

## **Состав**

*действующие вещества:* лозартан, гидрохлоротиазид;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 100 мг лозартана калия и 12,5 мг гидрохлоротиазида;

*вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, магния стеарат, гипромеллоза, макрогол 4000, титана диоксид (Е 171), тальк.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антагонисты ангиотензина II и диуретики. Лозартан и диуретики.

Код АТХ С09D А01.

## **Фармакодинамика**

### Лозартан и гидрохлоротиазид

Доказано, что гипотензивное действие компонентов препарата аддитивная, таким образом, применение компонентов препарата вместе большей степени снижает артериальное давление, чем их прием отдельно. Считается, что эффект является результатом сопутствующей действия обоих компонентов. Кроме того, в результате диуретического эффекта гидрохлоротиазид увеличивает активность ренина в плазме крови и выделение альдостерона, снижает концентрацию калия и увеличивает уровень ангиотензина II в плазме крови. Прием лозартана блокирует все физиологические эффекты ангиотензина II и вследствие угнетения эффектов альдостерона может ослабить потери калия, связанные с применением диуретика.

Лозартан оказывает умеренное и преходящей урикозурическими действие. Гидрохлоротиазид незначительно повышает уровень мочевой кислоты в крови комбинация лозартана и гидрохлоротиазида ослабляет гиперурикемией, вызванную диуретиком.

Антигипертензивный эффект препарата сохраняется в течение 24 часов, а также сохраняется при длительном применении. Кроме существенного снижения артериального давления, терапия препаратом клинически значимо не влияла на частоту сердечных сокращений.

Комбинация лозартана и гидрохлортиазида эффективна для снижения артериального давления у мужчин и у женщин, пациентов негроидной и европеоидной рас, пациентов среднего (<65 лет) и пожилого возраста ( $\geq 65$  лет), а также эффективная на всех стадиях артериальной гипертензии.

### Лозартан

Лозартан - синтетический антагонист рецептора ангиотензина II (тип AT1) для перорального применения. Ангиотензин II, мощное сосудосуживающее средство, является первичным активным гормоном ренин-ангиотензиновой системы и важным определяющим фактором патофизиологии артериальной гипертензии. Ангиотензин II связывается с рецепторами AT1, которые содержатся во многих тканях (например, в гладких мышцах сосудов, надпочечниках, почках и сердце), и обнаруживает несколько важных биологических эффектов, в том числе вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток.

Лозартан селективно блокирует рецептор AT1. В условиях *in vitro* и *in vivo* лозартан и его фармакологически активный метаболит - карбоксильная кислота (E 3174) - блокируют все физиологически значимые эффекты ангиотензина II независимо от источника или пути синтеза.

Лозартан не связывает и не блокирует рецепторы других гормонов и ионные каналы, важные для регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Кроме этого, лозартан не влияет на действие АПФ (киназа II), который отвечает за расщепление брадикинина. Поэтому не отличаются нежелательные реакции, связанные с повышенной концентрацией брадикинина. При введении лозартана тормозится негативное воздействие ангиотензина II на образование ренина, что приводит к повышению активности ренина в плазме крови. Повышение активности ренина приводит к повышению уровня ангиотензина II в плазме крови. Несмотря на это, антигипертензивная активность и снижение уровня альдостерона в плазме крови сохраняются, что указывает на эффективное блокирование рецептора ангиотензина II. После прекращения терапии лозартаном активность ренина в плазме крови и концентрация ангиотензина II в течение трех дней возвращается к норме.

Лозартан и его основной активный метаболит более способны к связыванию с рецептом AT1, чем с рецептором AT2. Активный метаболит, по расчетам

объемного процента, в 10-40 раз эффективнее, чем лозартан.

Лозартан не влияет на автономные рефлексы и не имеет длительного влияния на уровень норадреналина в плазме крови.

### Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид является диуретиком тиазидового ряда. Механизм антигипертензивного действия диуретика тиазидового ряда до конца не изучен. Тиазиды влияют на ренальный тубулярный механизм электролитного реабсорбции, тем самым непосредственно повышая выведение натрия и хлора в примерно одинаковых количествах. Диуретическое влияние гидрохлоротиазида снижает объем плазмы, повышает активность ренина в плазме, повышает секрецию альдостерона с последующим ростом показателей калия в моче и потерей бикарбоната и снижением уровня калия в сыворотке. Возможно, из-за блокады ренин-альдостероновой системы одновременное назначение антагонистов рецепторов ангиотензина II способствует оборотной потере калия, связанной с диуретиком тиазидового ряда.

