$ -ден  $< 1/100$  дейін), «сирек» ( $\geq 1/10000$  –нан  $< 1/1000$  дейін), «өте сирек» ( $< 1/10000$ ), «жиілігі белгісіз» (қолда бар деректерге сүйеніп анықтауға болмайды).

*Сирек*

- гепатит,
- гипергликемия, АЛТ жоғарылауы

*Жиілігі белгісіз*

- дисгевзия (дәм сезу бұрмалануы)
- дозаға тәуелді ортостатикалық әсер
- қызыл жегінің терідегі түрі

Бұдан басқа, лозартан калий/гидрохлоротиазидты қолданғанда компоненттердің әрқайсысын қолданғанда бақыланған келесі жағымсыз реакциялар бақылануы мүмкін.

Лозартан

Клиникалық зерттеулерде және постмаркетингтік тәжірибеде төмендегі жағымсыз реакциялар тіркелді:

*Жиі*

- ұйқысыздық, бас ауыруы, бас айналуы
- жөтел, жоғары тыныс жолдарының инфекциялары, мұрын бітелуі, синусит, синус патологиясы;
- іштің ауыруы, жүрек айнуы, диарея, диспепсия
- бұлшықет құрысулары, арқаның ауыруы, аяқ ауыруы, миалгия
- бүйрек функциясының бұзылуы, бүйрек жеткіліксіздігі

- астения, қажығыштық, кеуденің ауыруы
- гипергликемия, гематокрит және гемоглобиннің елеусіз төмендеуі, гипогликемия

*Жиі емес*

- анемия, Шенлейн-Генох пурпурасы, экхимоз, гемолиз
- анорексия, подагра
- мазасыздық, үрейлену, үрейлі шабуыл, сананың шатасуы, депрессия, әдеттен тыс түстер, ұйқы бұзылуы, ұйқышылдық, жадының бұзылуы
- жоғары қозғыштық, парестезия, шеткері нейропатия, тремор, бас сақинасы, естен тану
- анық көрмеу, көзде күйдіру сезімі, конъюнктивит, көру өткірлігінің төмендеуі
- вертиго, құлақтағы шуыл
- гипотензия, ортостатикалық гипотензия, төс аумағындағы ауыру, стенокардия, II дәрежелі АВ-блокадасы, цереброваскулярлық бұзылу, миокард инфарктісі, жүрек қағуы, аритмиялар (жүрекше жыпылықтауы, синустық брадикардия, тахикардия, қарыншалық тахикардия, қарыншалардың фибрилляциясы)
- васкулит
- фарингеальді жайсыздық, фарингит, ларингит, диспноэ, бронхит, мұрыннан қан кету, ринит, тыныс жолдарының бітелуі
- іш қатуы, тіс ауыруы, ауыздың құрғауы, метеоризм, гастрит, құсу, ішектің бітелуі
- алопеция, дерматит, терінің құрғауы, эритема, гиперемия, фотосезімталдық, қышыну, бөртпе, есекжем, тершендік
- қолдың ауыруы, буындар ісінуі, тізенің ауыруы, бұлшықеттер мен сүйектердің ауыруы, иықтың ауыруы, буындардың сіресуі, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, бұлшықет әлсіздігі
- никтурия, несеп шығаруға қысылу, несеп шығару жолдарының инфекциялары
- либидо төмендеуі, эректильді дисфункция/импотенция
- беттің ісінуі, ісіну, қызба
- сарысудағы мочевина және креатинин деңгейінің елеусіз жоғарылауы

*Сирек*

- анафилаксиялық реакциялар, көмей және дауыс саңылауының ісінуін қоса, тыныс жолдарының обструкциясына және/немесе бет, ерін, жұтқыншақ және/немесе тілдің ісінуіне алып келетін ангионевроздық Квинке ісінуі, бұл пациенттердің кейбіреулерінде АӨФ тежегіштерін қоса, басқа дәрілерді қабылдауда туындаған Квинке ісінуі жағдайлары сипатталған

