

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название препарата: КО-СЕНТОР® (CO-SENTOR®)

Международное непатентованное название (МНН):
лозартан / гидрохлоротиазид (losartan / hydrochlorothiazide)

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Ко-Сентор® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг/12,5 мг

Действующие вещества: лозартан калия – 50 мг, гидрохлоротиазид – 12,5 мг.

Вспомогательные вещества:

Ядро: магния стеарат, крахмал прежелатинизированный, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая.

Пленочная оболочка: Опадрай II 85F23426 оранжевый (железа оксид черный E 172, солнечный закат желтый E 110, железа оксид желтый E 172, тальк, макрогол 3350, титана диоксид E 171, спирт поливиниловый).

Ко-Сентор® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг/12,5 мг

Действующее вещество: лозартан калия – 100 мг, гидрохлоротиазид – 12,5 мг.

Вспомогательные вещества:

Ядро: магния стеарат, крахмал прежелатинизированный, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая.

Пленочная оболочка: Опадрай II 85F27044 желтый (железа оксид черный E 172, солнечный закат желтый E 110, железа оксид желтый E 172, тальк, макрогол 3350, титана диоксид E 171, спирт поливиниловый).

Ко-Сентор® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг/25 мг

Действующие вещества: лозартан калия – 100 мг, гидрохлоротиазид – 25 мг.

Вспомогательные вещества:

Ядро: магния стеарат, крахмал прежелатинизированный, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая.

Пленочная оболочка: Опадрай II 85F23426 оранжевый (железа оксид черный E 172, солнечный закат желтый E 110, железа оксид желтый E 172, тальк, макрогол 3350, титана диоксид E 171, спирт поливиниловый).

Описание

Ко-Сентор® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг/12,5 мг

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, оранжевого цвета с гравировкой “С23” на одной стороне. Диаметр около 9 мм.

Ко-Сентор® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг/12,5 мг

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета с гравировкой “С25” на одной стороне. Другая сторона без гравировки.

Ко-Сентор® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг/25 мг

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, оранжевого цвета с гравировкой “С24” на одной стороне. Наидлиннейший диаметр около 15,5 мм, кратчайший около 8 мм.

Фармакотерапевтическая группа: средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты ангиотензина II и диуретики.

Код АТХ: C09D A01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лозартан / гидрохлоротиазид

Было показано аддитивное действие компонентов лозартана и гидрохлоротиазида (ГХТ) на снижение артериального давления, наблюдаемое при одновременном назначении лекарственных веществ, которое более выражено при назначении каждого компонента по отдельности. Этот эффект может являться результатом взаимного дополнения обоих лекарственных препаратов. В связи с диуретическим действием гидрохлоротиазид повышает активность ренина в плазме и увеличивает секрецию альдостерона, снижает сывороточную концентрацию калия и повышает активность ангиотензина II. Назначение лозартана блокирует все физиологически значимые механизмы действия ангиотензина II и посредством ослабления действия альдостерона может снизить выведение калия на фоне приема диуретиков.

У лозартана показан незначительный и нестойкий урикозурический эффект. Выявлено, что гидрохлоротиазид вызывает незначительное повышение концентрации мочевой кислоты; комбинация лозартана и гидрохлоротиазида приводит к снижению выраженности гиперурикемии, развивающейся под действием диуретической терапии.

Гипотензивное действие лозартана и ГХТ сохраняется в течение 24-х часов. В клинических исследованиях, с минимальной продолжительностью приема препаратов в течение одного года, гипотензивное действие препарата сохранялось на протяжении всего срока лечения. Несмотря на выраженное снижение артериального давления, применение препарата Ко-Сентор® не оказывает клинически значимого влияния на частоту сердечных сокращений. В клинических исследованиях, через 12 недель приема лозартана в дозе 50 мг/гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг, отмечалось снижение артериального давления в положении сидя в среднем на 13,2 мм Hg.

Лозартан и ГХТ показал эффективность для снижения артериального давления как у мужчин, так и у женщин, у чернокожих пациентов и представителей других рас, более молодых (<65 лет) и пожилых (≥65 лет) пациентов и при различной выраженности артериальной гипертензии.

Лозартан

Лозартан – синтетический антагонист рецепторов ангиотензина-II (типа AT₁) для приема внутрь. Ангиотензин II, мощный вазоконстриктор, основной действующий гормон ренин-ангиотензиновой системы и важный участник патогенеза артериальной гипертензии. Ангиотензин II связывается с AT₁ рецепторами, которые обнаружены во многих тканях (например в гладких мышцах сосудистой стенки, надпочечниках, почках и сердце) и оказывает различные важные виды биологического действия, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток.

Лозартан избирательно блокирует AT₁ рецепторы. *In vitro* и *in vivo* лозартан и его фармакологически активный метаболит карбоновая кислота E-3174, блокируют все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, вне зависимости от источника или пути его синтеза.

Лозартан не обладает эффектом агониста и не блокирует другие гормональные рецепторы или ионные каналы, важные в сердечно-сосудистой регуляции. Более того, лозартан не ингибирует АПФ (киназу II), фермент, который разрушает брадикинин. Следовательно, не

отмечается повышения частоты связанных с действием брадикинина нежелательных эффектов.

При назначении лозартана устранение отрицательного действия ангиотензина II на секрецию ренина приводит к повышению плазменной активности ренина (PRA). Повышение PRA приводит к повышению активности ангиотензина II в плазме. Несмотря на это повышение, сохраняются гипотензивное действие и снижение плазменной концентрации альдостерона, что указывает на эффективность блокады рецепторов ангиотензина II. После отмены лозартана, показатели PRA и ангиотензина II возвращаются к исходным величинам через 3 дня.

Лозартан и его основные метаболиты обладают значительно большим сродством к AT₁ рецепторам, чем к AT₂ рецепторам. Активность фармакологически активного метаболита в 10–40 раз выше активности того же весового количества лозартана.