После приема усиления диуреза начинается в течение двух часов, достигает пика через 4 часа и продолжается в течение 6-12 часов. Антигипертензивный эффект сохраняется не более 24 часов.

## **Фармакокинетика**

### Всасывание.

#### *Лозартан*

После приема внутрь лозартан хорошо всасывается и подвергается первичному метаболизму с образованием одного активного карбоксильного метаболита и других фармакологически неактивных метаболитов. Системная биодоступность лозартана составляет примерно 33%. Максимальная концентрация лозартана и его активного метаболита достигается через час и через 3-4 часа после приема соответственно. Прием пищи не оказывает клинически значимых отклонений фармакокинетического профиля.

### Распределение

#### *Лозартан*

99% лозартана и его активного метаболита связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбуминами. Объем распределения лозартана составляет 34 л. В исследовании на животных лозартан небольшой степени или совсем не

проникал через гематоэнцефалический барьер.

### *Гидрохлоротиазид*

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

### Метаболизм

#### *Лозартан*

Примерно 14% перорально или введенной дозы лозартана метаболизируется в его активный метаболит. После приема или введения радиоактивно меченого (<sup>14</sup>C) лозартана калия радиоактивность плазмы крови вызвана в основном лозартаном и его активным метаболитом. В 1% исследованных лиц лозартан только незначительно превращается в активный метаболит.

Кроме активного метаболита, формируются неактивные метаболиты, в том числе два основных метаболита, сформированные путем гидроксирования бутилового цепи, и второстепенный метаболит N-2 тетразол глюкуронид.

### Выведение

#### *Лозартан*

Клиренс лозартана и его активного метаболита из плазмы крови соответственно составляет примерно 600 мл/мин и 50 мл/мин. Клиренс лозартана и его активного метаболита из почек составляет соответственно 74 мл/мин и 26 мл/мин. При пероральном введении с мочой выводится 4% дозы лозартана в неизменном виде и 6% - в виде активного метаболита.

Фармакокинетические свойства лозартана и его активного метаболита линейно изменяются при применении пероральных доз лозартана калия до 200 мг.

После приема концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови уменьшаются полиэкспоненциально; период полувыведения составляет примерно 2 часа и 6-9 ч соответственно. При однократном применении 100 мг ни лозартан, ни его активный метаболит существенно не накапливаются в плазме крови.

И билиарная, и почечная экскреция играют роль в элиминации лозартана и его активных метаболитов. После приема внутрь радиоактивно меченого (<sup>14</sup>C) лозартана около 35% радиоактивности обнаруживается в моче, а 58% - в кале.

### *Гидрохлоротиазид*

Гидрохлоротиазид не метаболизируется, но быстро выводится почками. По данным наблюдений продолжительностью не менее 24 часов, период полувыведения крови гидрохлоротиазида составлял 5,6-14,8 часа. По крайней мере 61% пероральной дозы выводится в неизменном виде в течение 24 часов.

### Характеристики у пациентов

#### *Лозартан и гидрохлоротиазид*

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови и всасывание гидрохлоротиазида у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией значительно не отличаются от таковых у молодых пациентов с артериальной гипертензией.

#### *Лозартан*

После приема внутрь пациентам с алкогольным циррозом печени легкой и средней степени тяжести концентрации лозартана и его активных метаболитов в плазме крови были соответственно в 5 и в 1,7 раз выше, чем у молодых добровольцев.

Ни лозартан, ни его активный метаболит не могут быть выведены с помощью гемодиализа.

### **Показания**

Лечение артериальной гипертензии у пациентов, артериальное давление которых должным образом не регулируется только лозартаном или гидрохлоротиазидом.

Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и летальных исходов у больных артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к лозартану, производных сульфонида (таких как гидрохлоротиазид) или к любым вспомогательных веществ;
- гипокалиемия или гиперкальциемия, резистентная к терапии;
- тяжелые нарушения функции печени холестаза и обструкция желчевыводящих путей;
- рефрактерны гипонатриемия;
- симптоматическая гиперурикемия/подагра;
- беременные и женщины, которые планируют забеременеть (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);

- период кормления грудью;
- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- анурия;
- одновременное применение с алискиреном в случае сахарного диабета или нарушения функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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

### Лозартан

Были сообщения о том, что рифампицин и флуконазол снижают уровень активного метаболита. Клинические последствия этих взаимодействий не оценивали.