*Өте сирек*

- бауыр ферменттері және билирубин жоғарылауы

*Жиілігі белгісіз*

- тромбоцитопения
- панкреатит



- бауыр функциясының бұзылуы
- рабдомиолиз
- тұмауға ұқсас симптомдар, дімкәстану
- гипонатриемия

### *Гидрохлоротиазид*

#### *Жиі*

- бас ауыруы

#### *Жиі емес*

- агранулоцитоз, апластикалық анемия, гемолиздік анемия, лейкопения, пурпура, тромбоцитопения
- анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипонатриемия
- гипонатриемия
- ұйқысыздық
- көру өткірлігінің уақытша төмендеуі, ксантопсия
- некроттық ангиит (некроттық васкулит, тері васкулиті)
- респираторлық дистресс-синдромы, пневмонит және өкпенің кардиогендік емес ісінуін қоса
- сиаладенит, түйілулер, гастрит, жүрек айнуы, құсу, диарея, іш қатуы
- сарғаю (бауырішілік холестаза), панкреатит
- фотосезімталдық, есекжем, уытты эпидермальді некролиз
- бұлшықет құрысулары
- гликозурия, интерстициальді нефрит, бүйрек функциясының бұзылуы, бүйрек жеткіліксіздігі
- қызба, бас айналуы

#### *Сирек*

- анафилаксиялық реакциялар

#### *Белгісіз*

- қызыл жегі
- терінің меланомалық емес обыры (базальді-жасушалық обыр және жалпақжасушалы обыр)

### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- препараттың белсенді және қосымша компоненттеріне жоғары сезімталдық
- басқа препараттарға – сульфонамидтер туындыларына жоғары сезімталдық
- емге төзімді гипокалиемия, гиперкальциемия,
- рефрактерлі гипонатриемия
- бауыр функциясының ауыр бұзылулары, холестаза, өт шығару жолдарының обструкциялары
- симптоматикалық гиперурикемия / подагра
- бүйрек функциясының ауыр бұзылулары (креатинин клиренсі минутына

30 мл-ден төмен)

-анурия

-жүктілік және лактация кезеңі

-18 жасқа дейінгі балалар және жасөспірімдер

- қант диабеті немесе бүйрек жеткіліксіздігі (ШСЖ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) бар пациенттерге алискиренмен біріктірілімде қолдану

## **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

### *Лозартан*

Рифампицин және флуконазолды бірге қолданғанда белсенді метаболиттің концентрациясы төмендеуінің жағдайлары сипатталған. Бұндай өзара әрекеттесулердің клиникалық деректерін бағалау жүргізілмеген.

Ангиотензин II немесе оның әсерін бөгейтін препараттармен емдегенде калий жинақтаушы диуретиктерді (мысалы, спиронолактон, триамтерен, амилорид), калий тағам қоспаларын, немесе құрамында калий бар тұз алмастырғыштарын бір мезгілде қолдану қан сарысуындағы калий деңгейінің жоғарылауына алып келуі мүмкін.

Бұл препараттарды бірге қолдану ұсынылмайды. Натрий шығарылуына әсер ететін басқа да препараттармен емдегендегі сияқты бұл препарат литий шығарылуын баяулатуы мүмкін. Сондықтан литий тұздарын және АРА II бір мезгілде тағайындауда қан сарысуындағы литий тұздарының деңгейін мұқият бақылау керек.

АРА II және қабынуға қарсы стероидты емес дәрілерді (ҚҚСД) (мысалы, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) селективті тежегіштерін, ЦОГ-2 қабынуға қарсы әсері үшін қолданылатын дозаларда ацетилсалицил қышқылын) және селективті емес ҚҚСД бір мезгілде қолданғанда гипертензияға қарсы әсері азайғаны анықталды.

АРА II немесе диуретиктерді және ҚҚСД бір мезгілде қолданғанда бүйрек функциясының нашарлауының жоғары қаупінің себебі болуы мүмкін, оның ішінде жедел бүйрек жеткіліксіздігі және қан сарысуындағы калий деңгейінің жоғарылауы, әсіресе бүйрек функциясының бастапқы бұзылуы бар пациенттерде. Біріктірілген емді сақтықпен тағайындау керек, әсіресе егде жастағы пациенттерде. Пациенттерде талапқа сай гидратацияны қамтамасыз ету керек және біріктірілген емді бастағаннан кейін және мезгіл-мезгіл ем барысында бүйрек функциясын бақылау керек.

