

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лориста Н 100, 12,5 мг + 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: гидрохлоротиазид + лозартан.

Каждая таблетка содержит 12,5 мг гидрохлоротиазида и 100 мг лозартана калия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 88,4 мг (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета.

Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Лориста Н 100 показан к применению у взрослых:

- Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).
- Снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, проявляющееся совокупным снижением частоты сердечно-сосудистой смертности, частоты инсульта и инфаркта миокарда.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая доза – 1 таблетка препарата Лориста Н 100 (гидрохлоротиазид 12,5 мг + лозартан 100 мг) один раз в сутки. Препарат Лориста Н 100 назначают пациентам без адекватного терапевтического ответа на прием 1 таблетки препарата Лориста Н (гидрохлоротиазид 12,5 мг + лозартан 50 мг) один раз в сутки в течение 2–4 недель. Как правило, антигипертензивный эффект достигается в течение 3 недель после начала терапии.

При отсутствии терапевтического эффекта доза препарата Лориста Н (гидрохлоротиазид 12,5 мг + лозартан 50 мг) может быть увеличена до 2 таблеток один раз в сутки. Максимальная суточная доза – 2 таблетки препарата Лориста Н (гидрохлоротиазид 12,5 мг + лозартан 50 мг) один раз в сутки или 1 таблетка препарата Лориста Н 100 (гидрохлоротиазид 12,5 мг + лозартан 100 мг).

Снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и гипертрофией левого желудочка, проявляющееся совокупным снижением частоты сердечно-сосудистой смертности, частоты инсульта и инфаркта миокарда

Рекомендуемая доза – 1 таблетка препарата Лориста Н 100 (гидрохлоротиазид 12,5 мг + лозартан 100 мг) один раз в сутки. Препарат Лориста Н 100 назначают пациентам, у которых не удается достичь целевых значений уровня артериального давления (АД) на фоне приема 1 таблетки препарата Лориста Н (гидрохлоротиазид 12,5 мг + лозартан 50 мг) один раз в сутки. В случае необходимости нужно увеличить дозу до 2 таблеток Лориста Н (гидрохлоротиазид 12,5 мг + лозартан 50 мг) (всего 25 мг гидрохлоротиазида и 100 мг лозартана) один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Применение у пациентов с нарушением функции почек и у пациентов, находящихся на гемодиализе

Препарат Лориста Н 100 (гидрохлоротиазид 12,5 мг + лозартан 100 мг) не должен применяться для начальной терапии у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30–50 мл/мин). Препарат Лориста Н 100 не рекомендуется пациентам, находящимся на гемодиализе. Препарат Лориста Н 100 не должен применяться у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) (см. раздел 4.3.).

Применение у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК)

Препарат Лориста Н 100 (гидрохлоротиазид 12,5 мг + лозартан 100 мг) не должен применяться для начальной терапии у пациентов со сниженным ОЦК.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Применение препарата Лориста Н 100 (гидрохлоротиазид 12,5 мг + лозартан 100 мг) противопоказано пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени (см. раздел 4.3.).

Применение у пациентов пожилого возраста

Препарат Лориста Н 100 (гидрохлоротиазид 12,5 мг + лозартан 100 мг) не должен применяться на начальном этапе терапии у пациентов пожилого возраста.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, запивая достаточным количеством воды.

Препарат Лориста Н 100 можно применять в комбинации с другими гипотензивными средствами.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к гидрохлоротиазиду, лозартану и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гиперчувствительность к другим производным сульфонамида.
- Анурия.
- Тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин).
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел 4.5.).
- Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Рефрактерная гипокалиемия.
- Рефрактерная гипонатриемия.
- Рефрактерная гиперкальциемия.
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, гиперкалиемия, состояния после трансплантации почки (отсутствует опыт применения), аортальный или митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сопутствующим тяжелым нарушением функции почек, тяжелая ХСН (IV функционального класса по классификации NYHA), ХСН с угрожающими жизни аритмиями, ишемическая болезнь сердца (ИБС),

цереброваскулярные заболевания, первичный гиперальдостеронизм, ангионевротический отек в анамнезе, артериальная гипотензия, нарушение функции печени, нарушение функции почек, нарушение водно-электролитного баланса, пациенты со сниженным ОЦК (например, получающие лечение большими дозами диуретиков) в связи с возможностью возникновения симптоматической артериальной гипотензии, гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию, сердечных гликозидов, аллергические реакции на пенициллин в анамнезе, гиперпаратиреоз, гиперурикемия, подагра, немеланомный рак кожи (НМРК) в анамнезе (см. раздел 4.4.).

Применение препарата Лориста Н 100 у пациентов с острым инфарктом миокарда не рекомендуется в связи с недостаточным опытом клинического применения.

Также препарат Лориста Н 100 не следует применять для купирования гипертонического криза.

Гидрохлоротиазид

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек гидрохлоротиазид может вызывать азотемию.

При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлоротиазида.

У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль КК. При прогрессировании нарушения функции почек и/или наступлении олигурии (анурии) гидрохлоротиазид следует отменить.

Нарушения функции печени

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести и/или прогрессирующими заболеваниями печени гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопление аммония в сыворотке крови может вызывать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут вызывать уменьшение ОЦК

(гиповолемия) и нарушения водно-электролитного баланса (в т. ч. гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз).

Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость слизистой оболочки полости рта, жажда, слабость, вялость, утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение АД, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлоротиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса, регулярно контролировать содержание электролитов в плазме крови.

Натрий

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение содержания хлора в плазме крови может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны. Рекомендуется определять содержание натрия в плазме крови до начала лечения и регулярно контролировать этот показатель на фоне приема гидрохлоротиазида.