В исследовании, направленном на оценку частоты развития кашля у пациентов, получающих лечение лозартаном по сравнению с пациентами, получающими лечение ингибиторами АПФ, было показано, что частота развития кашля у пациентов, получающих лозартан или гидрохлоротиазид была сходной и значительно более низкой, чем при приеме иАПФ. Кроме того, при проведении анализа 16 двойных-слепых клинических исследований с участием 4131 пациентов, частота сообщений о развитии кашля у пациентов, получающих лечение лозартаном была сходной (3,1%) с таковой в группе, получающей плацебо (2,6%) или гидрохлоротиазид (4,1%), в то время как на фоне приема иАПФ показатель составлял 8,8%.

У пациентов, страдающих гипертензией без сопутствующего сахарного диабета, назначение калиевой соли лозартана значительно уменьшало протеинурию, экскрецию альбумина и IgG. Лозартан поддерживает уровень клубочковой фильтрации и уменьшает фильтрационную фракцию плазмы крови. В большинстве случаев лозартан приводил к снижению сывороточной концентрации мочевой кислоты (чаще <0,4 мг/дл), что было стойким эффектом при длительной терапии.

Лозартан не оказывал действие на вегетативные рефлексы и обладал стойким эффектом на концентрацию норадреналина в плазме.

У пациентов с левожелудочковой сердечной недостаточностью дозы лозартана 25 мг и 50 мг оказывали положительные гемодинамические и нейрогормональные действия, которые проявлялись повышением сердечного индекса и снижением давлением заклинивания в капиллярах малого круга кровообращения, системной сосудистой резистентности, среднего артериального давления и снижением уровня циркулирующего альдостерона и норадреналина.

Развитие гипотензии у пациентов с сердечной недостаточностью носило дозозависимый характер.

Исследования при артериальной гипертензии

В контролируемых клинических исследованиях назначение лозартана один раз в день пациентам с легкой и умеренной эссенциальной гипертензией вызывало статистически значимое снижение систолического и диастолического артериального давления. Сравнительные оценки артериального давления через 24 часа и 5–6 часов после приема препарата показали, что снижение артериального давления сохраняется в течение более 24 часов; на фоне приема препарата сохраняется естественный суточный ритм. Снижение артериального давления к окончанию срока действия препарата составляет 70–80% от эффекта, который отмечается через 5–6 часов после приема очередной дозы.

Отмена лозартана у пациентов, страдающих артериальной гипертензией не приводит к резкому повышению артериального давления (синдром отмены). Несмотря на выраженное снижение артериального давления, назначение лозартана не оказывает клинически значимого влияния на частоту сердечных сокращений.

Лозартан показал эффективность для снижения артериального давления как у мужчин, так и у женщин, более молодых (<65 лет) и пожилых (≥65 лет) пациентов, страдающих артериальной гипертензией.

Исследование LIFE

Исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) было рандомизированным, тройным слепым, активно контролируемым, в котором приняло участие 9193 пациентов, страдающих артериальной гипертензией в возрасте 55–80 лет с гипертрофией левого желудочка, подтвержденной на ЭКГ. Пациенты были случайным образом распределены в группы, получающие лозартан 50 мг один раз в день или ателолол 50 мг один раз в день. Если целевое артериальное давление (<140/90 мм Hg) не достигалось к лечению сначала добавлялся гидрохлоротиазид (12,5 мг), а при необходимости доза лозартана или ателолола повышалась до 100 мг один раз в день. При необходимости, для достижения целевого артериального давления к лечению добавлялись другие гипотензивные препараты, за исключением ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторов.

Средняя продолжительность наблюдения составляла 4,8 лет.

В исследовании использовалась сложная первичная конечная точка – заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, которая оценивалась по снижению количества смертей от сердечно-сосудистых событий, инсультов и инфарктов миокарда. В обеих группах отмечалось сходное существенное снижение артериального давления. Назначение лозартана сопровождалось 13% снижением риска ($p=0,021$, 95% доверительный интервал 0,77–0,98) достижения сложной конечной точки по сравнению с ателололом. Это было связано преимущественно со снижением частоты развития инсультов. При сравнении действия лозартана и ателолола отмечалось снижение риска развития инсульта на 25% ($p=0,001$ 95% доверительный интервал 0,63–0,89). Различия между группами, выделенными по характеру лечения, в частоте развития смерти от сердечно-сосудистых событий и инфаркта миокарда были незначительными.

В двух крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях [ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)] исследовалась комбинация ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II.

В исследование ONTARGET были включены пациенты с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями или сахарным диабетом II типа, сопровождающимся признаками поражения органов-мишеней. В исследовании VA NEPHRON-D изучались пациенты с сахарным диабетом II типа и диабетической нефропатией. Эти исследования не показали существенного положительного эффекта в отношении почечных и/или сердечно-сосудистых исходов и смертности и, в то же время, выявили повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией указанными препаратами. На основании подобия фармакодинамики эти результаты также применимы в отношении других ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II. Таким образом, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II не должны совместно применяться у пациентов с диабетической нефропатией.

В исследовании ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) изучалось преимущество добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или антагонистом рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом II типа с хроническими заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием того и другого. Исследование было рано прекращено в связи с повышенным риском нежелательных исходов. Сердечно-сосудистая смерть и инсульт встречались чаще в группе, получавшей алискирен, чем в группе плацебо. Серьезные побочные реакции, такие как гиперкалиемия, артериальная гипотензия и почечная

недостаточность, также чаще встречались в группе, получающей алискирен, в сравнении с группой плацебо.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид (ГХТ) является тиазидовым диуретиком. Механизм гипотензивного действия тиазидовых диуретиков до конца не изучен. Действие тиазидов связано с влиянием на реабсорбцию электролитов в канальцевой системе почек, прямым повышением экскреции ионов натрия и хлора, приблизительно в равных количествах. Диуретическое действие гидрохлоротиазида приводит к снижению объема циркулирующей крови, повышает активность ренина в плазме и увеличивает секрецию альдостерона, что приводит к повышению содержания калия в моче и уменьшению выведения бикарбонатов, снижает сывороточную концентрацию калия. Действие системы ренина-альдостерона осуществляется при помощи ангиотензина II и поэтому одновременное назначение антагонистов рецепторов ангиотензина II может снижать выраженность потерь калия на фоне приема тиазидовых диуретиков.