ҚҚСД, оның ішінде ЦОГ-2 селективті тежегіштерімен ем қабылдайтын бүйрек функциясы бұзылуы бар кейбір пациенттерде ангиотензин II рецепторларының антагонистерін қолдану бүйрек функциясы бұзылуын ушықтыруы мүмкін. Бұл әсерлер әдетте қайтымды сипатта.

Қосарлы блокада (мысалы, АӨФ тежегіштерін қосу жолымен немесе алискиренді ангиотензин II рецепторы антагонисіне) әрбір жеке дара жағдайда шектеулі болуы тиіс, бұл арада артериялық қысымға, бүйрек функциясына және электролиттерге мұқият бақылау керек.

Кейбір зерттеулер анықталған атеросклерозы, жүрек жеткіліксіздігі немесе нысана ағзаларының зақымдануы бар диабетпен пациенттерде бір ренин-

ангиотензин-альдостерон агентін пайдаланумен салыстырғанда ренин-ангиотензин-альдостеронды жүйесінің қосарлы блокадасы жоғарырақ жиіліктегі гипотензиямен, естен танумен, гиперкалиемиямен, сондай-ақ бүйрек функциясының өзгерістерімен (оның ішінде жедел бүйрек жеткіліксіздігімен) астасады. Қант диабеті немесе бүйрек жеткіліксіздігі бар (ШСЖ <60 мл / мин) пациенттерде алискиренді лозартанмен бір мезгілде қабылдауға тыйым салынады.

АҚ төмендететін, гипотензия туындататын, үшциклдық антидепрессанттар, психозға қарсы препараттар, баклофен, амифостин сияқты препараттармен бір мезгілде қолдану: артериялық гипотензияның даму қаупін жоғарылатуы мүмкін.

### *Гидрохлоротиазид*

Төмендегі дәрілік заттар тиазидті диуретиктермен бір мезгілде қабылданғанда өзара әрекеттесуі мүмкін:

- Алкоголь, барбитураттар немесе антидепрессанттар - осыған дейінгі ортостатикалық гипотензияны күшейтуі мүмкін.
- Диабетке қарсы препараттар (ішілетін немесе инсулин) – диабетке қарсы препараттардың дозасын реттеу қажеттігі туындауы мүмкін. Тиазидтармен ем глюкозаға толеранттылығына әсер етуі мүмкін. Метформин сақтықпен пайдаланылуы тиіс, өйткені гидрохлортиазидтан туындайтын болжамды функционалдық бүйрек жеткіліксіздігімен байланысты лактацидоз қаупі туындайды
- Гипертензияға қарсы басқа дәрілер – гипертензияға қарсы қосымша әсер беруі мүмкін.
- Холестирамин және колестипол шайыры – ион алмастырушы шайырлардың қатысуымен гидрохлортиазидтің сінуі әлсізденеді. Холестираминнің немесе колестиполдың бір реттік дозасы гидрохлортиазидті байланыстыруға және соның нәтижесінде асқазан-ішек жолында сінуін тиісінше 85%-ға және 43%-ға азайтуға қабілетті.
- Кортикостероидтар, АКТГ – әсіресе гипокалиемия электролиттер тапшылығын жоғарылатады.
- Прессорлық аминдер (мысалы, адреналин) – прессорлық аминдердің әсері төмендеуі мүмкін, алайда оларды ауыстыру талап етілетін дәрежеде емес.
- Деполяризацияламайтын бұлшықеттік релаксанттар (мысалы, тубокурарин) – миорелаксанттарға сезімталдығының потенциалды жоғарылауы.
- Литий-диуретикалық препараттар литийдің бүйрек клиренсін төмендетеді, бұл литиймен уыттану қаупін арттырады. Бұл препараттарды қатар енгізуге болмайды.
- Подаграны емдеуге арналған препараттар (пробенецид, сульфинпиразон және аллопуринол) подаграға қарсы препараттардың дозасын түзету талап етіледі, өйткені гидрохлортиазид қан сарысуындағы несеп

қышқылының деңгейін жоғарылатуы мүмкін. Пробенецид немесе сульфипиразонның дозасын арттыру талап етілуі мүмкін. Тиазидтермен бірге қолдану аллопуринолға аса жоғары сезімталдық реакциялары туындау жиілігін арттыруы мүмкін.

- Антихолинергиялық препараттар (атропин, биперидин) АІЖ моторикасын төмендету және асқазан босатылу жылдамдығы есебінен тиазидті диуретиктердің биожетімділігін жоғарылатады.
- Цитоуытты препараттар (циклофосфамид, метотрексат): тиазидті диуретиктер цитоуытты препараттарды бүйрек арқылы шығаруды тежеуі және олардың миелосупрессивтік әсерін күшейтуі мүмкін.
- Салицилаттардың жоғары дозаларын қолданған жағдайда гидрохлортиазид олардың ОЖЖ уытты әсерін күшейтуі мүмкін.
- Гидрохлортиазид және метилдопаны бір мезгілде қабылдаған пациенттерде гемолиттік анемия дамуының жеке дара жағдайлары сипатталған.
- Циклоспоринмен қатарлас ем гиперурикемия қаупін және подагра асқыну қаупін жоғарылатуы мүмкін.
- Дигиталисті гликозидтер: тиазидті диуретиктерден туындаған гипокалиемия немесе гипомагниемия дигиталис препараттарымен индукцияланған аритмия дамуына ықпал етуі мүмкін.
- *Сарысудағы калий деңгейінің өзгерістері тиімділігіне әсер ететін дәрілік препараттар:* лозартан/гидрохлортиазидты калий деңгейінің өзгерістері тиімділігіне әсер ететін дәрілік препараттармен (мысалы, дигиталис гликозидтері және аритмияға қарсы препараттар) бір мезгілде тағайындағанда қан сарысуындағы калий деңгейіне ұдайы бақылау және ЭКГ-мониторинг жүргізу ұсынылады. Бұл шараларды сондай-ақ "пируэт" типті қарыншалық тахикардияны (оның ішінде аритмияға қарсы) туындатуы мүмкін төмендегі препараттармен бір мезгілде қолданғанда жүргізу ұсынылады, өйткені гипокалиемия пируэтті тахикардия дамуына бейімдейтін фактор болып табылады:
  - IA класының антиаритмиялық дәрілері (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
  - III класының антиаритмиялық дәрілері (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
  - психозға қарсы препараттар (тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемазин, сульприд, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
  - басқалары (бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/і, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамицин в/і).
- Кальций тұздары: тиазидті диуретиктер оның шығарылуының азаюы салдарынан сарысудағы кальций концентрациясын жоғарылатуы мүмкін. Кальций қоспаларын тағайындау қажет болғанда, сарысудағы кальций концентрациясын үнемі бақылау керек, және тиісінше кальций дозасын реттеу керек.

### *Зертханалық көрсеткіштерге әсері.*

- Кальций тұздары – тиазидті диуретиктер оның шығарылуы азаюы есебінен қандағы кальций деңгейін жоғарылатуы мүмкін. Егер кальцийге қоспалар тағайындалуы тиіс болса, кейін кальций дозасын түзей отырып, сарысудағы кальций деңгейін бақылау керек.
- Тиазидтер кальцийдің метаболизміне әсер етуі салдарынан, паратиреоидты бездер функциясына жүргізілген талдаулар нәтижесіне ықпалын тигізуі мүмкін.
- Карбамазепин: симптоматикалық гипонатриемия даму қаупі бар. Клиникалық және зертханалық мониторинг жүргізу керек.
- Құрамында йоды бар контрастылы заттар: диуретиктер қолданудан туындаған дегидратация жағдайында жедел бүйрек жеткіліксіздігі даму қаупі артады, әсіресе йод препараттарының жоғары дозаларын қабылдағанда. Оларды енгізер алдында пациенттерді регидратациялауды жүргізу керек.
- Амфотерицин В (парентеральді енгізуге арналған), кортикостероидты гормондар, АКТГ, стимуляциялаушы іш жүргізетіндер немесе глицирризин (қызыл мия құрамындағы): гидрохлортиазид электролиттер теңгерімсіздігі күшеюін, әсіресе гипокалемияны туындатуы мүмкін.

### **Айрықша нұсқаулар**

#### *Лозартан*

#### *Квинке ісінуі*

Сыртартқысында Квинке ісінуі (бет, ерін, тамақ және/немесе тіл ісінуі) бар пациенттерді бақылау талап етіледі.

#### *Гипотензия және айналымдағы қан көлемінің азаюы.*

АҚК азаюы және/немесе гипонатриемиясы бар пациенттерде ас тұзын қолдануды шектейтін, диаеря немесе құсу болатын, диуретиктермен қабылданатын емге байланысты әсіресе бірінші доза қабылдағаннан кейін гипотензия симптомдары білінуі мүмкін. Лозап Плюс қабылдар алдында бұндай жай-күйді түзету керек.

#### *Электролиттік теңгерімнің бұзылуы*

Электролиттік теңгерімнің бұзылуы, диабеті бар немесе онсыз болатын, бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде өте жиі құбылыс екендігін ескерген жөн. Калийдің плазмалық концентрациясын және креатинин клиренсін әсіресе, жүрек жеткіліксіздігі бар және креатинин клиренсі минутына 30 және 50 мл арасында болатын пациенттерде мұқият қадағалауы керек.

Калий жинақтаушы диуретиктерді, калий қоспаларын және құрамында калий бар тұздың орнын алмастырғыштарын Лозап Плюспен бір уақытта қолдануға болмайды.

#### *Бауырдың функциялық бұзылыстары*

Бауыр циррозы бар пациенттерде лозартанның плазмалық концентрацияларының едәуір жоғарылағанын көрсететін

фармакокинетикалық мәліметтер негізінде, анамнезінде бауыр функциясының жеңіл және орташа бұзылуы бар пациенттер үшін Лозап Плюсті сақтықпен тағайындау керек. Бауыр функциясының бұзылуы ауыр пациенттерге қатысты емдік тәжірибе жоқ. Демек, Лозап Плюсті бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар пациенттерге қолданбаған жөн.

#### *Бүйрек функциялық бұзылыстары*

Бүйрек функциясының бұзылуы ренин-ангиотензинді жүйенің басылуы салдары ретінде пайда болуы мүмкін (әсіресе ауыр жүрек жеткіліксіздігі бар және бұрыннан бар бүйрек функциясы бұзылуы бар пациенттерде). Бұл бұзылулар ем тоқтағаннан кейін қайтымды болуы мүмкін.

Лозартан ренин-ангиотензинді жүйеге ықпалын тигізетін басқа да препараттар сияқты бүйрек артериясының билатеральді стенозы бар немесе жалғыз бүйрек артериясының стенозы бар пациенттерде қан сарысуындағы креатинин мен мочевина концентрацияларын жоғарылатуы мүмкін.

Бүйрек функциясының бұзылуындағы бұл өзгерістер препарат қабылдауды тоқтатқаннан кейін қайтымды болуы мүмкін. Бұндай пациенттерде лозартан сақтықпен тағайындалуы тиіс.

#### *Бүйрек трансплантациясы*

Бүйрегі трансплантацияланған пациенттерге қатысты деректер жоқ.

#### *Алғашқы гиперальдостеронизм*

Алғашқы гиперальдостеронизмі бар пациенттер негізінен РААЖ тежелуінің негізінде әсер ететін, гипертензияға қарсы дәрілік препараттарға реакция бермейді. Демек, Лозап Плюсті қолдану ұсынылмайды.

#### *Жүректің ишемиялық ауруы және цереброваскулярлы ауруы*

Гипертензияға қарсы басқа да препараттар сияқты, осындай патологияларда артериялық қысымның шамадан тыс төмендеуі миокард инфарктісіне немесе инсультке әкеп соғады.