Калий

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (содержание калия в плазме крови менее 3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в т. ч. тяжелые аритмии) и усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. Кроме того, гипокалиемия (так же, как и брадикардия) является состоянием, способствующим развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может приводить к летальному исходу.

Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: лица пожилого возраста; пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ; пациенты с нарушением функции печени, ИБС, ХСН. Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT. При этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое определение

содержания калия в плазме крови необходимо провести в течение первой недели терапии. При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемию можно корректировать применением калийсодержащих препаратов или приемом пищевых продуктов, богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи).

Кальций

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. У некоторых пациентов при длительном применении тиазидных диуретиков наблюдались патологические изменения паращитовидных желез с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, но без типичных осложнений гиперпаратиреоза (нефролитиаз, снижение минеральной плотности костной ткани, язвенная болезнь). Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением ранее недиагностированного гиперпаратиреоза. Из-за своего влияния на метаболизм кальция тиазиды могут влиять на лабораторные показатели функции паращитовидных желез. Следует прекратить прием тиазидных диуретиков (включая гидрохлортиазид) перед исследованием функции паращитовидных желез.

Магний

Установлено, что тиазиды увеличивают выведение ионов магния почками, что может привести к гипомагниемии. Клиническое значение гипомагниемии остается неясным.

Глюкоза

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. При применении гидрохлортиазида у пациентов с манифестным или латентно протекающим сахарным диабетом необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Мочевая кислота

У пациентов с подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Необходим тщательный контроль за пациентами с подагрой и нарушением метаболизма мочевой кислоты (гиперурикемия).

Липиды

При применении гидрохлортиазида может повышаться концентрация холестерина и триглицеридов в плазме крови.

Хориоидальный выпот/острая миопия/острая вторичная закрытоугольная глаукома

Гидрохлортиазид может вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой миопии и острого

приступа вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Фактором риска развития острой закрытоугольной глаукомы является аллергическая реакция на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в т. ч. гидрохлоротиазид) могут вызывать обострение или прогрессирование системной красной волчанки, а также волчаночноподобные реакции.

У пациентов, получающих тиазидные диуретики, реакции гиперчувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии указаний на наличие в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы.

Фоточувствительность

Есть информация о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых (УФ)-лучей.

НМРК

В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского национального регистра рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития НМРК – базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленная) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам рекомендуется регулярно осматривать кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений, а также изменений уже имеющихся поражений кожи.

Обо всех подозрительных изменениях кожи следует незамедлительно сообщать врачу.

Подозрительные участки кожи должны быть обследованы специалистом. Для уточнения диагноза может потребоваться гистологическое исследование биоптатов кожи.

С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а также использование соответствующих защитных средств.

У пациентов с НМРК в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида.

Острая респираторная токсичность

Сообщалось об очень редких случаях развития острой респираторной токсичности тяжелой степени, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), после применения гидрохлоротиазида. В большинстве случаев отек легких развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. Начальные симптомы включают одышку, повышение температуры тела (лихорадка), дыхательную недостаточность и артериальную гипотензию. При подозрении на ОРДС необходимо отменить препарат Лориста Н 100 и назначить соответствующее лечение. Не следует назначать гидрохлоротиазид пациентам, у которых ранее наблюдался ОРДС на фоне приема гидрохлоротиазида.

Спортсмены

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов.

Прочее

У пациентов с выраженным атеросклерозом церебральных и коронарных артерий следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид.

Тиазидные диуретики могут снижать количество йода, связанного с белками плазмы крови, без проявления признаков нарушения функции щитовидной железы.

Лозартан

Ангионевротический отек

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, глотки/гортани и/или языка) при применении лозартана должны находиться под строгим медицинским наблюдением (см. раздел 4.8.).

Артериальная гипотензия и снижение ОЦК

У пациентов со сниженным ОЦК и/или содержанием натрия в плазме крови на фоне применения диуретиков, диеты с ограничением потребления поваренной соли, диареи или рвоты возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии, особенно после

приема первой дозы лозартана. Коррекцию таких состояний необходимо проводить до назначения препарата Лориста Н 100 (см. раздел 4.8.).

Нарушение водно-электролитного баланса

Нарушение водно-электролитного баланса является характерным для пациентов с почечной недостаточностью с сахарным диабетом или без сахарного диабета, поэтому необходимо тщательное наблюдение за данными пациентами. Необходим тщательный контроль содержания калия в плазме крови или КК, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью и КК 30–50 мл/мин.

Во время лечения препаратом не рекомендуется принимать калийсберегающие диуретики, препараты калия или заменители пищевой соли, содержащие калий, или другие препараты, способствующие повышению содержания калия в плазме крови (например, препараты, содержащие триметоприм) (см. раздел 4.5.).

Нарушение функции печени

Данные фармакокинетических исследований указывают на то, что концентрация лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени значительно увеличивается, поэтому пациентам с легким или умеренным нарушением функции печени в анамнезе препарат Лориста Н 100 следует назначать с осторожностью. Отсутствует опыт применения лозартана у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), поэтому препарат не должен применяться у данной группы пациентов (см. разделы 4.2., 4.3., 5.2.).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются доказательства того, что одновременное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) или алискирена увеличивает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функций почек (включая острую почечную недостаточность). Одновременное применение лозартана с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение лозартана с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Нарушение функции почек

Вследствие ингибирования РААС у некоторых предрасположенных пациентов наблюдались изменения функции почек, включая развитие почечной недостаточности. Данные изменения почечной функции могут возвращаться к норме после прекращения лечения.

Некоторые лекарственные средства, оказывающие воздействие на РААС, могут увеличивать сывороточные концентрации мочевины и креатинина у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки. Сообщалось о возникновении подобных эффектов при применении лозартана. Подобные нарушения функции почек могут быть обратимы после отмены терапии. Лозартан должен применяться с осторожностью у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки.