Диуретическое действие препаратов начинается через 2 часа после приема внутрь и достигает пика приблизительно через 4 часа, продолжительность диуретического действия составляет от 6 до 12 часов, гипотензивное действие сохраняется в течение 24 часов.

Рак кожи, не относящийся к меланоме: На основании доступных данных, полученных в эпидемиологических исследованиях, описана взаимосвязь между суммарной дозой ГХТ и РКНМ. В одно исследование были включены 71 533 случая БКРК и 8629 случаев ПКРК; группу контроля составили 1 430 833 и 172 462 субъекта группы контроля, соответственно. Применение ГХТ в высоких дозах (суммарная доза $\geq 50\ 000$ мг) было ассоциировано со скорректированным ОШ 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) для БКРК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) для ПКРК. Четкая взаимосвязь между суммарной дозой и риском развития рака кожи прослеживалась как для БКРК, так и для ПКРК. В другом исследовании описана возможная взаимосвязь между раком губы (ПКРК) и приемом ГХТ: 633 случая рака губы сопоставляли с 63 067 субъектами группы контроля с использованием метода случайной выборки. Продемонстрирована взаимосвязь между суммарной дозой и риском развития рака губы с ОШ 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6); при более высокой суммарной дозе ГХТ (~25 000 мг) значение ОШ увеличивалось до 3,9 (3,0-4,9), а при наиболее высокой суммарной дозе (~100 000 мг) значение ОШ составило 7,7 (5,7-10,5) (см. также раздел «Меры предосторожности»).

Фармакокинетика

Всасывание

Лозартан

Лозартан хорошо всасывается при назначении внутрь и подвергается метаболизму при первичном прохождении через печень с образованием активного метаболита – карбоновой кислоты и других неактивных метаболитов. Системная биодоступность лозартана при приеме в таблетках составляет приблизительно 33%. Средние пиковые концентрации лозартана и его активных метаболитов достигаются в течение 1 и 3–4 часов соответственно. Одновременный прием со стандартной пищей не оказывает клинически значимого влияния на профиль плазменной концентрации лозартана.

Распределение

Лозартан

Доля лозартана и его активных метаболитов, находящихся в плазме в связанном с белками, преимущественно альбуминами, состоянии составляет $\geq 99\%$. Объем

распределения лозартана составляет 34 литра. В исследованиях на крысах показано, что лозартан плохо проникает или не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Гидрохлоротиазид

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

Биотрансформация

Лозартан

Приблизительно 14% дозы лозартана при приеме внутрь или внутривенном введении превращается в активный метаболит. При пероральном и внутривенном введении калиевой соли лозартана, меченой ^{14}C -углеродом, радиоактивность циркулирующей плазмы связана прежде всего с лозартаном и его активным метаболитом. Минимальное превращение лозартана в его активный метаболит отмечена приблизительно у одного процента участников исследований.

Наряду с образованием активного метаболита, отмечается образование неактивных метаболитов, включая два основных метаболита, которые образуются при гидроксировании бутильной боковой цепи и менее значимого метаболита - N-2 тетразол глюкуронида.

Элиминация

Лозартан

Плазменный клиренс лозартана и его активных метаболитов составляет 600 мл/мин и 50 мл/мин соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активных метаболитов составляет около 74 мл/мин и 26 мл/мин соответственно. При назначении лозартана внутрь около 4% дозы выделяется с мочой в неизменном виде, и около 6% дозы выделяется с мочой в виде активных метаболитов. Лозартан и его активные метаболиты обладают линейным характером фармакокинетических показателей при приеме препарата в дозах до 200 мг.

При назначении внутрь плазменные концентрации лозартана и его активных метаболитов характеризуются полиэкспоненциальным снижением периода окончательного полувыведения около 2 и 6–9 часов соответственно. При однократном приеме 100 мг в сутки ни лозартан, ни его активные метаболиты не накапливаются в плазме в значимых количествах.

Лозартан и его активные метаболиты выводятся с желчью и мочой.

При назначении внутрь лозартана, меченого углеродом ^{14}C , у человека около 35% радиоактивности обнаруживается в моче и 58% в кале.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид не подвергается метаболизму и быстро выводится почками. При динамической оценке плазменных концентраций в течение последних 24 часов, период полувыведения был различным и находился в диапазоне 5,6 и 14,8 часов. В течение 24 часов как минимум 61% дозы, принятой внутрь, выводится в неизменном виде.

Характеристики у отдельных групп пациентов

Лозартан / гидрохлоротиазид

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме, а также абсорбция гидрохлоротиазида у пожилых людей, страдающих артериальной гипертензией не имеют существенных различий с этими показателями у молодых людей с артериальной гипертензией.

Лозартан

При назначении внутрь пациентам с легким и умеренным алкогольным циррозом печени плазменные концентрации лозартана и его активных метаболитов были, соответственно, в 5 и 1,7 раз выше, чем у молодых добровольцев.

Фармакокинетические исследования показали, что значение AUC (площадь под кривой концентрации) лозартана не имело различий у здоровых добровольцев японского и неазиатского происхождения. Однако AUC метаболита карбоксильной кислоты (Е-3174), по-видимому, имеет различия между двумя группами, при этом у субъектов японского происхождения примерно на 1,5 раза выше, чем у субъектов неазиатского происхождения. Клиническое значение этих результатов неизвестно.

Ни лозартан, ни его активные метаболиты не удаляются при помощи гемодиализа.