#### *Жүрек жеткіліксіздігі*

Бүйрек функциясы бұзылған немесе бұзылмаған, жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде ауыр артериялық гипотензия және бүйрек функциясының бұзылу (көбіне – жедел) қаупі бар.

#### *Қолқа және митральді клапандардың стенозы, обструктивті гипертрофиялық кардиомиопатия*

Қантамырларды кеңейтетін басқа да дәрілердегі сияқты, осы патологияларда аса сақ болған жөн.

#### *Этникалық айырмашылықтар*

Басқа да ангиотензин өзгертуші фермент тежегіштерінің, лозартан және басқа да ангиотензин антагонистері сияқты, афро-американдық нәсілдерде, афро-американдық емес нәсілдерге қарағанда, артериялық қысымды төмендетудегі тиімділігі аз, бұл артериялық гипертензиясы бар афро-американдық нәсілдерде рениннің төмен деңгейде кездесуінің көптігінен болуы мүмкін

*Ренин-ангиотензин-альдостеронды жүйесінің қосарлы блокадасы (РААЖ)*  
Сезімтал, әсіресе осы жүйеге әсер етуші дәрілік препараттарды біріктірілімде қабылдаушы пациенттерде гипотензия, естен тану, инсульт, гиперкалиемия және бүйрек функциясының өзгерістері (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) жағдайлары туралы хабарланған.

Ангиотензин II рецепторларының блокаторын (БРА) ангиотензин-I-өзгертуші фермент тежегішімен (АӨФТ) немесе алискиренмен біріктірілімде қабылдау жолымен ренин-ангиотензин-альдостеронды жүйесінің қосарлы блокадасы ұсынылмайды. Қант диабеті немесе бүйрек жеткіліксіздігі (ШСЖ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) бар пациенттерге препаратты алискиренмен біріктірілімде қабылдау қарсы көрсетілімде.

*Жүктілікте қолданылуы*

Ангиотензин II (АРА II) рецепторларының антагонистерін жүктілікте қолдану қарсы көрсетілімде. Егер АРА II қабылдау жүктілікті жоспарлаған пациенттерге қажет болса, қауіпсіздік бейіні анықталған баламалы гипотензиялық препараттармен емге көшуі керек. АРА II емделу уақытында жүктілік диагностикаланған жағдайда емдеуді дереу тоқтату керек және балама емге көшу керек.

*Гидрохлоротиазид*

*Гипотензия және сулы-тұзды теңгерімсіздік*

Гипертензияға қарсы кез келген емдегі сияқты, кейбір пациенттерде симптоматикалық гипотензия пайда болуы мүмкін. Гидрохлортиазид сұтұз теңгерімі тарапынан болатын, қатарласа жүретін диарея немесе құсу кезінде пайда болуы мүмкін гиповолемия, гипонатриемия, гипохлоремиялық алкалоз, гипомагниемия немесе гипокалиемия симптомдары сияқты бұзылуларды күшейтуі мүмкін. Диуретиктер қабылдап жүрген әрбір пациент тиісті уақыт аралықтарынан кейін, қан сарысуындағы электролиттер концентрациясына жүйелі мониторинг жүргізуді керек етеді. Гипонатриемия ыстық ауа райында ісінетін пациенттерде туындауы мүмкін.

*Метаболизмдік және эндокриндік әсерлері*

Тиазидтермен емдеу глюкозаға төзімділіктің төмендеуіне әкеп соғуы мүмкін, демек, инсулинді қоса есептегенде, диабетке қарсы дәрілердің дозасын реттеу қажет болады. Жасырын диабет манифестациясы болуы мүмкін.

Тиазидтер кальцийдің несеппен бірге шығарылуын төмендете отырып, осылайша, қан сарысуындағы кальций мөлшерін арттырады. Нақты гиперкальциемия жасырын гиперпаратиреоз белгісі болуы мүмкін. Қалқанша маңы безі функциясына тест жасар алдында тиазидті қабылдау тоқтатылуы тиіс.