Как и в случае применения других препаратов, блокирующих рецепторы ангиотензина II или их эффекты, сопутствующий прием калийсберегающих диуретиков (например спиронолактон, триамтерен, амилорид), калиевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, может привести к увеличению уровня калия в сыворотке. Одновременное применение не рекомендуется.

Как и при применении других лекарственных средств, влияющих на выведение натрия, возможно уменьшение выведения лития. Поэтому следует тщательно контролировать уровень лития в сыворотке, если соли лития применяют вместе с антагонистами рецепторов ангиотензина II.

Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (ацетилсалициловая кислота в режиме противовоспалительного дозирования, селективные ингибиторы ЦОГ-2) и неселективные нестероидные противовоспалительные лекарственные средства могут уменьшить антигипертензивный эффект антагонистов рецепторов ангиотензина II. Сопутствующий прием антагонистов рецепторов ангиотензина II или диуретиков и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств может привести к ухудшению функции почек, включая возможную острую почечную недостаточность, и увеличение уровня калия в сыворотке, особенно у пациентов с нарушением функции почек. Такую комбинацию следует принимать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. Пациенты нуждаются в адекватной гидратации и тщательного контроля функции почек в начале сопутствующей терапии и периодически после нее.

У некоторых пациентов с нарушением функции почек сопутствующий прием антагонистов рецепторов ангиотензина II и препаратов, которые подавляют ЦОГ 2, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек. Эти эффекты, как правило, обратимы.

Артериальная гипотензия как основной или побочный эффект характерна для трициклических антидепрессантов, нейролептиков, баклофена, амифостин. Одновременное применение этих препаратов может повысить риск артериальной гипотензии.

Исследования показали, что в результате двойной блокады РААС при одновременном применении ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискиреном повышается риск побочных реакций, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и изменения функции почек, включая острую почечную недостаточность, по сравнению с применением одного агента ренин-ангиотензин альдостероновой системы (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

#### Гидрохлоротиазид

При одновременном применении следующие препараты могут взаимодействовать с диуретиками тиазидового ряда.

*Алкоголь, барбитураты, наркотические средства или антидепрессанты*

Может усиливаться ортостатическая гипотензия.

*Противодиабетические средства (пероральные препараты и инсулин)*

Применение тиазидов может влиять на переносимость глюкозы. Может возникнуть необходимость в изменении дозы противодиабетических средств. Метформин следует применять с осторожностью, поскольку существует риск возникновения лактацидоз, вызванного возможной функциональной недостаточностью почек, связанной с применением гидрохлоротиазида.

*Другие гипотензивные средства*

Аддитивный эффект.

*Смолы колестирамин и колестипол*

Абсорбция гидрохлоротиазида нарушается при наличии смол анионного обмена. Однократные дозы колестирамина или колестипола связывают гидрохлоротиазид и снижают его абсорбцию из желудочно-кишечного тракта соответственно до 85% и 43%;

### *Кортикостероиды, АКГГ*

Увеличивается потеря электролитов, особенно повышается риск гипокалиемии.

### *Прессорные амины (например адреналин)*

Возможно снижение реакции на прессорные амины. Степень этого снижения незначительна, поэтому не исключается применение этих средств.

### *Недеполяризующие скелетно-мышечные релаксанты (например тубокурарин)*

Возможна повышенная реакция на применение миорелаксантов.

### *Препараты лития*

Диуретики уменьшают клиренс в почках и повышают риск литиевой интоксикации; одновременное применение не рекомендуется.

### *Лекарственные средства, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол)*

Может потребоваться корректировка дозы лекарственных средств, способствующих выведению мочевой кислоты, поскольку гидрохлоротиазид может повысить уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться повышение дозы пробенецида или сульфинпиразона. Сопутствующий прием тиазидов может повысить частоту реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.

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

Повышение биодоступности диуретиков тиазидового ряда связано со снижением двигательной активности ЖКТ и скорости опорожнения желудка.

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

Тиазиды могут снизить выведение цитотоксических лекарственных средств почками и усилить их миелосупрессивное действие.

### *Салицилаты*

При применении больших доз салицилатов гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие салицилатов на центральную нервную систему.

### *Метилдопа*

В отдельных случаях при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы отмечали гемолитическую анемию.

## *Циклоспорин*

При одновременном применении циклоспорина повышается риск возникновения гиперурикемии и осложнений вроде подагры.

## *Сердечные гликозиды*

Вызванная тиазидами гипокалиемия или гипомагниемия, может побудить к развитию сердечных аритмий, вызванных сердечными гликозидами.

## *Лекарственные средства, на которые влияет нарушение уровня калия в сыворотке крови*

Необходимо периодически контролировать концентрацию калия в сыворотке крови и проводить контроль ЭКГ при применении препарата лозартан/гидрохлоротиазид с лекарственными средствами, действие которых зависит от уровня калия в плазме крови (такими как сердечные гликозиды и антиаритмические средства), а также с препаратами, вызывающими желудочковую тахикардию (*torsades de pointes*), включая некоторые антиаритмические средства, поскольку гипокалиемия способствует формированию желудочковой тахикардии:

- антиаритмические препараты Ia класса (например хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические препараты III класса (например амиодарон, соталол, дофетилида, ибутилид);
- некоторые антипсихотические средства (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сульпирид, сультопридом, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- другие препараты (например бепридил, цизаприд, дифеманил, внутривенно введен эритромицин, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, внутривенно введен винкамин).

## *Соли кальция*

Диуретики тиазидового ряда могут увеличивать содержание кальция в сыворотке крови вследствие пониженной экскреции. Если необходимо применять препараты, увеличивающие содержание кальция, следует регулярно контролировать уровень кальция в сыворотке крови и соответственно к полученному результату определять дозу этих препаратов.

## *Взаимодействия в ходе лабораторных анализов*

Через влияние на метаболизм кальция тиазиды могут изменять результаты функциональных тестов паращитовидных желез.

### *Карбамазепин.*

Риск симптоматической гипонатриемии. Необходимо клиническое наблюдение за больным и лабораторный контроль крови.

### *Контрастные вещества, содержащие йод*

В случае вызванного диуретиками обезвоживания существует повышенный риск острой почечной недостаточности, особенно при введении высоких доз препаратов, содержащих йод. Перед их введением у пациентов следует восстановить водный баланс.

*Амфотерицин В* (парентерально), кортикостероиды, АКТГ, слабительные средства и глицеризин (содержится в солодке). Гидрохлортиазид может усилить электролитный дисбаланс, особенно гипокалиемию.

## **Особенности применения**

### Лозартан

#### *Ангионевротический отек*

Следует установить тщательное наблюдение за пациентами, у которых в анамнезе был ангионевротический отек (отек лица, губ, горла и/или языка).

#### *Артериальная гипотензия и дефицит объема жидкости, циркулирующей*

У пациентов с дефицитом объема жидкости, циркулирующей и/или натрия в организме вследствие интенсивного применения диуретиков, ограничение употребления соли, диареи или рвоты может возникать симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы и после повышения дозы. Подобные состояния требуют проведения их коррекции к применению препарата или уменьшения начальной дозы.

#### *Нарушение водно-электролитного баланса*

У пациентов с почечной недостаточностью, как больных сахарным диабетом, так и без него, часто возникают нарушения электролитного баланса, которые требуют коррекции. Поэтому необходимо регулярно контролировать концентрацию калия в плазме крови и показатели клиренса креатинина. Особенно тщательного наблюдения требуют пациенты с сердечной недостаточностью и клиренсом креатинина от 30 до 50 мл/мин. Одновременно с

лозартаном не рекомендуется применять калийсберегающие диуретики, добавки, содержащие калий, и заменители соли с калием.

### *Нарушение функции печени*

Основываясь на фармакокинетические данные, свидетельствующих о существенном увеличении концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени, пациентам, в анамнезе у которых легкие или умеренные нарушения функции печени, необходимо уменьшить дозу препарата. Опыта терапевтического применения лозартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому лекарственное средство противопоказано таким пациентам.

### *Нарушение функции почек*

Вследствие угнетения ренин-ангиотензин-сообщалось об изменениях функции почек, включая почечную недостаточность (в частности у пациентов, у которых функция почек зависит от ренин-ангиотензин-, например при тяжелой сердечной недостаточности или уже существующих нарушениях функции почек).

Как и при применении других препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, также сообщалось о повышении мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки эти изменения функции почек могут быть обратимы после прекращения терапии. Лозартан следует применять с осторожностью пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

### *Трансплантация почки*

Опыта применения препарата пациентам, недавно перенесших трансплантацию почек, нет.

### *Первичный гиперальдостеронизм*

Пациенты с первичным альдостеронизмом, как правило, не реагируют на лечение антигипертензивными препаратами, механизм действия которых заключается в угнетении ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому им не рекомендуется применять таблетки лозартана.

### *Ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания*

Как и при применении любых других антигипертензивных препаратов, быстрое снижение артериального давления у пациентов с ишемической болезнью сердца

и цереброваскулярные заболевания может вызвать инфаркт миокарда или инсульт.

### *Сердечная недостаточность*

У пациентов с сердечной недостаточностью, нарушением функции почек или без, при применении лозартана, которые и при применении любых других лекарственных средств, действующих на ренин-ангиотензиновую систему, существует риск возникновения тяжелой артериальной гипотензии и (очень часто - острой) почечной недостаточности.

### *Стеноз аорты и митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия*

Как и при применении других вазодилататоров, следует проявлять особую осторожность в отношении пациентов со стенозом аорты или митрального клапана или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

### *Этнические особенности*

Подобно ингибиторов АПФ, лозартан и другие антагонисты ангиотензина менее эффективны для снижения артериального давления у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас, скорее всего, вследствие более высокой частоты низкого уровня ренина в популяции пациентов негроидной расы с артериальной гипертензией.

### *Беременность*

Прием антагонистов рецепторов ангиотензина II не следует начинать в период беременности. Если продолжения терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II нельзя считать очень нужным, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет утвержденный профиль безопасности применения во время беременности. Если обнаружена беременность, лечение лозартаном следует немедленно прекратить и, если это возможно, начать альтернативную терапию.

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

При одновременном применении алискиреном и антагонистов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов АПФ повышается риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность. В связи с двойной блокадой ренин-ангиотензин-(РААС) одновременное применение алискирена и антагонистов рецепторов

ангиотензина II или ингибиторов АПФ не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В случае необходимости двойной блокады РААС следует тщательно контролировать функцию почек, уровень электролитов в крови и артериальное давление. Не следует одновременно применять антагонисты рецепторов ангиотензина II и ингибиторы АПФ пациентам с сахарным диабетом.

### Гидрохлоротиазид

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

Как и при применении других антигипертензивных средств, у некоторых пациентов при приеме препарата может возникнуть симптоматическая гипотензия. Пациентам следует наблюдать за клиническими проявлениями жидкостного электролитного дисбаланса (например уменьшение объема жидкости, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипомагниемии или гипокалиемии), которые могут возникнуть в результате сопутствующей диареи или рвоты. У таких пациентов через определенные интервалы времени следует периодически определять уровень электролитов в сыворотке крови. При жаркой погоде у пациентов, склонных к отекам, может возникнуть гипонатриемия растворения.

#### *Метаболические и эндокринные эффекты*

Тиазиды способны изменять толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррективная доза противодиабетических препаратов, включая инсулин. Во время терапии тиазидами может проявиться скрытый сахарный диабет.

Тиазиды могут уменьшать выведение кальция с мочой, а также вызывать незначительное и преходящее повышение уровня кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. Прием тиазидов должен быть прекращен перед проведением исследования функции паращитовидных желез.

Повышение уровня холестерина и триглицеридов также может быть связано с терапией диуретиками тиазидового ряда.

Терапия тиазидами может привести к гиперурикемии и/или подагры у некоторых пациентов. Поскольку лозартан уменьшает содержание в моче мочевой кислоты, лозартан в комбинации с гидрохлоротиазидом уменьшает гиперурикемию, вызванную диуретиком.

#### *Нарушение функции печени*

Тиазиды следует применять с осторожностью пациентам с нарушением функции печени или прогрессирующей болезнью печени, поскольку может вызвать появление внутрипеченочного холестаза, а незначительные изменения водно-электролитного баланса могут вызвать печеночную кому. Препарат противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

### *Другие состояния*

У пациентов, получающих тиазиды, аллергические реакции могут возникать независимо от наличия в анамнезе аллергических состояний или бронхиальной астмы. Сообщалось о рецидивах или ухудшение течения системной красной волчанки у пациентов, получавших тиазиды.

### *Особая информация о некоторых ингредиентах*

Лориста Н 100 содержит лактозу. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать этот препарат.

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

Не проводилось никаких исследований о влиянии препарата на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

Однако во время управления автотранспортом или другими механизмами при применении антигипертензивных препаратов возможно головокружение или усталость, особенно в начале лечения или при повышении дозы.

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

#### Беременность

#### *Лозартан*

Лекарственное средство противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным. Эпидемиологические заключения о риске тератогенности вследствие влияния ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности не однозначны, однако нельзя исключать небольшое повышение риска. До сих пор нет никаких контролируемых эпидемиологических данных о риске в связи с приемом ингибиторов ангиотензина II, подобный риск возможен для этого класса

препаратов. Если продолжения терапии ингибитором ангиотензина II нельзя считать очень нужным, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет утвержденный профиль безопасности применения во время беременности. Если обнаружена беременность, лечение ингибитором ангиотензина II следует немедленно прекратить и, если это возможно, начать альтернативную терапию.

Известно, что применение ингибиторов ангиотензина II во время II и III триместра беременности может вызвать фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидрамнион, ретардация окостенения черепа) и неонатальной токсичности (почечную недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если применение ингибиторов ангиотензина II произошло во II триместре беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование функции почек и черепа.

Младенцев, матери которых принимали ингибиторы ангиотензина II, следует тщательно контролировать по артериальной гипотензии.

#### Гидрохлоротиазид

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно во время первого триместра. Исследования на животных ограничены.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. Учитывая фармакологический механизм действия гидрохлоротиазида, его применение во время II и III триместра может повредить кровоснабжению между плацентой и плодом и вызвать у плода и новорожденного желтуху, расстройство электролитного баланса и тромбоцитопения.

Гидрохлоротиазид не следует применять для лечения гестационного отека, а также гестационной артериальной гипертензии или преэклампсии из-за риска снижения объема плазмы крови и возникновения маточно-плацентарной гипоперфузии без благотворного влияния на течение заболевания.

Гидрохлоротиазид не следует применять для лечения артериальной гипертензии у беременных женщин, за исключением случаев, когда нельзя применять альтернативное лечение.

#### *Кормление грудью*

Не рекомендуется применять препарат из-за отсутствия достаточных данных относительно применения в период кормления грудью. Пациента следует перевести на альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет утвержденный профиль безопасности применения в период кормления грудью, особенно новорожденных или недоношенных детей.

### **Способ применения и дозы**

Препарат Лориста Н 100 можно применять вместе с другими антигипертензивными средствами.

Таблетку препарата следует глотать, запивая стаканом воды.

Препарат Лориста Н 100 можно применять независимо от приема пищи.

### Артериальная гипертензия

Лозартан и гидрохлоротиазид не применяют в качестве начальной терапии, однако применяют пациентам, артериальное давление которых соответственно не контролируется только лозартаном или гидрохлоротиазидом.

Рекомендуется титрования дозы путем подбора дозы отдельных компонентов (лозартана и гидрохлоротиазида).

Для пациентов, у которых артериальное давление будет адекватно контролируется монотерапии, может быть принято решение о переходе на комбинированную терапию.

Обычная поддерживающая доза - 1 таблетка Лориста Н (50 мг/12,5 мг) 1 раз в сутки. Для пациентов, у которых применение 1 таблетки препарата Лориста Н не дает достаточного эффекта, дозу можно повысить до 1 таблетки Лориста HD (100 мг/25 мг) 1 раз в сутки.

Максимальная доза - 1 таблетка Лориста HD 100 мг/25 мг 1 раз в сутки. Антигипертензивный эффект достигается в течение 3-4 недель после начала терапии.

Препарат Лориста Н 100 предназначен для пациентов, получающих установленной путем титрования дозы лозартана 100 мг и требующих дополнительного контроля артериального давления.

Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и летальных исходов у больных артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка

Начальная доза составляет 50 мг лозартана 1 раз в сутки. Пациентам, у которых не удается достичь целевого значения уровня артериального давления приемом 50 мг лозартана в сутки, следует подбирать терапию с применением комбинации лозартана с низкими дозами гидрохлоротиазида (12,5 мг) и в случае необходимости дозу увеличить до 100 мг лозартана/12,5 мг гидрохлоротиазида 1 раз в сутки. При необходимости дозу следует увеличить до 100 мг лозартана и 25 мг гидрохлоротиазида 1 раз в сутки.

Лориста Н, Лориста Н 100 и Лориста HD являются альтернативными лекарственными средствами для пациентов, которые контролируют АД путем одновременного приема лозартана и гидрохлоротиазида в соответствующих дозах.

#### Применение пациентам с нарушением функции почек и пациентам, которые проходят сеансы гемодиализа

Не нужно никакой корректировки начальной дозы для пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-50 мл/мин). Таблетки с комбинацией лозартан/гидрохлоротиазид не рекомендуются для пациентов, которые проходят сеансы гемодиализа. Препарат не следует применять пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин).

#### Применение пациентам с уменьшением внутрисосудистого объема циркулирующей жидкости

Коррекцию дефицита объема жидкости и/или натрия следует проводить перед началом применения лозартана/гидрохлоротиазида в таблетках.

#### Применение пациентам с нарушениями функции печени

Препарат противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

#### Применение у пациентов пожилого возраста

Обычно нет необходимости в коррекции дозы для пациентов пожилого возраста.

#### **Дети**

Опыт применения препарата у детей отсутствует, поэтому комбинацию лозартан/гидрохлоротиазид не следует применять этой категории пациентов.

#### **Передозировка**

Специфических данных по лечению передозировки препаратом нет. Терапия передозировки симптоматическая и поддерживающая. Нужно прервать курс терапии препаратом и тщательно контролировать состояние пациента. Если препарат принят недавно, нужно вызвать рвоту и принять меры, направленные на устранение дегидратации, электролитных нарушений, печеночной комы и артериальной гипотензии.

### Лозартан

Данные о передозировке препарата у человека ограничены. Наиболее вероятными проявлениями передозировки являются артериальная гипотензия, тахикардия брадикардия может быть следствием парасимпатической (вагусной) стимуляции. В случае симптоматической артериальной гипотензии показана поддерживающая терапия.

Лозартан и его активный метаболит не удаляется путем гемодиализа.

### Гидрохлоротиазид

Часто симптомы передозировки является следствием дефицита электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратации вследствие чрезмерного мочеиспускания. При одновременном приеме сердечных гликозидов гипокалиемия может вызвать усиление аритмий.

Гидрохлоротиазид удаляется путем гемодиализа, однако степень удаления не был установлен.

### **Побочные реакции**

Побочные реакции, которые могут возникнуть во время лечения, классифицированные в группы по частоте появления: очень часто  $\geq 1/10$ ; часто:  $\geq 1/100 - < 1/10$ ; нечасто  $\geq 1/1000 - < 1/100$ ; редко  $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ; очень редко  $< 1/10000$ ; неизвестно (нельзя подсчитать по имеющимся данным).

В исследованиях лозартана калия и гидрохлоротиазида не наблюдалось никаких побочных реакций, необычных для этой комбинации веществ. Побочные реакции ограничивались теми, что ранее наблюдались для лозартана калия и/или гидрохлоротиазида.

Во время исследований при артериальной гипертензии головокружение было единственным побочным эффектом, который был связан с действующим веществом и встречался более чем 1% больных (достоверно больше, чем в группе плацебо).

Кроме этих реакций, существуют такие побочные реакции:

*со стороны печени и желчевыводящих путей:* редко - гепатит.

*лабораторные показатели:* редко - гиперкалиемия, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ). Дополнительные побочные реакции, которые наблюдались при применении одного из отдельных компонентов препарата и могут быть потенциальными побочными эффектами препарата при применении комбинации лозартана калия/гидрохлоротиазида, следующие:

Лозартан:

- *со стороны крови и лимфатической системы:* нечасто - анемия, пурпура Геноха-Геноха, экхимозы, гемолиз;
- неизвестно - тромбоцитопения;
- *со стороны иммунной системы:* редко - реакции гиперчувствительности: анафилактические реакции, ангионевротический отек включая отек гортани и голосовой щели, что приводит к обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка; ангионевротический отек в анамнезе при применении лекарственных средств, в том числе ингибиторов АПФ крапивница;
- *со стороны обмена веществ и питания:* нечасто - анорексия, подагра;
- *нарушения психики:* часто - бессонница;
- нечасто - чувство страха, тревожное расстройство, паническое расстройство, спутанность сознания, депрессия, аномальные сновидения, расстройства сна, сонливость, нарушение памяти;
- *со стороны нервной системы:* часто - головная боль, головокружение;
- нечасто - нервозность, парестезии, периферическая невропатия, тремор, мигрень, потеря сознания; неизвестно - извращение вкуса;
- *со стороны органов зрения:* нечасто - нечеткость зрения, жжение/покалывание в глазах, конъюнктивит, снижение зрительной активности;
- *со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:* нечасто - вертиго, звон в ушах;
- *со стороны сердца:* нечасто - артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, стенокардия, блокада II степени, цереброваскулярные нарушения, инфаркт миокарда, сердцебиение, аритмии (фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков);
- *со стороны сосудов:* нечасто - васкулит;
- неизвестно - дозозависимы ортостатические эффекты;

- *со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто - кашель, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, синусит, изменения в носовых пазухах;
- *нечасто - фарингального дискомфорта, фарингит, ларингит, одышка, бронхит, носовое кровотечение, ринит, заложенность дыхательных путей;*
- *со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто - боль в животе, тошнота, диарея, диспепсия;
- *нечасто - запор, зубная боль, сухость во рту, метеоризм, гастрит, рвота, кишечная непроходимость;*
- *неизвестно - панкреатит;*
- *со стороны печени и желчевыводящих путей:* неизвестно - изменение показателей функции печени;
- *со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто - алопеция, дерматит, сухость кожи, эритема, покраснение, светочувствительность, зуд, сыпь, крапивница, повышенное потоотделение;
- *со стороны костно-мышечной и соединительной ткани:* часто - мышечные судороги, боль в спине, боль в ногах, миалгия;
- *нечасто - боль в руках, отек суставов, боль в коленях, костные и мышечные боли, боль в плечах, ощущение скованности в суставах, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, мышечная слабость;*
- *неизвестно - рабдомиолиз;*
- *со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто - нарушение функции почек, почечная недостаточность;
- *нечасто - никтурия, частое мочеиспускание, инфекции мочевыводящих путей;*
- *со стороны половых органов и молочных желез:* нечасто - снижение либидо, нарушение эрекции/импотенция;
- *общие нарушения:* часто - астения, повышенная утомляемость, боль в грудной клетке нечасто - отек лица, повышение температуры;
- *неизвестно - гриппоподобные симптомы, недомогание;*
- *лабораторные показатели:* часто - гиперкалиемия, незначительное снижение гематокрита и гемоглобина; нечасто - незначительное снижение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови; очень редко - повышение ферментов печени и билирубина.

#### Гидрохлоротиазид:

- *со стороны крови и лимфатической системы:* нечасто - агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, пурпура, тромбоцитопения;
- *со стороны иммунной системы:* редко - анафилактические реакции;

- *со стороны обменную веществ и питания:* нечасто - анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипонатриемия;
- *нарушения психики:* нечасто - бессонница, изменения настроения;
- *со стороны нервной системы:* часто - головная боль;
- *со стороны органов зрения:* нечасто - обратимое помутнение зрения, ксантопсия;
- *со стороны сосудов:* нечасто - некротизирующий ангииты (васкулит, кожный васкулит);
- *со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* нечасто - респираторный дистресс, включая пневмонит и отек легких;
- *со стороны желудочно-кишечного тракта:* редко - воспаление слюнных желез, спазмы, раздражение желудка, тошнота, рвота, диарея, запор;
- *со стороны печени и желчевыводящих путей:* нечасто - желтуха (внутрипеченочный холестаза), панкреатит;
- *со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто - светочувствительность, крапивница, токсический эпидермальный некролиз;
- *редко:* синдром Стивенса-Джонсона кожные реакции, напоминающие кожную форму системной красной волчанки; реактивация кожной формы красной волчанки;
- *со стороны костно-мышечной и соединительной ткани:* нечасто - мышечные судороги;
- *со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто - глюкозурия, интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, почечная недостаточность;
- *общие нарушения:* нечасто - повышение температуры тела, головокружение.

### **Срок годности**

5 лет.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке для защиты от воздействия влаги. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

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

### **Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

КРКА, д.д., Ново место.

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

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.

**Источник инструкции**

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