Показания к применению

Ко-Сентор® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, показан для лечения артериальной гипертензии у пациентов, у которых не достигается адекватного контроля артериального давления при приеме лозартана или гидрохлоротиазида при монотерапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим веществам, производным сульфонамидов или к какому-либо вспомогательному веществу, приведенному в разделе «Состав».
- Не поддающаяся коррекции гипокалиемия или гиперкальциемия.
- Тяжелая печеночная недостаточность; холестази и обструкция желчевыводящих путей.
- Рефрактерная гипонатриемия.
- Симптоматическая гиперурикемия / подагра.
- 2-й и 3-й триместры беременности (см. разделы «Меры предосторожности» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).
- Тяжелая почечная недостаточность (т.е. клиренс креатинина <30 мл/мин).
- Анурия.
- Одновременное применение препарата Ко-Сентор® и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакодинамика»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Применение АРА II во время первого триместра беременности не рекомендуется (см. раздел «Меры предосторожности»).

Применение АРА II во время 2-го и 3-го триместров беременности противопоказано (см. разделы «Противопоказания»).

Эпидемиологические данные о тератогенном действии приема иАПФ в первом триместре беременности недостаточны для определенных суждений; однако, нельзя исключить небольшого повышения риска. До получения данных контролируемых эпидемиологических исследований риска применения антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) риск развития таких осложнений для данных групп препаратов считается сходным. Несмотря на необходимость длительной терапии АРА II, пациенткам, планирующим беременность, препарат должен быть заменен на другой, обладающий известным профилем безопасности при применении во время беременности. В случае установления беременности, лечение АРА II необходимо немедленно прекратить, и, при необходимости, назначить другие препараты.

Установлена фетотоксичность (нарушение функции почек, маловодие, задержка оссификации костей черепа) и токсическое действие на новорожденных (почечная

недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) приема АРА II во втором и третьем триместрах беременности.

При необходимости приема АРА II во втором и третьем триместрах беременности показано проведение ультразвуковых исследований почек и черепа.

Младенцы, родившиеся от матерей, которые принимали АРА II, требуют динамического наблюдения в связи с возможностью развития гипотензии (см. также раздел «Противопоказания» и «Меры предосторожности»).

Гидрохлоротиазид

Опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности (особенно в первом триместре) ограничен. Проведенных исследований на животных недостаточно. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. Учитывая механизм фармакологического действия гидрохлоротиазида, при его применении во втором и третьем триместрах беременности может наблюдаться нарушение кровообращения в фетоплацентарном комплексе, а также развитие желтухи, нарушения электролитного баланса и тромбоцитопении у новорожденного.

Гидрохлоротиазид не следует применять при гестационных отеках, артериальной гипертензии беременных или преэклампсии, поскольку существует риск снижения объема плазмы крови и развития гипоперфузии плаценты, при этом какой-либо положительный эффект в отношении течения заболевания отсутствует.

Гидрохлоротиазид не следует применять для лечения эссенциальной артериальной гипертензии у беременных, за исключением редких случаев, когда альтернативное лечение невозможно.

Грудное вскармливание

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Так как информация о применении препарата Ко-Сентор® в период кормления грудью отсутствует, применение препарата не рекомендуется, пациентку следует перевести на альтернативные препараты, имеющие подтвержденные данные о безопасности применения во время кормления грудью, особенно если пациентка кормит грудью новорожденного или ребенка, родившегося преждевременно.

Гидрохлоротиазид

В небольших количествах гидрохлоротиазид проникает в грудное молоко. Высокие дозы тиазидов вызывают интенсивный диурез и могут ингибировать выработку грудного молока. Применение препарата Ко-Сентор® в период грудного вскармливания не рекомендуется. Если использование препарата Ко-Сентор® в период грудного вскармливания необходимо, данный комбинированный препарат следует назначать в наименьшей дозе.

Способ применения и дозы

Дозы

Артериальная гипертензия

Комбинированная лекарственная форма лозартана и гидрохлоротиазида не рекомендуется для стартовой терапии, а должна применяться у пациентов с неадекватным контролем артериального давления при монотерапии лозартаном калия или гидрохлоротиазида.

Рекомендовано титрование дозы каждого активного компонента препарата по отдельности (лозартан и гидрохлоротиазид).

С учетом клинического ответа может быть выполнен переход с монотерапии на прием комбинированного препарата у пациентов с неадекватным контролем артериального давления.

Наиболее часто применяемой поддерживающей дозой препарата Ко-Сентор® является одна таблетка Ко-Сентор® 50 мг/12,5 мг один раз в день. Пациентам, у которых желаемый терапевтический эффект не может быть достигнут препаратом Ко-Сентор® 50 мг/12,5 мг

дозировку можно увеличить назначением одной таблетки препарата Ко-Сентор® 100 мг/12,5 мг или Ко-Сентор® 100 мг/25 мг. Максимальной дозой является одна таблетка препарата Ко-Сентор® 100 мг/25 мг. В большинстве случаев гипотензивное действие развивается в течение четырех недель после начала лечения.

Применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью и пациентов, которым проводится гемодиализ

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (т.е. клиренс креатинина 30–50 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. Применение комбинированного препарата лозартана и гидрохлоротиазида у пациентов, находящихся на гемодиализе не рекомендуется. Противопоказано применение препарата Ко-Сентор® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (т.е. клиренс креатинина <30 мл/мин) (см. раздел «Противопоказания»).

Применение препарата у пациентов с дефицитом объема циркулирующей крови

До назначения препарата Ко-Сентор® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, требуется коррекция объема циркулирующей крови и концентрации натрия.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Противопоказано применение препарата Ко-Сентор® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»).

Применение у пациентов пожилого возраста

При применении препарата у пожилых пациентов коррекции дозы обычно не требуется.

Педиатрическая популяция

Опыт применения препарата у детей и подростков (< 18 лет) отсутствует. Поэтому препарат Ко-Сентор® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не должен назначаться детям и подросткам.

Ко-Сентор® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, может назначаться одновременно с другими гипотензивными препаратами.

Ко-Сентор® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, необходимо запивать стаканом воды.