Трансплантация почки

Опыт применения у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует.

Первичный гиперальдостеронизм

Так как у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не наблюдается положительного ответа на терапию гипотензивными средствами, которые действуют путем ингибирования РААС, применение препарата Лориста Н 100 не рекомендуется у данной группы пациентов.

ИБС и цереброваскулярные заболевания

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II следует назначать с осторожностью у пациентов с ИБС или цереброваскулярными заболеваниями, поскольку выраженное снижение АД у данной группы пациентов может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

ХСН

Как и при применении других лекарственных средств, оказывающих действие на РААС, у пациентов с ХСН с нарушением функции почек или без него существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности (часто острая).

Аортальный стеноз или митральный стеноз, ГОКМП

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, АРА II следует применять с осторожностью у пациентов со стенозом аортального или митрального клапанов или с ГОКМП.

Этнические особенности

Как и при применении ингибиторов АПФ, лозартан и другие АРА II, вероятно, менее эффективно снижают АД у представителей негроидной расы, чем у представителей других рас, возможно, по причине более высокой распространенности АГ с низкой активностью ренина в данной популяции.

Анализ данных всей группы популяции пациентов, включенных в исследование LIFE по изучению влияния лозартана на снижение частоты развития основного составного критерия оценки исследования у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (n = 9193),

показал, что способность лозартана, по сравнению с ателололом, снижать риск развития инсульта и инфаркта миокарда, а также уменьшать показатель сердечно-сосудистой смертности у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (на 13,0 %, $p = 0,021$) не распространяется на пациентов негроидной расы, хотя оба режима терапии эффективно снижали уровень АД у данных пациентов. В данном исследовании лозартан по сравнению с ателололом уменьшал показатель сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка всех кроме негроидной расы ($n = 8660$, $p = 0,003$). Однако в данном исследовании пациенты негроидной расы, получавшие ателолол, имели меньший риск развития основного составного критерия оценки исследования (то есть меньшую комбинированную частоту развития сердечно-сосудистой смертности, инсульта и инфаркта миокарда) по сравнению с пациентами той же расы, принимавшими лозартан ($p = 0,03$).

Беременность

Не следует применять АРА II во время беременности. При отсутствии необходимости в непрерывной терапии АРА II пациенткам, планирующим беременность, следует заменить АРА II на альтернативные гипотензивные препараты с установленным профилем безопасности во время беременности. При диагностировании беременности применение препарата Лориста Н 100 следует немедленно прекратить и в случае необходимости начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3., 4.6.).

Гидрохлоротиазид + лозартан

Дети и подростки

Опыт применения комбинации гидрохлоротиазид + лозартан у детей и подростков отсутствует.

Если у новорожденных, чьи матери принимали препарат Лориста Н 100 во время беременности, наблюдается развитие олигурии или артериальной гипотензии, необходимо проведение симптоматической терапии, направленной на поддержание АД и почечной перфузии. Может потребоваться переливание крови или проведение диализа для предотвращения развития артериальной гипотензии и/или поддержания функции почек.

Пациенты пожилого возраста

Клинические исследования не выявили каких-либо особенностей в отношении безопасности и эффективности комбинации гидрохлоротиазид + лозартан у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

Специальная информация о вспомогательных веществах

Лактозы моногидрат

Препарат Лориста Н 100 содержит лактозы моногидрат, поэтому препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Гидрохлоротиазид

Нерекомендуемые сочетания лекарственных препаратов

Препараты лития

При одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов лития снижается почечный клиренс лития, что может привести к повышению концентрации лития в плазме крови и увеличению его токсичности. При необходимости одновременного применения гидрохлоротиазида следует тщательно подбирать дозу препаратов лития, регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид одновременно с такими препаратами, как:

- антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид);
- антиаритмические лекарственные препараты III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол, дронедазон, амиодарон;
- другие (неантиаритмические) лекарственные средства, такие как:
 - нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульпирид, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), пимозид, сертиндол;
 - антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (циталопрам, эсциталопрам);
 - антибактериальные средства: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин), макролиды (эритромицин при внутривенном (в/в) введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;
 - противогрибковые средства: азолы (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
 - противомаларийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
 - противопротозойные средства (пентамидин при парентеральном введении);

- антиангинальные средства (ранолазин, бепридил);
- противоопухолевые средства (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);
- противорвотные средства (домперидон, ондансетрон);
- средства, влияющие на моторику ЖКТ (цизаприд);
- антигистаминные средства (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- прочие лекарственные средства (анагелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропופол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол).

В связи с увеличением риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска – гипокалиемия) следует определить содержание калия в плазме крови и при необходимости корректировать его до начала комбинированной терапии гидрохлоротиазидом с указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови и показателей ЭКГ. У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Одновременное применение гидрохлоротиазида с лекарственными препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должно основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможно увеличение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»). При применении таких комбинаций необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержание калия в плазме крови.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (при в/в введении), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид (адренотропный гормон (АКТГ)), глицирризиновая кислота (карбеноксолон, препараты, содержащие корень солодки), слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника

Увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлоротиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. На фоне терапии гидрохлоротиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипомagnesемия, обусловленные действием тиазидных диуретиков,

усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлоротиазида и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать содержание калия в плазме крови, показатели ЭКГ, и при необходимости корректировать терапию.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания

Другие гипотензивные препараты

Потенцирование антигипертензивного действия гидрохлоротиазида (аддитивный эффект). Может появиться необходимость в коррекции дозы одновременно назначенных гипотензивных препаратов. Рекомендуется прекратить прием гидрохлоротиазида за 2–3 дня до начала терапии АРА II для предотвращения развития симптоматической артериальной гипотензии. Если это невозможно, то следует снизить начальную дозу АРА II.

Этанол, барбитураты, антипсихотические средства (нейролептики), антидепрессанты, анксиолитики, наркотические анальгетики и средства для общей анестезии

Возможно усиление антигипертензивного действия гидрохлоротиазида и потенцирование ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Недеполяризирующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризирующих миорелаксантов.

Адреномиметики (прессорные амины)

Гидрохлоротиазид может снижать эффект адреномиметиков, таких как эпинефрин (адреналин) и норэпинефрин (норадреналин).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки)

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действия гидрохлоротиазида. При одновременном применении существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения СКФ. Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие высоких доз салицилатов на центральную нервную систему.

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

Тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических средств (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств).

Следует с осторожностью одновременно применять гидрохлоротиазид и метформин в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

Бета-адреноблокаторы, диазоксид

Одновременное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) с бета-

адреноблокаторами или диазоксидом может увеличивать риск развития гипергликемии.

Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличивать частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амантадин

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут снижать клиренс амантадина, приводить к повышению концентрации амантадина в плазме крови и увеличивать риск его нежелательных эффектов.

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики ЖКТ и скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические (противоопухолевые) препараты

Тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфамид и метотрексат) и потенцируют их миелосупрессивное действие.

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы

Противоэпилептические препараты (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат)

Риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлоротиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в сыворотке крови. При одновременном применении гидрохлоротиазида и топирамата также следует контролировать содержание топирамата в сыворотке крови, при необходимости назначать препараты калия или корректировать дозу топирамата.

СИОЗС

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно потенцирование гипонатриемии. Необходим контроль содержания натрия в плазме крови.

Циклоспорин

При одновременном применении тиазидных диуретиков и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и обострения подагры.

Пероральные антикоагулянты

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект пероральных антикоагулянтов.

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.

Препараты кальция

При одновременном применении возможно повышение содержания кальция в плазме крови и развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержания кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция.

Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)

Анионные обменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлоротиазида. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлоротиазида в ЖКТ на 85 % и 43 % соответственно.

Лозартан

В клинических исследованиях не выявлено клинически значимых взаимодействий лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, фенobarбиталом, кетоконазолом и эритромицином.

Рифампицин и флуконазол снижают концентрацию активного метаболита (данное взаимодействие клинически не изучено).

Одновременное применение с калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или калийсодержащими заменителями поваренной соли, а также применение других препаратов, способствующих повышению содержания калия в плазме крови (например, препараты, содержащие триметоприм), увеличивает риск развития гиперкалиемии.

НПВП, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств, включая лозартан. Антигипертензивный эффект лозартана, как и других гипотензивных средств, может быть снижен при применении индометацина. Одновременное применение АРА II или диуретиков с НПВП может быть причиной повышенного риска ухудшения функции почек, в том числе острой почечной недостаточности, и повышения содержания калия в плазме крови, особенно у пациентов с исходными нарушениями функции почек. Комбинированное лечение следует назначать с

осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Следует обеспечивать адекватную гидратацию пациентов и контролировать функцию почек после начала комбинированного лечения и периодически в процессе лечения. У некоторых пациентов с нарушениями функции почек, получающих лечение НПВП, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2, одновременное применение АРА II может усугубить нарушение функции почек. Эти эффекты обычно носят обратимый характер.

Двойная блокада РААС

Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

По данным клинических исследований было доказано, что двойная блокада РААС за счет одновременного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена связана с более высокой частотой встречаемости нежелательных явлений, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с монотерапией препаратом, воздействующим на РААС. Возможно снижение выведения ионов лития. Поэтому при одновременном применении АРА II с солями лития следует тщательно контролировать сывороточные концентрации лития.

Другие препараты, вызывающие снижение АД, такие как трициклические антидепрессанты, нейролептики, баклофен, амифостин

Одновременное применение лозартана с этими препаратами может повышать риск развития артериальной гипотензии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Гидрохлоротиазид

Доклинических данных недостаточно.

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности (особенно в I триместре).

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и определяется в пуповинной крови. Учитывая механизм фармакологического действия гидрохлоротиазида, его применение во II и III триместрах беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и приводить к развитию у плода и новорожденного таких осложнений, как

желтуха, нарушение водно-электролитного баланса и тромбоцитопения. Описаны случаи развития тромбоцитопении у новорожденных, матери которых получали тиазидные диуретики.

Применение гидрохлоротиазида во время беременности противопоказано. Гидрохлоротиазид нельзя применять для лечения гестозов второй половины беременности (отеки, АГ или преэклампсия), так как он увеличивает риск снижения ОЦК и плацентарной гипоперфузии, но не оказывает благоприятного влияния на течение указанных осложнений беременности. Диуретики не предотвращают развитие гестозов.

Лозартан

Несмотря на отсутствие опыта применения лозартана у беременных, доклинические исследования на животных показали, что прием лозартана приводит к развитию серьезных эмбриональных и неонатальных повреждений и гибели плода или потомства. Считается, что механизм данных явлений обусловлен воздействием на РААС.

Почечная перфузия у плода, зависящая от развития РААС, появляется во II триместре, поэтому риск для плода возрастает, если комбинация гидрохлоротиазид + лозартан применяется во II и в III триместре беременности.

Применение лекарственных средств, воздействующих на РААС, во II и в III триместре беременности снижает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких у плода и деформацией скелета. Возможные нежелательные явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход.

Указанные выше нежелательные исходы обычно обусловлены применением лекарственных средств, воздействующих на РААС, во II и III триместрах беременности. Большинство эпидемиологических исследований по изучению развития аномалий плода после применения гипотензивных лекарственных средств в I триместре беременности не выявили различий между лекарственными средствами, воздействующими на РААС, и другими гипотензивными средствами. При назначении гипотензивной терапии беременным женщинам важно оптимизировать возможные исходы для матери и плода.

В случае, если невозможно подобрать альтернативную терапию взамен терапии лекарственными средствами, воздействующими на РААС, необходимо проинформировать пациентку о возможном риске терапии для плода. Необходимо проведение периодических ультразвуковых исследований с целью оценки интраамниотического пространства.

Гидрохлоротиазид + лозартан

Применение препарата Лориста Н 100 противопоказано при беременности. **Лекарственные препараты, воздействующие на РААС, могут стать причиной серьезных повреждений и гибели плода, поэтому при диагностировании беременности комбинация гидрохлоротиазид + лозартан должна быть сразу отменена.**

При выявлении олигогидрамниона необходимо прекратить прием комбинации гидрохлоротиазид + лозартан, если только она не является жизненно необходимой для матери. В зависимости от срока беременности необходимо проведение соответствующих тестов плода. Пациентки и врачи должны знать, что олигогидрамнион может не выявляться до появления необратимых повреждений плода. Необходимо тщательное наблюдение за новорожденными, чьи матери принимали комбинацию гидрохлоротиазид + лозартан во время беременности, с целью контроля артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Лактация

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид проникает в материнское молоко, в связи с чем его применение в период грудного вскармливания противопоказано. Если применение гидрохлоротиазида является абсолютно необходимым, то следует прекратить грудное вскармливание.

Лозартан

Неизвестно, выделяется ли лозартан с грудным молоком.

Гидрохлоротиазид + лозартан

Применение препарата Лориста Н 100 противопоказано в период грудного вскармливания. Так как многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком и существует риск развития возможных неблагоприятных эффектов у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата с учетом необходимости его приема для матери.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

При управлении транспортными средствами и механизмами следует соблюдать осторожность из-за возможности развития головокружения или слабости (см. раздел 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях с применением комбинации гидрохлоротиазид + лозартан не наблюдалось нежелательных реакций, характерных для данного комбинированного

препарата. Нежелательные реакции ограничивались теми, о которых уже сообщалось при применении лозартана и/или гидрохлоротиазида в отдельности.

В контролируемых клинических исследованиях при лечении эссенциальной АГ головокружение было единственной связанной с приемом препарата нежелательной реакцией, частота которой превышала таковую при применении плацебо, у 1 % или более пациентов, применявших комбинацию гидрохлоротиазид + лозартан.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Гидрохлоротиазид + Лозартан	Гидрохлоротиазид	Лозартан
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, пурпура, тромбоцитопения	-	нечасто	-
	Анемия, пурпура Шенлейн-Геноха, экхимоз, гемолиз	-	-	нечасто
	Тромбоцитопения	-	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактическая реакция	-	редко	-
	Гиперчувствительность: анафилактические реакции, ангионевротический отек, включая отек гортани и сужение голосовой щели, вызывающие обструкцию дыхательных путей, и/или отек лица, губ, глотки	-	-	редко

	и/или языка; у некоторых пациентов ангионевротический отек был зарегистрирован ранее в связи с применением других лекарственных препаратов, включая ингибиторы АПФ			
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, нарушения водно-электролитного баланса (в частности гипокалиемия и гипонатриемия, гипомагниемия и гипохлоремия, а также гиперкальциемия). Лечение тиазидами может снижать толерантность к глюкозе, латентно протекающий сахарный диабет может манифестировать	-	нечасто	-
	Метаболический алкалоз	-	очень редко	-
	Анорексия, подагра	-	-	нечасто
Психические нарушения	Бессонница	-	нечасто	часто
	Тревога, тревожное расстройство, паническое расстройство, спутанность сознания, депрессия, необычные сновидения, нарушение сна, сонливость, нарушение памяти	-	-	нечасто
	Цефалгия	-	часто	-

Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, головокружение	-	-	часто
	Повышенная возбудимость, парестезия, периферическая нейропатия, тремор, мигрень, обморок, цереброваскулярные события	-	-	нечасто
	Дистевзия	-	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Преходящее нарушение зрения, ксантопсия	-	нечасто	-
	Снижение продукции слезной жидкости	-	редко	-
	Конъюнктивит	-	очень редко	-
	Острая миопия, острая вторичная закрытоугольная глаукома	-	частота неизвестна	-
	Нечеткость зрения, ощущение жжения/острая боль в глазу, конъюнктивит, снижение остроты зрения	-	-	нечасто
	Хориоидальный выпот	-	частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго, звон в ушах	-	-	нечасто
Нарушения со стороны сердца	Артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, стерналгия (боль в груди), стенокардия, атриовентрикулярная блокада II степени, нарушение мозгового	-	-	нечасто

		кровообращения, инфаркт миокарда, ощущение сердцебиения, аритмии (фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков)			
Нарушения со стороны сосудов		Некротизирующий ангиит (васкулит, кожный васкулит)	-	нечасто	-
		Васкулит	-	-	нечасто
		Ортостатические эффекты (дозозависимый эффект)	-	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Дыхательная недостаточность, респираторный дистресс-синдром взрослых, включая пневмонит и отек легких	-	нечасто	-
		Кашель, инфекция верхних дыхательных путей, заложенность носа, синусит, нарушение со стороны придаточных пазух носа	-	-	часто
		Дискомфорт в глотке, фарингит, ларингит, одышка, бронхит, носовое кровотечение, ринит, заложенность верхних дыхательных путей	-	-	нечасто
		Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (см. раздел 4.4.)	-	очень редко	-

Желудочно-кишечные нарушения	Сиаладенит, спазмы, раздражение желудка, тошнота, рвота, диарея, запор, панкреатит	-	нечасто	-
	Боль в области живота, тошнота, диарея, диспепсия	-	-	часто
	Запор, зубная боль, сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм, гастрит, рвота, кишечная непроходимость	-	-	нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит	редко	-	-
	Желтуха (внутрипеченочный холестаза)	-	нечасто	-
	Нарушения функции печени	-	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная красная волчанка	-	частота неизвестна	-
	Светочувствительность, крапивница, токсический эпидермальный некролиз	-	нечасто	-
	Алоpecia, дерматит, сухость кожи, эритема, гиперемия, светочувствительность, кожный зуд, кожная сыпь, крапивница, повышенное потоотделение, фотосенсибилизация	-	-	нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечные спазмы	-	нечасто	-
	Мышечные спазмы, боль в спине, боль в ногах, миалгия	-	-	часто
	Боль в руках, припухлость суставов, боль в колене,	-	-	нечасто

	скелетно-мышечная боль, боль в плече, скованность в суставе, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, мышечная слабость			
	Рабдомиолиз	-	-	частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Глюкозурия, интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, почечная недостаточность	-	нечасто	-
	Нарушение функции почек, почечная недостаточность	-	-	часто
	Никтурия, учащенное мочеиспускание, инфекция мочевыводящих путей	-	-	нечасто
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Снижение либидо, эректильная дисфункция/импотенция	-	-	нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Лихорадка, головокружение	-	нечасто	-
	Астения, повышенная утомляемость, боль в груди	-	-	часто
	Отек лица, отеки, лихорадка	-	-	нечасто
	Гриппоподобные симптомы, недомогание	-	-	частота неизвестна
Лабораторные и инструментальные данные	Гиперкалиемия, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме крови	редко	-	-

	Гиперкалиемия, незначительное снижение гематокрита и гемоглобина, гипогликемия	-	-	часто
	Незначительное повышение сывороточных концентраций мочевины и креатинина	-	-	нечасто
	Повышение активности «печеночных» ферментов и концентрации билирубина в плазме крови	-	-	очень редко
	Гипонатриемия	-	-	частота неизвестна

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Гидрохлоротиазид

Симптомы

Наиболее частыми проявлениями передозировки гидрохлоротиазидом является увеличение диуреза, сопровождающееся острой потерей жидкости (дегидратация) и электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия).

Передозировка гидрохлоротиазидом может проявляться следующими симптомами:

- со стороны сердечно-сосудистой системы – тахикардия, снижение АД, шок;
- со стороны нервной системы – слабость, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезия, нарушения сознания, усталость;
- со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота, рвота, жажда;
- со стороны почек и мочевыводящих путей – полиурия, олигурия или анурия (из-за гемоконцентрации);
- лабораторные показатели – гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышенная концентрация остаточного азота мочевины в плазме крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

Лечение

При передозировке проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Если гидрохлоротиазид был принят недавно, для его выведения показаны индукция рвоты или промывание желудка. Абсорбцию гидрохлоротиазида можно уменьшить приемом внутрь активированного угля. В случае снижения АД или шока следует восполнить ОЦК (введение плазмозамещающих жидкостей) и дефицит электролитов (калий, натрий). При дыхательной недостаточности показана ингаляция кислорода или искусственная вентиляция легких. Следует контролировать водно-электролитный баланс (особенно содержание калия в сыворотке крови) и функцию почек до их нормализации.

Специфического антидота нет. Гидрохлоротиазид выводится при гемодиализе, однако степень его выведения не установлена.

Лозартан

Сведения о передозировке ограничены.

Симптомы

Наиболее вероятное проявление передозировки – выраженное снижение АД и тахикардия, брадикардия может возникнуть вследствие парасимпатической (вагусная) стимуляции.

Лечение

Симптоматическая терапия. В случае развития симптоматической артериальной гипотензии показана поддерживающая терапия.

Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

Гидрохлоротиазид + лозартан

Нет данных о специфическом лечении передозировки комбинацией гидрохлоротиазид + лозартан. Лечение является симптоматическим и поддерживающим. Прием препарата Лориста Н 100 должен быть прекращен, а пациент подлежит наблюдению. В случае, если препарат принят недавно, рекомендуется провокация рвоты, а также

устранение обезвоживания, водно-электролитных нарушений, печеночной комы и снижения АД стандартными методами.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), комбинации; антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики

Код АТХ: C09DA01

Механизм действия

Гидрохлоротиазид

Механизм антигипертензивного действия тиазидов неизвестен. Тиазиды обычно не оказывают влияния на нормальный уровень АД.

Гидрохлоротиазид является диуретиком и гипотензивным средством. Он воздействует на реабсорбцию электролитов в дистальных канальцах почек. Гидрохлоротиазид приблизительно в равной степени увеличивает экскрецию ионов натрия и хлора. Натрийурез может сопровождаться небольшой потерей ионов калия и бикарбоната. При приеме внутрь диуретический эффект развивается в течение 2 часов, достигает максимума в среднем через 4 часа и продолжается от 6 до 12 часов.

Лозартан

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном РААС, а также решающим патофизиологическим звеном при развитии артериальной гипертензии. Ангиотензин II связывается с АТ₁-рецепторами, находящимися во многих тканях (в гладкомышечных тканях сосудов, в надпочечниках, почках и сердце), и выполняет несколько важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Кроме этого, ангиотензин II стимулирует разрастание гладкомышечных клеток. АТ₂-рецепторы – второй тип рецепторов, с которыми связывается ангиотензин II, но его роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы неизвестна.

Лозартан – селективный антагонист АТ₁-рецепторов ангиотензина II, высокоэффективный при приеме внутрь. Лозартан и его фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е-3174) как *in vitro*, так и *in vivo* блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II независимо от его источника или пути синтеза. В отличие от некоторых пептидных антагонистов ангиотензина II лозартан не обладает свойствами агониста.

Лозартан избирательно связывается с АТ₁-рецепторами и не связывается и не блокирует рецепторы других гормонов и ионных каналов, играющих важную роль в регуляции

функции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лозартан не ингибирует АПФ (кининаза II), отвечающий за разрушение брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой АТ₁-рецепторов, такие как усиление брадикинин-опосредованных эффектов или развитие отеков (лозартан 1,7 %, плацебо 1,9 %), не имеют отношения к действию лозартана.

Гидрохлоротиазид + лозартан

Компоненты препарата Лориста Н 100 оказывают аддитивное антигипертензивное действие, снижая уровень АД в большей степени, чем каждый из действующих веществ в отдельности. Считается, что данный эффект обусловлен взаимодополняющим действием обоих действующих веществ. Вследствие диуретического эффекта гидрохлоротиазид повышает активность ренина плазмы крови (АРП), стимулирует секрецию альдостерона, увеличивает концентрацию ангиотензина II и снижает содержание калия в сыворотке крови. Прием лозартана блокирует все физиологические эффекты ангиотензина II и вследствие подавления эффектов альдостерона может способствовать снижению потери калия, связанной с приемом диуретика.

Лозартан обладает умеренным и преходящим урикозурическим эффектом.

Гидрохлоротиазид вызывает небольшое повышение концентрации мочевой кислоты в крови. Комбинация лозартана и гидрохлоротиазида способствует уменьшению выраженности гиперурикемии, вызванной диуретиком.

Фармакодинамические эффекты

Гидрохлоротиазид

Механизм антигипертензивного действия тиазидов неизвестен. Обычно тиазиды не влияют на нормальные значения АД. Гидрохлоротиазид является диуретическим и гипотензивным средством. Он воздействует на механизм реабсорбции электролитов в дистальных извитых почечных канальцах. Гидрохлоротиазид увеличивает экскрецию натрия и хлорида приблизительно в эквивалентных количествах. Натрийурез может сопровождаться некоторой потерей ионов калия и бикарбоната. После приема внутрь диурез начинается в течение 2 часов, достигает максимума в течение примерно 4 часов и длится примерно 6–12 часов.

Лозартан

Лозартан подавляет повышение систолического и диастолического АД при инфузии ангиотензина II. В момент достижения максимальной концентрации лозартана в плазме крови ($C_{\max}$) после приема лозартана в дозе 100 мг вышеуказанный эффект ангиотензина II подавляется приблизительно на 85 %, а через 24 часа после однократного и многократного приемов – на 26–39 %.

В период приема лозартана устранение отрицательной обратной связи, заключающейся в подавлении ангиотензином II секреции ренина, ведет к увеличению АРП. Увеличение АРП приводит к увеличению концентрации ангиотензина II в плазме крови. При длительном (6-недельном) лечении пациентов с артериальной гипертензией лозартаном в дозе 100 мг/сут наблюдалось 2–3-кратное увеличение концентрации ангиотензина II в плазме крови в момент достижения $C_{\max}$ лозартана. У некоторых пациентов наблюдалось еще большее увеличение концентрации ангиотензина II, особенно при небольшой длительности лечения (2 недели). Несмотря на это, в процессе лечения антигипертензивный эффект и снижение концентрации альдостерона в плазме крови проявлялись через 2 и 6 недель терапии, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. После отмены лозартана АРП и концентрация ангиотензина II снижались в течение 3 суток до значений, наблюдавшихся до начала приема лозартана. Влияние комбинации гидрохлоротиазид + лозартан на АРП и концентрацию ангиотензина II было сходным с наблюдаемыми эффектами при приеме лозартана в дозе 50 мг.

Поскольку лозартан является специфическим антагонистом AT_1 -рецепторов ангиотензина II, он не ингибирует АПФ (кининаза II) – фермент, который инактивирует брадикинин. Исследование, в котором сравнивались эффекты лозартана в дозах 20 мг и 100 мг с эффектами ингибитора АПФ по влиянию на ангиотензин I, ангиотензин II и брадикинин, показало, что лозартан блокирует эффекты ангиотензин I и ангиотензина II, не оказывая влияния на эффекты брадикинина. Это обусловлено специфичным механизмом действия лозартана. Ингибитор АПФ блокировал ответные реакции на ангиотензин I и повышал выраженность эффектов, обусловленных действием брадикинина, не влияя на выраженность ответа на ангиотензин II, что демонстрирует фармакодинамическое различие между лозартаном и ингибиторами АПФ.

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови, а также антигипертензивный эффект лозартана возрастают с увеличением дозы препарата. Так как лозартан и его активный метаболит являются АРА II, они оба вносят вклад в антигипертензивный эффект.

В исследовании с однократным приемом лозартана в дозе 100 мг, в которое включались здоровые добровольцы (мужчины), прием препарата внутрь в условиях высоко- и малосолевой диеты не влиял на СКФ, эффективный почечный плазмоток и фильтрационную фракцию. Лозартан обладал натрийуретическим эффектом, который был более выражен при малосолевой диете и, по-видимому, не был связан с подавлением ранней реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах. Лозартан также вызывал преходящее увеличение выделения мочевой кислоты почками.

У пациентов с артериальной гипертензией, протеинурией (не менее 2 г/24 часа) без сахарного диабета и принимающих лозартан в течение 8 недель в дозе 50 мг с постепенным увеличением до 100 мг, наблюдалось достоверное снижение протеинурии (на 42 %), фракционной экскреции альбумина и иммуноглобулинов (IgG). У данных пациентов лозартан стабилизировал СКФ и уменьшал фильтрационную фракцию.

У женщин в постменопаузальном периоде с артериальной гипертензией, принимавших лозартан в дозе 50 мг в течение 4 недель, не было выявлено влияния терапии на почечный и системный уровень простагландинов.

Лозартан не влияет на вегетативные рефлексы и не обладает длительным эффектом в отношении концентрации норадреналина в плазме крови.

У пациентов с артериальной гипертензией лозартан в дозах до 150 мг/сут не вызывал клинически значимых изменений концентрации триглицеридов натощак, общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности. В тех же дозах лозартан не оказывал влияния на концентрацию глюкозы в крови натощак.

В целом лозартан вызывал снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (как правило, менее 0,4 мг/дл), сохранявшееся при длительном лечении. В контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с артериальной гипертензией случаев отмены препарата в связи с увеличением концентрации креатинина или содержания калия в сыворотке крови не зарегистрировано.

В 12-недельном параллельном исследовании, в которое включали пациентов с левожелудочковой недостаточностью (II–IV функциональный класс по классификации NYHA), большинство из которых принимали диуретики и/или сердечные гликозиды, сравнивались эффекты лозартана в дозах 2,5, 10, 25 и 50 мг/сут с плацебо. В дозах 25 и 50 мг/сут препарат проявлял положительные гемодинамические и нейрогормональные эффекты, которые сохранялись на протяжении всего исследования. Гемодинамические эффекты включали увеличение сердечного индекса и снижение давления заклинивания в легочных капиллярах, а также снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), среднего системного АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Частота возникновения артериальной гипотензии у данных пациентов зависела от дозы препарата. Нейрогормональные эффекты включали снижение концентрации альдостерона и норадреналина в плазме крови.

Гидрохлоротиазид + лозартан

Препарат Лориста Н 100 является комбинированным препаратом лозартана и гидрохлоротиазида. У пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка лозартан, в том числе в комбинации с гидрохлоротиазидом, уменьшает риск

сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что было доказано с помощью оценки комбинированной частоты развития инсульта и инфаркта миокарда, а также показателя сердечно-сосудистой смертности у данной категории пациентов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Гидрохлоротиазид

Абсорбция и распределение

Гидрохлоротиазид не в полной мере, однако довольно быстро всасывается из ЖКТ. После приема внутрь в дозе 100 мг максимальная концентрация ($C_{\max}$) гидрохлоротиазида в плазме крови достигается через 1,5–2,5 часа. На максимуме диуретической активности (примерно через 4 часа после приема внутрь) концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови составляет 2 мкг/мл. Связь с белками плазмы крови составляет 40 %.

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

Биотрансформация

Гидрохлоротиазид в организме человека не метаболизируется.

Элиминация

Первичный путь выведения почками (фильтрация и секреция) в неизмененном виде. Примерно 61 % принятой внутрь дозы выводится в течение 24 часов. У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет от 5,6 до 14,8 часов (в среднем 6,4 часа).

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени $T_{1/2}$ гидрохлоротиазида составляет в среднем 11,5 часов, а у пациентов с КК менее 30 мл/мин – 20,7 часа.

Лозартан

Абсорбция

Лозартан хорошо всасывается из ЖКТ при приеме внутрь. Подвергается значительному метаболизму при «первичном» прохождении через печень, образуя фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е-3174) и неактивные метаболиты. Биодоступность составляет примерно 33 %. Средние $C_{\max}$ лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 час и через 3–4 часа соответственно.

Распределение

Лозартан и его активный метаболит связываются с белками плазмы крови (в основном с альбуминами) более чем на 99 %. Объем распределения лозартана составляет 34 л.

Очень плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Лозартан метаболизируется с образованием активного метаболита (Е-3174) (14 %) и неактивных, включая два основных метаболита, образующихся путем гидроксирования бутильной группы цепи, и менее значимый метаболит, N-2-тетразолглюкуронид.

Элиминация

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет приблизительно 10 мл/сек (600 мл/мин) и 0,83 мл/сек (50 мл/мин) соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 1,23 мл/сек (74 мл/мин) и 0,43 мл/сек (26 мл/мин). $T_{1/2}$ лозартана и активного метаболита составляет 2 часа и 6–9 часов соответственно. Выводится преимущественно с желчью через кишечник (58 %), почками – 35 %. Не кумулирует.

При приеме внутрь в дозах до 200 мг лозартан и его активный метаболит имеют линейную фармакокинетику.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пол

Концентрация лозартана в плазме крови у лиц с АГ была в 2 раза выше у женщин, чем у мужчин. Это фармакокинетическое различие не имеет клинического значения. Концентрация активного метаболита у мужчин и женщин не различается.

Нарушение функции печени и почек

При приеме лозартана внутрь пациентами с легким и умеренным алкогольным циррозом печени концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови оказались соответственно в 5 и 1,7 раза выше, чем у молодых добровольцев мужского пола.

Концентрация лозартана в плазме крови у пациентов с КК выше 10 мл/мин не отличалась от таковых у пациентов с сохраненной функцией почек. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) лозартана у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно в 2 раза больше по сравнению с AUC лозартана у пациентов с нормальной функцией почек. Плазменные концентрации активного метаболита не изменяются у пациентов с нарушением функции почек или у пациентов, находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не могут быть удалены с помощью гемодиализа.

Гидрохлоротиазид + лозартан

Фармакокинетика лозартана и гидрохлоротиазида при одновременном применении не отличается от таковой при их применении в монотерапии.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови и скорость всасывания гидрохлоротиазида у пациентов пожилого возраста с АГ значительно не различаются от данных показателей у пациентов молодого возраста с АГ.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Крахмал прежелатинизированный

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Оболочка пленочная:

Гипромеллоза

Макрогол-4000

Титана диоксид (E171)

Тальк

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальном блистере.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 14 или 15 таблеток в блистере из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ - алюминиевой фольги.

По 1, 3, 5, 6 или 9 блистеров по 10 таблеток, или по 1, 2, 4 или 6 блистеров по 14 таблеток, или по 1, 2, 4 или 6 блистеров по 15 таблеток помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 22 марта 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Лориста Н 100 доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.