Тиазидтік диуретиктер қан сарысуында холестерин мен триглицеридтер деңгейін жоғарылатуы мүмкін.

Кейбір пациенттерде тиазидтермен емделу кенеттен болатын гиперурикемия және/немесе подаграға әкеп соғуы мүмкін. Лозартан

урикемияны азайтатын болғандықтан, гидрохлоротиазидтің лозартанмен біріктірілімі диуретиктермен индукцияланған гиперурикемияны азайтады.

*Бауыр функциясы бұзылуы*

Тиазидтер бауыр функциясы бұзылуы бар немесе бауырдың үдемелі ауруы бар пациенттерде сақтықпен қолданылуы тиіс.

*Әртүрлі*

Тиазидпен ем қабылдап жүрген пациенттерде аса жоғары сезімталдық реакциялары анамнезінде аллергия немесе бронх демікпесі оң және теріс болған жағдайда да туындауы мүмкін.

Тиазидті енгізгеннен кейін жүйелік қызыл жегі пайда болғаны немесе оның асқыну жағдайлары болғаны белгілі.

Препарат құрамында аллергиялық реакцияларды туындата алатын Ponceau 4R бояғышы бар.

*Дәрілік препараттың көлікті немесе қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері*

Препарат мысалы, авто- және мотокөлікті жүргізу, механизмдерді басқару, биіктерде жұмыс істеу сияқты т.б. зейінді жұмылдыруды, қимыл үйлесімділігін және әрекет ету шапшаңдығын талап ететін қызметке аздаған немесе орташа әсерін тигізуі мүмкін.

### **Артық дозалануы**

*Симптомдары:* гипотензия, тахикардия немесе брадикардия, гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия, дегидратация, жүрек аритмиялары.

*Емі:* симптоматикалық және адьювантты.

Лозап Плюсті енгізу тоқтатылуы тиіс және пациент қалтқысыз бақылауда болуы керек. Мүмкіндігінше жасалатын емдік шараларға дағдылы әдістерді қолдана отырып құстыру, асқазанды шаю, егер препаратты қабылдағанына көп уақыт болмаса, дегидратациялық түзету және электролиттік теңгерімді қалпына келтіру, бауыр комасын және гипотензияны емдеу жатады.

### *Лозартан*

Адамда лозартанның артық дозалануы жөнінде шектеулі ғана деректер бар. Артық дозаланудың көбірек ықтимал біліністері гипотензия және тахикардия болып табылады, алайда парасимпатикалық (вагусты) стимуляция салдарынан брадикардия да туындауы мүмкін. Симптоматикалық гипотензия пайда болған жағдайда адьювантты емді бастаған жөн.

Лозартан және оның белсенді метаболиті гемодиализ арқылы шығарылмайды.

### *Гидрохлоротиазид*

Көбірек таралған субъективтік және объективтік симптомдар электролиттер тапшылығынан (гипокалиемия, гипохлоремия,



гипонатриемия) және шамадан тыс диурезден болған дегидратациядан туындаған. Дигоксинді енгізгенде гипокалиемия бұрыннан бар жүрек аритмиясын күшейтуі мүмкін. Гидрохлоротиазидтің шығарылуын диализдің жәрдемімен жоғарылату дәлелденген жоқ.

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

Поливинилхлоридті/поливинилдихлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада 15 таблеткадан.

Пішінді 2 және 6 қаптамадан медициналық қолдану жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

### **Сақтау шарттары**

30°C-ден аспайтын температурада сақтау қажет.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **Дәріханадан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Өндіруші**

Зентива к.с., Прага, Чех Республикасы.

### **Тіркеу куәлігінің ұстаушысы**

Санофи-авентис Қазақстан" ЖШС, Қазақстан Республикасы

*Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)*

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Н. Назарбаев д-лы 187 Б

телефон: 8 (727) 244-50-96

факс: 8 (727) 258-25-96

e-mail: [quality.info@sanofi.com](mailto:quality.info@sanofi.com)

*Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)*

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Н. Назарбаев д-лы 187 Б

телефон: 8 (727) 244-50-96

факс: 8 (727) 258-25-96

e-mail: [Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com)