Ко-Сентор® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, может назначаться натощак или после приема пищи.

Побочное действие

Приведенные ниже нежелательные явления классифицируются по соответствующим системам органов и частоте в соответствии со следующими критериями:

Очень часто: $\geq 1/10$

Часто: $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечасто: $\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$

Редко: $\geq 1/10\ 000$ до $\leq 1/1\ 000$

Очень редко: $\leq 1/10\ 000$

Неизвестно: невозможно установить на основании доступных данных

В клинических исследованиях лозартана калия и гидрохлоротиазида, не было выявлено отдельных нежелательных явлений, относящихся только к комбинации этих препаратов. Набор нежелательных явлений ограничивался теми, которые наблюдались при приеме лозартана калия и/или гидрохлоротиазида.

В контролируемых исследованиях артериальной гипертензии единственным нежелательным явлением, которое развивалось при приеме лекарственного средства чаще, чем при приеме плацебо было головокружение, которое отмечалось у 1% или большей доли пациентов, получающих лозартан и гидрохлоротиазид.

Наряду с этими нарушениями, в пострегистрационном периоде были отмечены следующие типы нежелательных реакций:

Класс систем органов	Нежелательные реакции	Частота
<i>Со стороны гепатобилиарной системы</i>	Гепатит	редко
<i>Лабораторные показатели</i>	Гиперкалиемиа, повышение активности АлАТ	редко

В числе других нежелательных явлений, которые отмечаются при приеме отдельных компонентов и потенциально могут быть нежелательными явлениями при приеме комбинации лозартана калия /гидрохлоротиазида отмечаются следующие:

Лозартан

Класс систем органов	Нежелательные реакции	Частота
<i>Со стороны системы кровотока</i>	анемия, тромбоцитопеническая пурпура Шенлейна-Геноха, экхимозы, гемолиз	нечасто
	тромбоцитопения	частота неизвестна
<i>Со стороны сердца</i>	гипотензия, ортостатическая гипотензия, боль за грудиной, стенокардия, АВ блокада II степени, нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, сердцебиение, аритмии (фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), васкулит	нечасто
<i>Со стороны органа слуха и равновесия</i>	вертиго, шум в ушах	нечасто
<i>Со стороны органа зрения</i>	нечеткость зрения, жжение/покалывание в области глаза, конъюнктивит, снижение остроты зрения	нечасто
<i>Со стороны пищеварительного тракта</i>	боль в животе, тошнота, диарея, диспепсия	часто
	запор, зубная боль, сухость во рту, вздутие живота, гастрит, рвота, обстипация	нечасто

	панкреатит	частота неизвестна
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата</i>	астения, слабость, боль в грудной клетке	часто
	отек лица, лихорадка	нечасто
	гриппоподобные симптомы, недомогание	частота неизвестна
<i>Со стороны гепатобилиарной системы</i>	нарушения функции печени	частота неизвестна
<i>Со стороны иммунной системы</i>	реакции гиперчувствительности: анафилактические реакции, ангионевротический отек, включающий отек гортани, языка с оказанием обструкции дыхательных путей и/или отеком лица, губ, глотки и/или языка; у нескольких пациентов ранее уже наблюдалось развитие ангионевротического отека в связи с приемом других препаратов, включающих ингибиторы АПФ	редко
<i>Расстройства питания и метаболизма</i>	анорексия, подагра	нечасто
<i>Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани</i>	мышечные спазмы, боль в спине, боль в нижних конечностях, миалгия	часто
	боль в верхних конечностях, припухлость суставов, боль в коленных суставах, боль в мышцах и костях, боль в плече, ригидность мышц, артралгия, артрит, боль в тазобедренных суставах, фибромиалгия, мышечная слабость	нечасто
	рабдомиолиз	частота неизвестна
<i>Со стороны нервной системы</i>	головная боль, головокружение	часто
	нервозность, парестезия, периферическая нейропатия, тремор,	нечасто

	мигрень, синкопе	
<i>Психические нарушения</i>	бессонница	часто
	тревога, тревожные расстройства, паническое расстройство, спутанность сознания, депрессия, патологические сновидения, нарушения сна, сонливость, нарушения памяти	нечасто
<i>Со стороны почек и мочевыводящей системы</i>	нарушение функции почек, почечная недостаточность	часто
	никтурия, учащенное мочеиспускание, инфекция мочевыводящих путей	нечасто
<i>Со стороны половой системы</i>	снижение либидо, эректильная дисфункция / импотенция	нечасто
<i>Со стороны дыхательной системы</i>	кашель, инфекция верхних дыхательных путей, заложенность носа, синусит, патология придаточных пазух носа	часто
	дискомфорт в глотке, фарингит, ларингит, одышка, бронхит, носовое кровотечение, ринит, заложенность носа	нечасто
<i>Со стороны кожных покровов</i>	алопеция, дерматит, сухость кожи, эритема, приливы жара, фотосенсибилизация, зуд, сыпь, крапивница, повышенное потоотделение	нечасто
<i>Со стороны сосудов</i>	васкулит	нечасто
	дозозависимые ортостатические эффекты	частота неизвестна
<i>Лабораторные показатели</i>	гиперкалиемия, незначительное снижение гематокрита и гемоглобина, гипогликемия	часто
	незначительное повышение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови	нечасто
	повышение концентрации билирубина и активности	очень редко

