



## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛОРИСТА® НД

**Торговое название препарата:** Лориста® НД

**Действующие вещества (МНН):** лозартан/гидрохлоротиазид

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*Ядро:*

*активные вещества:* лозартан калия 100 мг и гидрохлоротиазид 25 мг;

*вспомогательные вещества:* крахмал прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, магния стеарат;

*оболочка:* гипромеллоза, макрогол 4000, краситель хинолиновый желтый (E104), титана диоксид (E171), тальк.

**Описание:** желтого цвета, овальные, слегка двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой таблетки.

**Фармакотерапевтическая группа:** препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин. Ангиотензина II антагонисты в комбинации с диуретиками. Лозартан в комбинации с диуретиками. Гипотензивное комбинированное средство.

**Код АТХ:** C09DA01

### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакодинамика**

##### *Лозартан/гидрохлоротиазид*

Лориста® НД – комбинированный препарат, компоненты которого оказывают аддитивное гипотензивное действие и вызывают более выраженное снижение артериального давления (АД) в сравнении с их отдельным применением. За счет диуретического действия гидрохлоротиазид увеличивает активность ренина плазмы крови, секрецию альдостерона, снижает сывороточное содержание калия и повышает концентрацию ангиотензина II в плазме крови. Лозартан блокирует физиологические эффекты ангиотензина II и за счет ингибирования секреции альдостерона может нивелировать потерю ионов калия, вызванную диуретиком.

Лозартан оказывает урикозурическое действие. Гидрохлоротиазид вызывает умеренное увеличение концентрации мочевой кислоты, при применении лозартана одновременно с гидрохлоротиазидом уменьшается гиперурикемия, вызванная диуретиком.

Гипотензивный эффект комбинации лозартан/гидрохлоротиазид сохраняется в течение 24 ч. Несмотря на значительное снижение АД, применение комбинации лозартан/гидрохлоротиазид не оказывает клинически значимого влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Комбинация лозартан/гидрохлоротиазид эффективна у мужчин и женщин, а также у пациентов более молодого (младше 65 лет) и пожилого (от 65 лет и старше) возраста.

##### *Лозартан*

Лозартан – это антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II) для приема внутрь, небелковой природы.

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором и основным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ангиотензин II связывается с АТ<sub>1</sub>-рецепторами, которые содержатся во многих тканях (например, гладких мышцах сосудов, надпочечниках, почках и миокарде) и опосредуют различные биологические эффекты

ангиотензина II, включая вазоконстрикцию и выброс альдостерона. Кроме того, ангиотензин II стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток.

Лозартан селективно блокирует АТ<sub>1</sub>-рецепторы. *In vivo* и *in vitro* лозартан и его биологически активный карбоксильный метаболит (EXP-3174) блокируют все физиологически значимые эффекты ангиотензина II на АТ<sub>1</sub>-рецепторы независимо от пути его синтеза. Лозартан не обладает агонизмом и не блокирует другие гормональные рецепторы или ионные каналы, имеющие значение в регуляции сердечно-сосудистой системы. Лозартан не подавляет активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (кининазы II) - фермента, который участвует в метаболизме брадикинина. Соответственно, он не вызывает увеличения частоты нежелательных эффектов, опосредованных брадикинином.

Лозартан косвенно вызывает активацию АТ<sub>2</sub>-рецепторов за счет повышения концентрации ангиотензина II в плазме крови.

Подавление регуляции секреции ренина под действием ангиотензина II по механизму «отрицательной обратной связи» при лечении лозартаном вызывает увеличение активности ренина плазмы крови, которое приводит к повышению концентрации ангиотензина II в плазме крови. Тем не менее, гипотензивный эффект и подавление секреции альдостерона сохраняются, указывая на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. После отмены лозартана активность ренина плазмы крови и концентрация ангиотензина II снижаются до исходных значений в течение 3-х дней.

Лозартан и его основной активный метаболит обладают значительно более высоким сродством к АТ<sub>1</sub>-рецепторам по сравнению с АТ<sub>2</sub>-рецепторами. Активный метаболит превосходит лозартан по активности в 10 - 40 раз.

Частота развития кашля сопоставима при применении лозартана или гидрохлоротиазида и значительно ниже, чем при применении ингибитора АПФ.

У пациентов с артериальной гипертензией, протеинурией и без сахарного диабета лечение лозартаном значительно снижает протеинурию, экскрецию альбумина и иммуноглобулина G (IgG). Лозартан поддерживает клубочковую фильтрацию и снижает фильтрационную фракцию. Лозартан снижает сывороточную концентрацию мочевой кислоты (обычно менее 0,4 мг/дл) в течение всей терапии. Лозартан не оказывает действия на вегетативные рефлексы и не влияет на концентрацию норадреналина в плазме крови.

У пациентов с левожелудочковой недостаточностью лозартан в дозах 25 мг и 50 мг оказывает положительные гемодинамические и нейрогуморальные эффекты, характеризующиеся увеличением сердечного индекса и снижением давления заклинивания легочных капилляров, общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), среднего АД и ЧСС и снижением плазменных концентраций альдостерона и норадреналина. Риск развития артериальной гипотензии у пациентов с сердечной недостаточностью зависит от дозы лозартана.

Применение лозартана один раз в день у пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной гипертензией вызывает значимое снижение систолического и диастолического АД. Гипотензивное действие продолжается в течение 24 ч с сохранением естественного циркадного ритма АД. Степень снижения АД в конце интервала дозирования составляет 70-80 % по сравнению с гипотензивным эффектом через 5-6 ч после приема лозартана.

Лозартан эффективен у мужчин и женщин, а также у пациентов пожилого возраста (от 65 лет и старше) и более молодых пациентов (младше 65 лет). Отмена лозартана у пациентов с артериальной гипертензией не приводит к резкому увеличению АД (отсутствует синдром «отмены» препарата). Лозартан не оказывает клинически значимого влияния на ЧСС.

#### *Гидрохлоротиазид*

Тиазидный диуретик, механизм гипотензивного действия которого окончательно не установлен. Тиазиды изменяют реабсорбцию электролитов в дистальном отделе нефрона и увеличивают экскрецию ионов натрия и хлора примерно в равной степени. Диуретический

эффект гидрохлоротиазида приводит к снижению объема циркулирующей крови (ОЦК), увеличению активности ренина плазмы крови и секреции альдостерона, что приводит к увеличению выведения ионов калия и бикарбонатов почками и снижению сывороточного содержания калия. Связь между ренином и альдостероном опосредуется ангиотензином II, поэтому одновременное применение АРА II подавляет потерю ионов калия при лечении тиазидными диуретиками.

После приема внутрь диуретический эффект наступает через 2 ч, достигает максимума примерно через 4 ч и сохраняется в течение 6-12 ч, гипотензивный эффект сохраняется в течение 24 ч.

### ***Фармакокинетика***

Фармакокинетика лозартана и гидрохлоротиазида при одновременном приеме не отличается от таковой при их раздельном применении.

#### ***Всасывание***

*Лозартан*: после приема внутрь лозартан хорошо всасывается и подвергается метаболизму при «первичном прохождении» через печень с образованием активного карбоксильного метаболита (EXP-3174) и неактивных метаболитов. Системная биодоступность составляет примерно 33%. Средние максимальные концентрации ( $C_{max}$ ) в плазме крови лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 ч и 3-4 ч, соответственно.

#### ***Гидрохлоротиазид***

После приема внутрь всасывание гидрохлоротиазида составляет 60-80%.  $C_{max}$  гидрохлоротиазида в плазме крови достигается через 1-5 ч после приема внутрь.

#### ***Распределение***

*Лозартан*: более 99% лозартана и EXP-3174 связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином. Объем распределения лозартана равен 34 л. Очень плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

*Гидрохлоротиазид*: связь с белками плазмы крови составляет 64%; проникает через плаценту, но не через гематоэнцефалический барьер и выводится с грудным молоком.

#### ***Биотрансформация***

*Лозартан*: примерно 14 % дозы лозартана, введенной внутривенно или принятой внутрь, метаболизируется с образованием активного метаболита. После приема внутрь и/или внутривенного введения  $^{14}C$ -лозартана калия циркулирующая радиоактивность плазмы крови, в основном, определялась лозартаном и его активным метаболитом. Кроме активного метаболита образуются неактивные метаболиты, включая два основных метаболита, образующихся путем гидроксирования бутильной группы цепи, и неосновной метаболит – N-2-тетразол глюкуроид.

Прием препарата с пищей не оказывает клинически значимого влияния на его сывороточные концентрации.

*Гидрохлоротиазид* не метаболизируется.

#### ***Выведение***

*Лозартан*: плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет 600 мл/мин и 50 мл/мин, соответственно; почечный клиренс лозартана и его активного метаболита - 74 мл/мин и 26 мл/мин, соответственно. После приема внутрь только около 4% принятой дозы выводится в неизменном виде почками и примерно 6% - в виде активного метаболита. Фармакокинетические параметры лозартана и его активного метаболита при приеме внутрь (в дозах до 200 мг) линейны.

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) в терминальную фазу лозартана и активного метаболита составляет 2 ч и 6-9 ч, соответственно. Кумуляции лозартана и его активного метаболита при применении в дозе 100 мг один раз в сутки нет.

Выводится преимущественно кишечником с желчью (58%), почками – 35%.

*Гидрохлоротиазид*: быстро выводится через почки.  $T_{1/2}$  составляет 5,6 – 14,8 ч. Около 61% принятой внутрь дозы выводится в неизменном виде.

## **Фармакокинетика отдельных групп пациентов**

### **Лозартан/гидрохлоротиазид**

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

### **Лозартан**

У пациентов с легким и среднетяжелым алкогольным циррозом печени после приема внутрь лозартана, концентрации лозартана и активного метаболита в плазме крови были в 5 и 1,7 раза выше, чем у молодых добровольцев мужского пола, соответственно. Лозартан и его активный метаболит не удаляются при гемодиализе.

## **Показания к применению**

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

## **Способ применения и дозы**

Внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды, один раз в сутки. Препарат Лориста® НД можно принимать одновременно с другими гипотензивными препаратами.

### **Артериальная гипертензия**

Комбинация лозартан/гидрохлоротиазид показана пациентам, у которых при отдельном применении гидрохлоротиазида или лозартана не обеспечивается адекватный контроль АД. Рекомендуется титрование дозы лозартана и гидрохлоротиазида перед переводом пациента на терапию препаратом Лориста® НД.

Начальная и поддерживающая доза – 1 таблетка препарата Лориста® НД 1 раз в сутки. Препарат Лориста® НД назначают при отсутствии адекватного терапевтического эффекта на фоне применения комбинации гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг и лозартана в дозе 50 мг 1 раз в сутки в течение 2-4 недель. Максимальная суточная доза – 1 таблетка препарата Лориста® НД 1 раз в сутки.

### **Особые группы пациентов:**

**Пациенты с нарушением функции почек или находящиеся на гемодиализе:** у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-50 мл/мин) коррекция начальной дозы препарата не требуется. Лозартан и гидрохлоротиазид не рекомендуется пациентам, находящимся на гемодиализе.

**Пациенты с низким ОЦК:** рекомендуется начальная доза лозартана составляет 25 мг 1 раз в сутки. Перед началом лечения препаратом Лориста® НД следует отменить диуретик, восстановить ОЦК и/или содержание ионов натрия.

**Пациенты пожилого возраста:** коррекция дозы обычно не требуется.

## **Побочные действия**

Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): 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 - не может быть оценена на основе имеющихся данных.

Нежелательные реакции при применении комбинации лозартан/гидрохлоротиазид лозартан наблюдались ранее при применении и лозартана и/или гидрохлоротиазида.

### **Постмаркетинговое применение комбинации гидрохлоротиазид / лозартан**

Дополнительные нежелательные реакции:

**Со стороны пищеварительной системы:**

редко: гепатит.

**Лабораторные данные:**

редко: гиперкалиемия, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Нежелательные реакции, которые встречались при применении в монотерапии лозартана или гидрохлоротиазида и могут быть при применении комбинации лозартан/гидрохлоротиазид:

### **Лозартан**

#### *Со стороны органов кроветворения:*

нечасто: анемия, пурпура Шенлейн-Геноха, экхимозы, гемолиз;

частота неизвестна: тромбоцитопения.

#### *Со стороны сердечно-сосудистой системы:*

нечасто: выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, боль в груди, стенокардия, атриовентрикулярная блокада (AV блокада) II степени, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда (при чрезмерном снижении АД), ощущение «сердцебиения», аритмия (фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), васкулит.

#### *Со стороны органов чувств:*

нечасто: вертиго, шум в ушах, нечеткость зрительного восприятия, чувство жжения/чувство покалывания в глазах, конъюнктивит, снижение остроты зрения.

#### *Со стороны пищеварительной системы:*

часто: боль в животе, тошнота, диарея, диспепсия;

нечасто: запор, боль в зубах, сухость слизистой оболочки полости рта, вздутие живота, гастрит, рвота, непроходимость кишечника;

частота неизвестна: панкреатит, нарушение функции печени.

#### *Аллергические реакции:*

редко: гиперчувствительность: анафилактические реакции, ангионевротический отек, включая отек гортани и глотки, вызывающий обструкцию дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка; у некоторых пациентов ангионевротический отек отмечался также в анамнезе при лечении другими препаратами, включая ингибиторы АПФ.

#### *Со стороны опорно-двигательного аппарата:*

часто: судороги в мышцах, боль в спине, боль в ногах, миалгия;

нечасто: боль в руках, опухание суставов, боль в коленях, скелетно-мышечные боли, боль в плечах, скованность, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, мышечная слабость;

частота неизвестна: рабдомиолиз.

#### *Со стороны нервной системы:*

часто: головная боль, головокружение, бессонница;

нечасто: нервозность, парестезия, периферическая нейропатия, тремор, мигрень, обморок, тревожность, тревожное расстройство (чрезмерное, неконтролируемое и часто иррациональное беспокойство о повседневных событиях), паническое расстройство (повторяющиеся панические атаки), спутанность сознания, депрессия, кошмарные сновидения, нарушение сна, сонливость, нарушение памяти.

#### *Со стороны мочеполовой системы:*

часто: нарушение функции почек, почечная недостаточность;

нечасто: никтурия, учащенное мочеиспускание, инфекции мочевых путей.

#### *Со стороны репродуктивной системы:*

нечасто: снижение либидо, эректильная дисфункция/импотенция.

#### *Со стороны дыхательной системы:*

часто: кашель, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, синусит, нарушение проходимости верхних дыхательных путей;

нечасто: чувство дискомфорта в глотке, фарингит, ларингит, одышка, бронхит, носовое кровотечение, ринит, застойные явления в дыхательных путях.

#### *Со стороны кожных покровов:*

нечасто: алопеция, дерматит, сухость кожных покровов, эритема, ощущение «приливов» крови к коже лица, фоточувствительность, кожный зуд, кожная сыпь, крапивница, повышенное потоотделение.

*Прочие:*

часто: астения, повышенная утомляемость, анорексия;

нечасто: отек лица, отеки, лихорадка;

частота неизвестна: гриппоподобные симптомы, недомогание.

*Лабораторные показатели:*

часто: гиперкалиемия, незначительное снижение гемоглобина и гематокрита, гипогликемия;

нечасто: незначительное увеличение сывороточных концентраций мочевины и креатинина;

очень редко: повышение активности «печеночных» ферментов и концентрации билирубина в плазме крови;

частота неизвестна: гипонатриемия.

**Гидрохлоротиазид**

*Со стороны органов кроветворения:*

нечасто: агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, пурпура, тромбоцитопения.

*Аллергические реакции:*

редко: анафилактическая реакция.

*Со стороны обмена веществ:*

нечасто: анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипонатриемия.

*Со стороны нервной системы:*

часто: головная боль;

нечасто: бессонница.

*Со стороны органов чувств:*

нечасто: преходящее нарушение зрительного восприятия, ксантопсия;

частота неизвестна: хориоидальный выпот, острая миопия и острая закрытоугольная глаукома.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:*

нечасто: некротизирующий ангиит (васкулит, кожный васкулит).

*Со стороны дыхательной системы:*

нечасто: респираторный дистресс синдром, включая пневмонит и отек легких.

очень редко: острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

*Со стороны пищеварительной системы:*

нечасто: сиалоаденит, спазм, раздражение желудка, тошнота, рвота, диарея, запор, желтуха (внутрипеченочный холестаза), панкреатит.

*Со стороны кожных покровов:*

нечасто: фоточувствительность, крапивница, токсический эпидермальный некролиз.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:*

нечасто: судороги в мышцах.

*Со стороны мочеполовой системы:*

нечасто: глюкозурия, интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, почечная недостаточность.

*Прочие:*

нечасто: лихорадка, головокружение.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к лозартану, гидрохлоротиазиду и к другим производным сульфонида, а также к вспомогательным веществам.
- Анурия, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин.).
- Тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), холестаза и обструктивные заболевания желчевыводящих путей.
- 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 м<sup>2</sup> площади поверхности тела).

- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).
- Гипокалиемия или гиперкальциемия, резистентные к терапии.
- Рефрактерная гипонатриемия.
- Беременность, период грудного вскармливания.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, т. к. в состав препарата Лориста® НД входит лактоза.

### **С осторожностью**

Выраженная гипонатриемия и/или состояния, сопровождающиеся снижением ОЦК (в т. ч. диета с ограничением поваренной соли, диарея, рвота, терапия высокими дозами диуретиков), нарушение водно-электролитного баланса крови, сахарный диабет, почечная недостаточность (СКФ 30-50 мл/мин), нарушение функции печени легкой и средней степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) без явлений холестаза в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV функционального класса по классификации NYHA и другие состояния, сопровождающиеся активацией РААС, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, состояние после трансплантации почки, первичный гиперальдостеронизм, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания, т. к. чрезмерное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда и инсульта, стеноз аортального и/или митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), отягощенный аллергологический анамнез (наличие у пациента ангионевротического отека в анамнезе при применении лекарственных средств, в т. ч. ингибиторов АПФ и АРА II) и бронхиальная астма, системная красная волчанка, хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная острая закрытоугольная глаукома, симптоматическая гиперурикемия, подагра, немеланомный рак кожи (НМРК) в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).

### **Лекарственные взаимодействия**

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 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

#### **Лозартан**

*Рифампицин* и *флуконазол* снижали концентрацию активного метаболита. Клиническое значение данного взаимодействия не изучалось.

Одновременное применение лозартана, как и других препаратов, воздействующих на РААС, с *калийсберегающими диуретиками (спиронолактон, триамтерен, амилорид, эплеренон), препаратами калия, заменителями солей, содержащих калий или лекарственные препараты, содержащие триметоприм*, может привести к увеличению сывороточного содержания калия. Одновременное применение не рекомендуется.

Возможно снижение выведения ионов лития. Поэтому при одновременном применении АРА II с *солями лития* следует тщательно контролировать сывороточные концентрации лития.

При одновременном применении АРА II с *нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП)* (например, *селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) - 2* и *неселективные НПВП, ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие*) возможно снижение антигипертензивного эффекта. Одновременное применение АРА II или диуретиков с НПВП сопровождается повышением риска развития нарушений функции почек, в т. ч. развитием острой почечной

недостаточности, и увеличением сывороточного содержания калия (особенно у пациентов с имеющейся дисфункцией почек в анамнезе). Одновременно применять с НПВП следует с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. При этом, необходимо адекватно восполнить ОЦК и периодически контролировать функцию почек с момента начала терапии и в последующем.

У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек, применяющих НПВП, в т. ч. селективные ингибиторы ЦОГ - 2, одновременное применение АРА II может вызвать дальнейшее обратимое ухудшение функции почек.

#### *Двойная блокада РААС*

Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

У пациентов с атеросклерозом, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, двойная блокада РААС (при одновременном применении АРА II и ингибиторов АПФ) сопровождается повышенной частотой развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с применением препарата одной из перечисленных групп.

При одновременном применении с *другими препаратами, вызывающими артериальную гипотензию, в том числе трициклическими антидепрессантами, антипсихотиками (нейролептиками), баклофеном, амифостин*ом увеличивается риск развития артериальной гипотензии.

#### **Гидрохлоротиазид**

*Этанол, барбитураты, средства для общей анестезии или антидепрессанты:* могут потенцировать риск развития ортостатической гипотензии.

*Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин:* может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств, т. к. гидрохлоротиазид влияет на толерантность к глюкозе.

*Метформин* следует применять с осторожностью в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

*Другие гипотензивные средства:* аддитивное действие.

*Колестирамин и колестипол:* всасывание гидрохлоротиазида снижается. Колестирамин и колестипол в разовой дозе связывают гидрохлоротиазид и уменьшают его всасывание в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) на 85% и 43%, соответственно.

*Кортикостероиды, адренокортикотропный гормон (АКТГ):* выраженное снижение содержания электролитов, особенно гипокалиемия.

*Прессорные амины (например, эпинефрин и норэпинефрин):* возможно незначительное снижение выраженности ответа на введение прессорных аминов, но не исключающее возможность их применения.

*Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин):* возможно усиление эффекта миорелаксантов.

*Литий:* возможно снижение почечного клиренса лития и, соответственно, риск развития интоксикации литием. Поэтому одновременное применение не рекомендуется.

*Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол):* может потребоваться коррекция дозы урикозурических препаратов, так как гидрохлоротиазид может вызывать повышение сывороточной концентрации мочевой кислоты. Тиазидные диуретики могут увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности на аллопуринол.

*Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден):* увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики ЖКТ.

*Цитостатические препараты, например, циклофосфамид, метотрексат:* увеличивается миелоподавляющее действие за счет замедления выведения из организма.

*Салицилаты:* при одновременном применении с салицилатами (например,

ацетилсалициловая кислота) в высоких дозах возможно усиление их токсического действия на центральную нервную систему.

*Метилдопа*: описаны отдельные случаи гемолитической анемии при одновременном применении.

Одновременное применение *циклоспорина* увеличивает риск развития гиперурикемии и обострения течения подагры.

*Сердечные гликозиды*: гипокалиемия и гипомагниемия, вызванные применением тиазидных диуретиков, увеличивают риск развития аритмий при лечении сердечными гликозидами.

*Лекарственные препараты, которые могут вызывать побочные эффекты при изменении сывороточного содержания калия*: рекомендуется периодически контролировать содержание калия в сыворотке крови и ЭКГ при одновременном применении с сердечными гликозидами и препаратами, удлиняющими интервал QT (риск развития желудочковой тахикардии типа «пируэт»):

- I A класс антиаритмических средств (например, хинидин, дизопирамид);
- III класс антиаритмических средств (например, амиодарон, соталол, дофетилид);
- некоторые антипсихотические средства (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, сульпирид, амисульприд, тиаприд, галоперидол, дроперидол);
- другие лекарственные средства (например, цизаприд, дифеманила метилсульфат, эритромицин для внутривенного введения, галофантрин, кетансерин, мизоластин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин для внутривенного введения).

*Витамин Д и соли кальция*: одновременное применение тиазидных диуретиков с витамином Д или солями кальция повышает содержание кальция в сыворотке крови, т. к. снижается выведение кальция. При необходимости применения препаратов кальция или витамина Д, следует контролировать содержание кальция в сыворотке крови и, возможно, скорректировать дозу этих препаратов.

*Карбамазепин*: риск развития симптоматической гипонатриемии. Необходимо контролировать АД, клинические признаки нарушения водно-электролитного обмена. Так же следует периодически контролировать сывороточное содержание электролитов.

Гидрохлоротиазид может увеличить риск развития острой почечной недостаточности, особенно при одновременном применении высоких доз *йодсодержащих контрастных веществ*. Перед их применением необходимо восстановить ОЦК.

*Амфотерицин В (для внутривенного введения), слабительные средства стимулирующего действия или аммония глицирризинат (содержится в лакричнике)*: гидрохлоротиазид может усилить нарушения водно-электролитного баланса, особенно гипокалиемию.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)*

НПВП (например, селективные ингибиторы ЦОГ - 2 и неселективные НПВП, ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие) могут уменьшать диуретический и гипотензивный эффекты тиазидных диуретиков.

## **Особые указания**

### ***Лозартан***

#### *Ангионевротический отек*

Пациенты с ангионевротическим отеком (лица, губ, глотки и/или гортани) в анамнезе должны находиться под тщательным наблюдением.

#### *Артериальная гипотензия и гиповолемия (дегидратация)*

У пациентов с гиповолемией (дегидратацией) и/или сниженным содержанием натрия в плазме крови, на фоне диуретической терапии, ограничения потребления поваренной соли, диареи или рвоты возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии, особенно после приема первой дозы препарата Лориста® НД. Перед применением препарата следует восстановить ОЦК и/или содержание натрия в плазме крови.

### *Нарушения водно-электролитного баланса*

Нарушения водно-электролитного баланса часто встречаются у пациентов с нарушением функции почек, особенно на фоне сахарного диабета. В связи с этим, необходимо тщательно контролировать содержание калия в плазме крови и КК, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью и КК 30-50 мл/мин.

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 м<sup>2</sup> 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.

Одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, заменителями соли, содержащими калий, или другими средствами, способными повышать содержание калия в плазме крови (например, гепарин, лекарственные препараты, содержащие триметоприм), не рекомендуется.

### *Нарушение функции печени*

Значительно увеличивается концентрация лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени, поэтому препарат Лориста® НД следует применять с осторожностью пациентам с легким или умеренным нарушением функции печени.

### *Нарушение функции почек*

Возможно развитие нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, вследствие ингибирования РААС (особенно у пациентов, функция почек которых зависит от РААС, например, с тяжелой сердечной недостаточностью или дисфункцией почек в анамнезе).

### *Стеноз почечной артерии*

У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии, а также стенозом артерии единственной функционирующей почки препараты, влияющие на РААС, в т. ч. и АРА II, могут обратимо увеличивать концентрации мочевины и креатинина в плазме крови.

Лозартан следует применять с осторожностью у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

### *Трансплантация почки*

Опыт применения препарата Лориста® НД у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует.

### *Первичный гиперальдостеронизм*

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом резистентны к гипотензивным препаратам, влияющим на РААС, поэтому таким пациентам применение препарата Лориста® НД не рекомендуется.

### *Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания*

Как и при лечении любыми гипотензивными препаратами чрезмерное снижение АД у пациентов с ИБС или цереброваскулярными заболеваниями может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

### *Сердечная недостаточность*

У пациентов, функция почек которых зависит от состояния РААС (например, при ХСН III-IV функционального класса по классификации NYHA, сопровождающейся или не сопровождающейся нарушением функции почек), терапия препаратами, влияющими на РААС, может сопровождаться резкой артериальной гипотензией, олигурией и/или прогрессирующей азотемией, в редких случаях – острой почечной недостаточностью. Невозможно исключить развитие перечисленных нарушений вследствие подавления активности РААС на фоне приема АРА II.

### *Стеноз аортального и/или митрального клапанов, ГОКМП*

Препарат Лориста® НД, как и другие вазодилататоры, необходимо с осторожностью применять у пациентов с гемодинамически значимым стенозом аортального и/или

митрального клапанов, или с ГОКМП.

#### *Этнические особенности*

Лозартан (как и другие препараты, влияющие на РААС) оказывает менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас, возможно, вследствие более высокой частоты встречаемости гипоренинемии у данных пациентов с артериальной гипертензией.

#### *Гидрохлоротиазид*

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

Необходимо контролировать АД, клинические признаки нарушения водно-электролитного обмена, в т. ч. дегидратации, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипомагниемии или гипокалиемии, которые могут развиваться на фоне диареи или рвоты. Следует периодически контролировать сывороточное содержание электролитов.

##### *Метаболические и эндокринные эффекты*

Осторожность необходима у всех пациентов, получающих лечение гипогликемическими средствами для приема внутрь или инсулином, так как гидрохлоротиазид может ослаблять их действие. На фоне терапии тиазидными диуретиками латентно протекающий сахарный диабет может манифестировать.

Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут вызывать нарушение водно-электролитного баланса (гиперкальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия и гипокалиемический алкалоз).

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение кальция почками и вызывать временное и незначительное повышение содержания кальция в плазме крови.

Выраженная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. Перед проведением исследования функции паращитовидных желёз тиазидные диуретики необходимо отменить.

На фоне лечения тиазидными диуретиками возможно повышение концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови.

Терапия тиазидными диуретиками у некоторых пациентов может усугублять гиперурикемию и/или обострять течение подагры.

Лозартан снижает концентрацию мочевой кислоты в плазме крови, поэтому его применение в комбинации с гидрохлоротиазидом нивелирует гиперурикемию, вызванную тиазидным диуретиком.

##### *Нарушение функции печени*

Тиазидные диуретики должны с осторожностью применяться у пациентов с нарушением функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку могут вызывать внутрипеченочный холестаз, и даже минимальные нарушения водно-электролитного баланса могут способствовать развитию печёночной комы.

Препарат Лориста® НД противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени, т. к. нет опыта применения препарата у данной категории пациентов.

##### *Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная острая закрытоугольная глаукома*

Гидрохлоротиазид – это сульфонамид, который может вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, развитию преходящей острой миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают в себя: внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые появляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к стойкой потере зрения.

Лечение: как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, могут потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы являются: аллергическая реакция на сульфонамид или бензилпенициллин в анамнезе.

### *Немеланомный рак кожи (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 (накопленной) 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*

Сообщается об очень редких случаях развития острой респираторной токсичности тяжелой степени, включая 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® НД и назначить соответствующее лечение. Не следует назначать гидрохлоротиазид пациентам, у которых ранее наблюдался ОРДС на фоне приема гидрохлоротиазида.

### *Общие*

У пациентов, принимающих тиазидные диуретики, реакции гиперчувствительности могут развиваться как при наличии, так и при отсутствии в анамнезе аллергической реакции или бронхиальной астмы, но более вероятны при наличии таковых в анамнезе.

Имеются сообщения об обострении течения системной красной волчанки при применении тиазидных диуретиков.

*Препарат Лориста® НД содержит лактозу, поэтому препарат противопоказан пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.*

### ***Применение при беременности и в период лактации***

Применение АРА II в I триместре беременности не рекомендуется. Препарат Лориста® НД не следует применять во время беременности, а также у женщин, планирующих беременность. При планировании беременности рекомендуется пациентку перевести на альтернативную гипотензивную терапию с учетом профиля безопасности. В случае подтверждения беременности, следует прекратить прием препарата Лориста® НД и, при необходимости, перевести на альтернативную гипотензивную терапию.

Препарат Лориста® НД, как и другие средства, оказывающие прямое воздействие на РААС, может вызывать нежелательные явления у плода (нарушение функции почек, замедление окостенения костей черепа плода, олигогидрамнион) и неонатальные токсические эффекты (почечную недостаточность, артериальную гипотензию, гиперкалиемию). Если все же применяли препарат Лориста® НД во II-III триместрах беременности, то необходимо провести ультразвуковое исследование почек и костей черепа плода.

Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. При применении тиазидных диуретиков во

II-III триместре беременности возможно уменьшение маточно-плацентарного кровотока, развитие тромбоцитопении, желтухи, нарушение водно-электролитного баланса у плода или новорожденного.

Гидрохлоротиазид не следует применять для лечения гестозов второй половины беременности (отёки, артериальная гипертензия или преэклампсия (нефропатия)) в связи с риском снижения ОЦК и уменьшения маточно-плацентарного кровотока при отсутствии благоприятного эффекта на течение заболевания. Гидрохлоротиазид не следует применять для лечения эссенциальной гипертензии у беременных, за исключением редких случаев, когда невозможно применение альтернативных средств. Новорожденные, матери которых принимали препарат Лориста® НД во время беременности, должны находиться под наблюдением, т. к. возможно развитие артериальной гипотензии у новорожденного.

#### *Период грудного вскармливания*

Препарат Лориста® НД не рекомендуется в период кормления грудью, т. к. нет опыта применения. Рекомендуется применение других гипотензивных препаратов с учетом профиля безопасности.

Неизвестно, выделяется ли лозартан с грудным молоком. Гидрохлоротиазид проникает в грудное молоко в незначительных количествах. Тиазидные диуретики в высоких дозах вызывают интенсивный диурез, тем самым подавляя лактацию.

#### ***Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами***

В начале терапии препарат Лориста® НД может вызвать снижение АД, головокружение или сонливость, таким образом, косвенно повлиять на психоэмоциональное состояние. В целях безопасности перед началом деятельности, требующей повышенного внимания, пациенты должны сначала оценить свою реакцию на проводимое лечение.

#### **Передозировка**

##### ***Лориста® НД***

Информации о передозировке комбинации лозартан/гидрохлоротиазид нет.

*Лечение:* симптоматическая и поддерживающая терапия. Следует отменить препарат Лориста® НД и тщательно наблюдать за пациентом. При необходимости: вызвать рвоту (если пациент недавно принял препарат), восполнить ОЦК, коррекция нарушений водно-электролитного обмена и выраженного снижения АД.

##### ***Лозартан (данные ограничены)***

*Симптомы:* выраженное снижение АД, тахикардия, возможна брадикардия, обусловленная парасимпатической (вагусной) стимуляцией.

*Лечение:* симптоматическая терапия, гемодиализ неэффективен.

##### ***Гидрохлоротиазид***

*Симптомы:* наиболее частыми симптомами являются: гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия и дегидратация, как результат чрезмерного диуреза. При одновременном приеме сердечных гликозидов гипокалиемия может усугублять течение аритмий.

*Лечение:* симптоматическое.

#### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг/25 мг.

По 10 или 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ фольги и алюминиевой фольги.

По 3 блистера (блистер по 10 таблеток) или по 2 блистера (блистер по 14 таблеток) помещают вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

5 лет.

Не следует применять после истечения срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель и владелец регистрационного удостоверения**

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

**Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:**

Представительство «КРКА, д.д., Ново место» в Республике Узбекистан

100015, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Афросиаб, 14

Тел.: +99878 150 2828, +99878 150 2929, телефакс: +99878 150 1044