	печеночных ферментов.	
	гипонатриемия	частота неизвестна

Гидрохлоротиазид

Класс систем органов	Нежелательные реакции	Частота
<i>Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	рак кожи, не относящийся к меланоме (базальноклеточный рак кожи и плоскоклеточный рак кожи)*	частота неизвестна
<i>Со стороны системы кроветворения</i>	агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, пурпура, тромбоцитопения	нечасто
<i>Со стороны иммунной системы</i>	анафилактические реакции	редко
<i>Расстройства питания и метаболизма</i>	анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипонатриемия	нечасто
<i>Психические нарушения</i>	бессонница	нечасто
<i>Со стороны нервной системы</i>	головная боль	часто
<i>Со стороны органа зрения</i>	преходящая нечеткость зрения, ксантопсия	нечасто
<i>Со стороны сосудистой системы</i>	некротизирующий ангиит (васкулит, васкулит кожных сосудов)	нечасто
<i>Со стороны дыхательной системы</i>	респираторный дистресс, включая пневмонит и отек легких	нечасто
<i>Со стороны пищеварительного тракта</i>	сиалоаденит, спазмы, раздражение желудка, тошнота, рвота, диарея, запор	нечасто
<i>Со стороны гепатобилиарной системы</i>	желтуха (внутрипеченочный холестаза), панкреатит	нечасто
<i>Со стороны кожных покровов</i>	фоточувствительность, крапивница, токсический	нечасто

	эпидермальный некролиз	
	кожные проявления системной волчанки	частота неизвестна
<i>Со стороны костно-мышечной системы</i>	спазмы мышц	нечасто
<i>Со стороны почек и мочевыводящей системы</i>	гликозурия, интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, почечная недостаточность	Нечасто:
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата</i>	лихорадка, головокружения	нечасто

* Описание отдельных нежелательных реакций

Рак кожи, не относящийся к меланоме: На основании доступных данных, полученных в эпидемиологических исследованиях, описана взаимосвязь между суммарной дозой ГХТ и РКНМ (см. также разделы «Меры предосторожности» и «Фармакодинамика»).

Сообщение о предполагаемых нежелательных лекарственных реакциях

Сообщения о предполагаемых нежелательных лекарственных реакциях после регистрации лекарственного препарата имеют большое значение. Они позволяют продолжить оценку соотношения польза/риск лекарственного препарата. Работникам здравоохранения рекомендовано сообщать о любых предполагаемых нежелательных лекарственных реакциях через национальную систему отчетности.

Передозировка

Информация о специфическом лечении передозировки Ко-Сентор® таблеток, покрытых пленочной оболочкой, не доступна. Рекомендована симптоматическая и поддерживающая терапия. Применение препарата Ко-Сентор® должно быть прекращено, пациент нуждается в тщательном наблюдении. Необходимые меры включают промывание желудка, если препарат принят незадолго до оказания помощи, коррекцию водно-электролитных нарушений, лечение состояний, связанных с печеночной комой и гипотензией.

Лозартан

Данные о передозировке препарата у человека ограничены. Наиболее вероятными клиническими проявлениями передозировки могут быть гипотензия и тахикардия; возможно развитие брадикардии как следствия раздражения парасимпатической системы. При развитии симптоматической гипотензии показано проведение поддерживающей терапии.

Ни лозартан ни его активные метаболиты не удаляются при помощи гемодиализа.

Гидрохлоротиазид

Наиболее часто наблюдаются нарушения и симптомы, связанные с развитием электролитных нарушений (гипокалиемии, гипохлоремии, гипонатриемии) и дегидратацией на фоне выраженного усиления диуреза. Если одновременно пациент принимает сердечные гликозиды, гипокалиемия может спровоцировать развитие аритмий. Количественные характеристики удаления гидрохлоротиазида при гемодиализе не установлены.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лозартан

Описано, что одновременный прием рифампицина и флуконазола может снижать концентрацию активного метаболита. Клиническая значимость этих взаимодействий не изучалась.

Как и при приеме других препаратов, блокирующих ангиотензин II и его действие, одновременный прием калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, триамтерена, амилорида), пищевых добавок, содержащих калий, или солей калия, может приводить к повышению сывороточных концентраций калия. Одновременный прием не рекомендуется.

Как и при применении других препаратов, нарушающих экскрецию натрия, может отмечаться снижение экскреции лития, в связи с чем необходимо контролировать концентрацию лития в сыворотке крови при его совместном приеме с антагонистами рецепторов ангиотензина II.

При одновременном приеме антагонистов ангиотензина II и НПВС (например селективных ингибиторов ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислоты в противовоспалительных дозах) и неселективных НПВС, может отмечаться ослабление гипотензивного действия. Одновременное применение антагонистов ангиотензина II или диуретиков и НПВС может сопровождаться повышением риска развития нарушения функции почек, включая возможность развития почечной недостаточности и повышения плазменной концентрации калия, особенно у пациентов с предшествующими нарушениями функции почек. Комбинация таких препаратов должна назначаться с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. У пациентов следует поддерживать адекватный объем циркулирующей крови и регулярно контролировать функцию почек.

У ряда пациентов с нарушением функции почек, которые получали лечение нестероидными противовоспалительными препаратами, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, одновременное назначение антагонистов рецепторов ангиотензина II может приводить к прогрессированию нарушений функции почек. Эти изменения обычно обратимы.

Другие лекарственные средства, вызывающие гипотензию, такие как трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты, баклофен, амифостин: основным или побочным эффектом одновременного применения этих препаратов является повышение риска развития гипотензии.

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при совместном применении с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II или алискиреном связана с повышенным риском таких нежелательных явлений, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), в сравнении с применением только одного препарата, действующего на РААС (см. разделы «Противопоказания», «Меры предосторожности» и «Фармакодинамика»).

Гидрохлоротиазид

Приведенные ниже препараты могут вступать во взаимодействия при одновременном назначении с тиазидными диуретиками:

Этанол, барбитураты, наркотические средства и антидепрессанты

Может развиваться ортостатическая гипотензия.

Гипогликемические препараты (пероральные и инсулин)

Прием тиазидов может оказывать влияние на толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических препаратов. Назначение метформина требует особой осторожности из-за риска развития лактат-ацидоза ввиду возможной функциональной почечной недостаточности, связанной с приемом гидрохлоротиазида.

Другие гипотензивные препараты

Аддитивный эффект.

Колестирамин, колестиполовые смолы

Анионообменные смолы нарушают всасывание гидрохлоротиазида. Однократный прием колестирамина или колестиполовых смол приводит к связыванию гидрохлоротиазида и снижает его всасывание из желудочно-кишечного тракта на 85 и 43% соответственно.

Глюкокортикостероиды, АКГГ

Выраженный дефицит электролитов, особенно гипокалиемия.

Прессорные амины (например, адреналин)

Возможно снижение эффекта прессорных аминов, не препятствующее их применению.

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление действия миорелаксантов.

Соли лития

Диуретики снижают почечный клиренс лития и повышают риск развития токсического действия препаратов; одновременное применение не рекомендуется.

Препараты для лечения подагры (пробенецид, сульфипиразон и аллопуринол)

Может потребоваться коррекция суточной дозы урикозурических препаратов, поскольку они повышают концентрацию мочевой кислоты в сыворотке. Может потребоваться повышение дозы пробенецида или сульфипиразона. Одновременное назначение тиазидовых препаратов может повысить частоту развития реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден)

Повышение биодоступности тиазидовых диуретиков на фоне снижения моторики желудочно-кишечного тракта и освобождения желудка.

Цитостатические препараты (например, циклофосфамид, метотрексат)

Тиазиды могут снижать экскрецию цитостатических препаратов почками и усиливать их миелотоксическое действие.

Салицилаты

При приеме высоких доз салицилатов, гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие салицилатов на центральную нервную систему.

Метилдопа

Получены отдельные сообщения о развитии гемолитической анемии на фоне одновременного приема гидрохлоротиазида и метилдопы.

Циклоспорин

Одновременное назначение циклоспорина может повысить риск развития гиперурикемии и подобных подагре осложнений.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия или гипوماгниемиа, связанные с приемом тиазидов, могут приводить к развитию аритмий на фоне приема сердечных гликозидов.

Препараты, на которые оказывает влияние изменение концентрации калия в сыворотке крови

Периодический контроль содержания калия в сыворотке крови и ЭКГ рекомендованы при совместном приеме лозартана / гидрохлоротиазида с препаратами, на которые оказывает влияние изменение концентрации калия в сыворотке крови (например, сердечные гликозиды или антиаритмические препараты), а также со следующими средствами (в том числе антиаритмическими), которые вызывают желудочковую тахикардию, при этом гипокалиемия является предрасполагающим фактором развития желудочковой тахикардии:

- Антиаритмические препараты Ia класса (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид).
- Антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).

- Отдельные антипсихотические препараты (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамамазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол).
- Другие препараты (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин IV, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин IV).

Соли кальция

Тиазидовые диуретики могут повышать сывороточную концентрацию кальция ввиду снижения экскреции электролита. При необходимости назначения препаратов, содержащих кальций, дозу подбирают под контролем концентрации кальция в сыворотке крови.

Влияние на лабораторные показатели

Благодаря воздействию на экскрецию кальция, тиазиды могут исказить результаты исследований функции паращитовидных желез (см. раздел «Меры предосторожности»).

Карбамазепин

Риск развития симптоматической гипонатриемии. Необходимо контролировать концентрацию натрия в сыворотке крови.

Йодсодержащие контрастные вещества

При развитии дегидратации на фоне приема диуретиков, отмечается повышение риска развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз препаратов, содержащих йод. Перед введением подобных средств пациентам должна быть произведена регидратация.

Амфотерицин В (парентерально), глюкокортикостероиды, АКТГ или слабительные препараты стимулирующего действия

Гидрохлортиазид может усиливать электролитные нарушения, особенно гипокалиемию.

Меры предосторожности

Лозартан

Ангионевротический отек

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе (развитие отека лица, губ, гортани, и/или языка) должны находиться под тщательным врачебным наблюдением (см. раздел 4.8).

Гипотензия и дефицит объема циркулирующей крови

У пациентов с дефицитом ОЦК и/или натрия на фоне массивной терапии диуретиками, ограничения потребления поваренной соли, диареей или рвотой может развиваться симптоматическая гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата.

Коррекция таких состояний должна проводиться до назначения препарата Ко-Сентор® (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»).

Электролитные нарушения

Электролитные нарушения часто встречаются у пациентов с почечной недостаточностью и сахарным диабетом или без него, и должны быть своевременно выявлены. Поэтому плазменные концентрации калия и клиренс креатинина требуют внимательной оценки в динамике, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью и клиренсом креатинина 30–50 мл/мин.

Дополнительное назначение калийсберегающих диуретиков, пищевых добавок, содержащих калий или препаратов калия при приеме лозартана / гидрохлортиазида не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Печеночная недостаточность

С учетом фармакокинетических данных о значительном повышении плазменной концентрации лозартана у пациентов с циррозом печени, назначение Ко-Сентор® пациентам с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью требует особого внимания. Опыт применения лозартана у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствует. Поэтому Ко-Сентор® противопоказан для лечения

пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

Почечная недостаточность

Были описаны последствия ингибирующего воздействия на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему в виде изменения функции почек, включая развитие почечной недостаточности (особенно у пациентов, у которых функция почек зависит от ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, например, пациентов с сердечной недостаточностью или предшествующими нарушениями функции почек). Эти изменения функции почек могут быть обратимыми после прекращения терапии.

Как и при приеме других препаратов, оказывающих влияние на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, описано повышение концентрации креатинина и мочевины в крови у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки; эти изменения функции почек обратимы и регрессируют после отмены терапии. Применение лозартана требует особого внимания у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

Трансплантация почек

Опыт применения препарата после трансплантации почек отсутствует.

Первичный гиперальдостеронизм

У большинства пациентов с первичным гиперальдостеронизмом терапия препаратами, действующими на ренин-ангиотензиновую систему, не эффективна. Поэтому, применение Ко-Сентор® не рекомендуется.

Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания

Чрезмерное снижение артериального давления при применении любых гипотензивных препаратов у пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью с нарушением и без нарушения функции почек, также как и при применении других препаратов, оказывающих влияние на ренин-ангиотензиновую систему существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии и (часто) острой почечной недостаточности.

Стеноз аортального и митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и при применении других вазодилататоров, требуется особая осторожность при назначении препарата пациентам со стенозом аортального или митрального клапана, или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Этнические различия

Как и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, лозартан и другие антагонисты рецепторов ангиотензина оказывают менее выраженное гипотензивное действие при назначении пациентам–представителям негроидной расы по сравнению с применением у пациентов других рас, возможно, в связи с большей распространенностью лиц с низкой концентрацией ренина в группе пациентов негроидной расы, страдающих артериальной гипертензией.

Беременность

Назначение антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) во время беременности не рекомендуется. Несмотря на необходимость длительного приема комбинации АРА II, пациенткам, планирующим беременность, препарат должен быть заменен на другой, обладающий известным профилем безопасности при применении во время беременности. В случае установления беременности лечение АРА II следует немедленно прекратить, и, при необходимости, назначить другие препараты (см. разделы «Противопоказания» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Получены данные, что сопутствующее применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Двойная блокада РААС за счет комбинированного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена по этой причине не рекомендована (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакодинамика»).

Если двойная блокада абсолютно необходима, то такое лечение следует проводить под врачебным наблюдением при частом тщательном контроле функции почек, содержания электролитов и артериального давления. У пациентов с диабетической нефропатией не следует применять комбинированную терапию ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II.

Гидрохлоротиазид

Гипотензия и водно-электролитные нарушения

Как и при приеме всех гипотензивных препаратов, у ряда пациентов может развиваться симптоматическая гипотензия. Необходима динамическая оценка пациентов с выявлением клинических признаков водно-электролитных нарушений, например, уменьшения ОЦК, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипомагниемии или гипокалиемии, которые могут развиваться на фоне эпизодов диареи или рвоты. У таких пациентов показана регулярная оценка концентрации электролитов в плазме. При пребывании в условиях с повышенной температурой окружающей среды у пациентов с отеками может развиваться гипонатриемия в связи с возмещением потерь жидкости водой.

Влияние на метаболизм и эндокринологические функции

Прием тиазидов может нарушать толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических препаратов, включая инсулин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). На фоне терапии тиазидами может отмечаться манифестация латентного диабета.

Тиазиды могут снижать экскрецию кальция с мочой и приводить к небольшому преходящему повышению концентрации кальция в сыворотке. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием скрытого гиперпаратиреозидизма.

Необходима отмена тиазидов перед оценкой функции паращитовидных желез.

На фоне терапии тиазидовыми диуретиками возможно повышение концентрации холестерина и триглицеридов.

У отдельных пациентов терапия тиазидами может усиливать гиперурикемию и/или приводить к развитию подагры. Поскольку лозартан снижает содержание мочевой кислоты, применение комбинации лозартана и гидрохлоротиазида снижает выраженность гиперурикемии на фоне терапии диуретиками.

Печеночная недостаточность

Требуется особая осторожность при назначении тиазидов у пациентов с печеночной недостаточностью или прогрессирующими заболеваниями печени, поскольку они могут спровоцировать внутрипеченочный холестаза, при этом минимальные изменения водно-электролитного баланса могут приводить к развитию печеночной комы.

Ко-Сентор® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, противопоказан для лечения пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

Рак кожи, не относящийся к меланоме

В двух эпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием Датского национального регистра пациентов злокачественными новообразованиями, зарегистрировано увеличение риска развития рака кожи, не относящегося к меланоме (РКНМ) [базальноклеточный рак кожи (БКРК) и плоскоклеточный рак (ПКРК)] при увеличении суммарной дозы гидрохлоротиазида (ГХТ).

Фотосенсибилизирующее действие ГХТ может выступать в качестве возможного механизма для развития РКНМ.

Пациентам, принимающим ГХТ, следует рассказать о риске развития РКНМ и порекомендовать регулярно оценивать состояние кожи с целью выявления новых повреждений, а также своевременно сообщать о любых подозрительных изменениях кожи. С целью минимизации риска развития рака кожи, пациентам следует порекомендовать соблюдать профилактические меры, в частности ограничить воздействие солнечных лучей и УФ-лучей, а в случае воздействия - использовать соответствующие защитные средства. Подозрительные изменения кожи следует тщательно исследовать; возможно использование гистологического исследования биоптатов. Кроме того, следует пересмотреть возможность применения ГХТ у пациентов с РКНМ в анамнезе (см. также раздел «Побочное действие»).

Прочее

Возможно развитие реакций повышенной чувствительности у пациентов, получающих тиазиды, вне зависимости от анамнеза бронхиальной астмы и развития аллергических реакций. При применении тиазидов описано обострение системной красной волчанки.

Вспомогательные вещества

Препарат Ко-Сентор[®] содержит лактозы моногидрат. Препарат не следует принимать пациентам с редко встречающимися врожденными нарушениями переносимости галактозы, тотальной лактазной недостаточности или нарушением всасываемости глюкозы-галактозы (см. разделы «Состав»).

Препарат Ко-Сентор[®] таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержит краситель солнечный закат желтый Е 110, который может вызывать аллергические реакции.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами:

Исследований оценки влияния на способность управления автомобилем и другими механизмами не проводилось.

Однако, при управлении механизмами необходимо принимать во внимание возможность развития головокружения и сонливости при приеме гипотензивных препаратов, особенно на начальных этапах лечения или при повышении дозы.

Упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг/12,5 мг, 100 мг/12,5 мг и 100 мг/25 мг. 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере из ОПА/АI/ПВХ-пленки и фольги алюминиевой. 3 блистера в картонной коробке с приложенной инструкцией по применению.

Условия хранения

Лекарственное средство не требует специальных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Информация о производителе

ООО «Гедеон Рихтер Польша»

05-825, г. Гродзиск Мазовецкий, ул. кн. Ю. Понятовского, 5, Польша.

Компания, представляющая интересы производителя и заявителя

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Телефон горячей линии (звонок бесплатный): 7-800-555-00777

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru