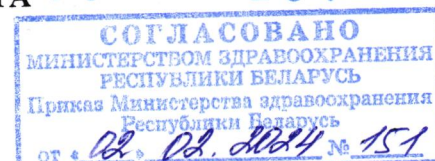


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА 6817 - 2018



1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЛОРИСТА® Н таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг/12,5 мг
Лозартан калия/гидрохлортиазид

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 мг лозартана калия и 12,5 мг гидрохлортиазида.

Вспомогательные вещества с известным действием: лактозы моногидрат, краситель хинолиновый желтый (E104)

<i>Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:</i>	
Лактоза	59,98 мг
Краситель хинолиновый желтый (E104)	0,11 мг

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Желтые, овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с насечкой на одной стороне. Насечка не предназначена для разламывания таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Лориста® Н показан для лечения первичной артериальной гипертензии в случаях, когда адекватного контроля артериального давления не удается добиться при помощи лозартана и гидрохлортиазида, применяемых по отдельности.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Артериальная гипертензия

Комбинация лозартана и гидрохлортиазида не предназначена для начальной терапии; применение рекомендовано в случаях отсутствия адекватного контроля артериального давления при помощи лозартана и гидрохлортиазида, применяемых по отдельности. Рекомендуется титрование доз по компонентам (лозартан и гидрохлортиазид). При клинической необходимости целесообразно рассматривать переход от монотерапии к применению комбинации с фиксированной дозой.

Обычная поддерживающая доза – 1 таблетка Лориста® Н (лозартан 50 мг/гидрохлортиазид 12,5 мг) 1 раз в сутки.

При недостаточном терапевтическом ответе доза может быть увеличена до 1 таблетки Лориста® НД (лозартан 100 мг/гидрохлортиазид 25 мг) 1 раз в сутки. Максимальная доза - 1 таблетка Лориста® НД (лозартан 100 мг/гидрохлортиазид 25 мг) в сутки.

Как правило, гипотензивный эффект достигается в течение 3 - 4 недель после начала терапии. Лориста® Н100 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг/12,5 мг (лозартан 100 мг/гидрохлортиазид 12,5 мг) показан пациентам, которые принимали лозартан в дозировке 100 мг и которым требуется дополнительный контроль артериального давления.

Применение при нарушении функции почек и у пациентов, находящихся на гемодиализе

Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-50 мл/мин) коррекция начальной дозы не требуется. Не рекомендуется назначать данную комбинацию при тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) и пациентам на гемодиализе (см. раздел 4.3).

Состояния, сопровождающиеся истощением интраваскулярного объема

Перед применением комбинации лозартан / гидрохлортиазид требуется коррекция дефицита интраваскулярного объема и/или недостатка натрия.

Применение при печеночной недостаточности

Применение противопоказано у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пожилых пациентов, как правило, не требуется.

Применение у детей и подростков (< 18 лет)

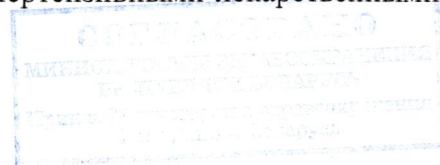
Нет сведений о применении препарата у детей и подростков, поэтому назначение данной категории пациентов не рекомендовано.

Способ применения

Препарат допускается принимать вместе с другими антигипертензивными лекарственными препаратами (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Таблетку следует запивать стаканом воды.



4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к лозартану, производным сульфонида (таким, как гидрохлортиазид) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- 2 и 3 триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6);
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- Анурия;
- Тяжелая печеночная недостаточность, холестаз, нарушение проходимости желчных путей;
- Устойчивые к терапии гипокалиемия или гиперкальциемия;
- Рефрактерная гипонатриемия;
- Симптоматическая гиперурикемия / подагра;
- Одновременное применение препарата Лориста® Н с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Лозартан

Ангионевротический отек

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе должны находиться под строгим наблюдением врача (отек лица, губ, горла и/или языка) (см. раздел 4.8).

Гипотензия и истощение интраваскулярного объема

У пациентов с гиповолемией и/или гипонатриемией (вследствие интенсивной терапии диуретиками, диеты со сниженным количеством натрия, диареи или рвоты) может наблюдаться гипотензия, особенно после приема первой дозы. Данные состояния требуют коррекции перед началом лечения (см. разделы 4.2 и 4.3).

Нарушения электролитного баланса

Нарушения электролитного баланса часто встречаются у пациентов с почечной недостаточностью, при наличии или отсутствии диабета. Таким образом, во время лечения следует контроли-

ровать концентрацию калия в плазме крови и клиренс креатинина, особенно у пациентов с клиренсом креатинина 30 – 50 мл/мин и сердечной недостаточностью.

Не рекомендуется применение калийсберегающих диуретиков, добавок калия и калийсодержащих заменителей соли, а также других препаратов, при приеме которых возможно повышение концентраций калия в плазме крови (например, таковые, содержащие триметоприм), совместно с комбинацией лозартан/гидрохлортиазид (см. раздел 4.5).

Нарушение функции печени

На основании фармакокинетических данных, демонстрирующих значительное увеличение концентрации лозартана в плазме у больных циррозом, препарат Лориста® Н следует с осторожностью назначать пациентам с легкими или средней тяжести нарушениями функции печени в анамнезе. Поскольку данные о терапевтическом применении лозартана у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют, препарат Лориста® Н противопоказан данной категории пациентов (см. разделы 4.2, 4.3 и 5.2).

Нарушение функции почек

В результате подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы отмечались изменения функции почек, включая почечную недостаточность (в частности, у пациентов с зависимостью почечной функции от ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью либо с хроническим нарушением функции почек).

Как и в случае с другими препаратами, воздействующими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки отмечалось повышение уровней мочевины и креатинина; данные изменения обратимы при прекращении терапии. Следует с осторожностью применять лозартан у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

Трансплантация почек

Нет данных о применении препарата у пациентов, перенесших операцию по трансплантации почки.

Первичный гиперальдостеронизм

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, отсутствует реакция на гипотензивные средства, подавляющие ренин-ангиотензиновую систему. Следовательно, применение комбинации лозартан/гидрохлортиазид не рекомендуется.

Коронарная болезнь сердца и цереброваскулярные нарушения

Как и в случае применения любых других антигипертензивных средств, значительное снижение артериального давления у пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Сердечная недостаточность

У пациентов с сердечной недостаточностью с или без почечной недостаточности, как и при приеме других препаратов, действующих на ренин-ангиотензиновую систему, существует повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности (зачастую острой).

Стеноз митрального или аортального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и в случае других вазодилататоров, следует с особой осторожностью подходить к назначению препарата пациентам с аортальным стенозом, стенозом митрального клапана и обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Этнические особенности

Показано, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, лозартан и другие антагонисты ангиотензина обладают значительно меньшим гипотензивным эффектом при применении у чернокожих пациентов. Возможно, данное обстоятельство объясняется тем, что у этой категории пациентов часто встречается низкий уровень ренина в крови.

Беременность

Ингибиторы рецепторов ангиотензина II (АРА-II) не следует начинать принимать во время беременности. Если возможно, то пациенткам, планирующим беременность, следует назначить альтернативные виды антигипертензивной терапии, хорошо зарекомендовавшие себя с точки зрения безопасности при применении в период беременности. После установления беременности следует немедленно прекратить применение АРА-II и при необходимости назначить альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Существуют данные, что совместное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II и алискирена повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Следовательно, двойная блокада РААС с применением ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) или алискирена не рекомендована (см. разделы 4.5 и 5.1).

В случаях, когда совместное применение абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны назначаться одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

Гидрохлортиазид

Гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Как и при другой антигипертензивной терапии, у некоторых пациентов может возникнуть симптоматическая артериальная гипотензия. Поэтому следует проводить систематический анализ для выявления клинических признаков нарушения водно-электролитного баланса (гиповолемия, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипомагниемия или гипокалиемия), например, после диареи или рвоты. У таких пациентов необходимо проводить регулярный контроль содержания электролитов в плазме. В жаркую погоду у пациентов, страдающих отеками, может отмечаться дилуционная гипонатриемия.

Влияние на метаболизм и эндокринную систему

Терапия тиазидами может привести к ухудшению толерантности к глюкозе. Может потребоваться коррекция дозы противодиабетических средств, в т.ч. инсулина (см. раздел 4.5). При применении тиазидной терапии может проявляться латентный сахарный диабет.

Тиазиды могут снижать выведение кальция с мочой и приводить, тем самым, к кратковременному незначительному увеличению его концентрации в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может свидетельствовать о скрытом гиперпаратиреоидизме. Перед исследованием функции паращитовидных желез прием тиазидных диуретиков следует прекратить.

С применением тиазидных диуретиков может быть связано повышение уровней холестерина и триглицеридов.

У некоторых пациентов терапия тиазидами может спровоцировать гиперурикемию и / или приступ подагры. Поскольку лозартан уменьшает концентрацию мочевой кислоты, то его комбинация с гидрохлортиазидом снижает вероятность возникновения гиперурикемии, связанной с применением диуретиков.

Нарушение функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью или прогрессирующими болезнями печени применять тиазиды следует с осторожностью, так как они могут вызвать внутрипеченочный холестаз, а незначительные изменения жидкостного и электролитного баланса могут спровоцировать печеночную кому. Препарат Лориста® Н противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (см. разделы 4.3 и 5.2).

Другие особенности

У пациентов, принимающих тиазиды, могут отмечаться реакции повышенной чувствительности вне зависимости от наличия в анамнезе аллергии или бронхиальной астмы. Имеются сообщения об обострении или возобновлении системной красной волчанки при применении тиазидных препаратов.

Немеланомный рак кожи

В двух эпидемиологических исследованиях на основании данных Датского национального реестра онкологических заболеваний, был выявлен повышенный риск развития немеланомного рака кожи (НМРК) (базальноклеточной карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПСК)) после применения более высоких суммарных доз гидрохлортиазида.

Фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида может расцениваться как возможный механизм развития НМРК. Пациентов, принимающих гидрохлортиазид, следует проинформировать о риске развития НМРК, необходимости регулярной проверки кожных покровов на наличие новых очагов и необходимости незамедлительно сообщать о любых подозрительных новообразованиях на коже. Для снижения риска развития рака кожи пациентам следует сообщить о возможных профилактических мерах, таких как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а в случае воздействия необходимо применять адекватную защиту кожных покровов. Необходимо в кратчайшие сроки обследовать подозрительные поражения кожных покровов, включая гистологическое исследование биопсийного материала. У пациентов, ранее перенесших НМРК, также может потребоваться пересмотреть необходимость применения гидрохлортиазида (см. раздел 4.8).

Хориоидальный выпот, остро развившаяся миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды или производные сульфонамида, могут вызывать идиосинкразические реакции, приводящие к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, остро развившейся кратковременной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают потерю остроты зрения или боль в глазах, которые возникают, как правило, в течение нескольких часов или недель после начала приема лекарственного средства. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При проявлении симптомов необходимо как можно скорее прекратить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут быть аллергические реакции на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Острые поражения дыхательных путей

Сообщалось об очень редких тяжелых случаях острых поражений дыхательных путей, наблюдавшихся после приема гидрохлортиазида, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Отек легких, как правило, развивался в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлортиазида. Первоначальные симптомы включали одышку, лихорадку, нарушение функции легких и гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат Лориста® Н и назначить соответствующее лечение. Гидрохлортиазид не следует назначать пациентам с ОРДС после приема гидрохлортиазида в анамнезе.

Вспомогательные вещества

Препарат Лориста® Н содержит лактозу, поэтому противопоказан пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, общая лактазная недостаточность или нарушение всасывания глюкозы-галактозы.

Препарат содержит краситель хинолиновый желтый (E104), который может вызывать аллергические реакции.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лозартан

Рифампицин и флуконазол снижают концентрацию активного метаболита. Клинические последствия такого взаимодействия не изучены.

Как и в случае других препаратов, блокирующих ангиотензин II или снижающих его действие, сопутствующее применение калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, триамтерен, амилорид), добавок калия, калийсодержащих заменителей соли или других препаратов, при приеме которых возможно повышение концентраций калия в плазме крови (например, таковые,

содержащие триметоприм), может привести к увеличению концентрации калия в плазме крови. Одновременное применение данных препаратов не рекомендуется.

Как и другие препараты, влияющие на выведение натрия, лозартан может снижать выведение лития из организма. Поэтому при одновременном применении АРА-II и солей лития следует тщательно отслеживать уровень лития в плазме крови.

При совместном применении АРА-II и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (например, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах и неселективные НПВП) может наблюдаться ослабление гипотензивного действия. Сопутствующее применение АРА-II или диуретиков с НПВП может повысить риск ослабления почечной функции, включая острую почечную недостаточность, и привести к повышению концентрации калия в плазме крови (особенно у пациентов с хронической ослабленной функцией почек). Данную комбинацию следует применять с осторожностью, особенно у пожилых лиц. Пациенты должны получать надлежащее количество жидкости, следует также рассмотреть возможность контроля функциональных показателей почек после начала сопутствующей терапии и периодически в ходе осуществления лечения.

У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек, получающих НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, сопутствующее применение АРА-II может привести к дальнейшему ухудшению функциональных показателей почек. Однако, этот эффект, как правило, обратим.

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с более высокой частотой нежелательных эффектов, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с применением только одного агента, действующего на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

К другим лекарственным средствам, обладающим гипотензивным действием, относятся *трициклические антидепрессанты, антипсихотические препараты, баклофен и амифостин*. Совместное применение лозартана с этими препаратами повышает риск гипотензии.

Грейпфрутовый сок содержит компоненты, которые ингибируют ферменты CYP450 и могут снижать концентрацию активного метаболита лозартана, что может снижать терапевтический эффект. Следует избегать употребления грейпфрутового сока при приеме таблеток лозартана/гидрохлортиазида.

Гидрохлортиазид

При совместном применении тиазидных диуретиков и следующих препаратов может наблюдаться взаимодействие.

Этанол, барбитураты, наркотические средства и антидепрессанты

Может отмечаться усугубление ортостатической гипотензии.

Антидиабетические препараты (пероральные и инсулин)

Применение тиазидов может влиять на переносимость глюкозы, в результате чего может потребоваться коррекция дозы антидиабетического препарата. Метформин следует применять с осторожностью из-за риска лактоцидоза, вызываемого возможной функциональной почечной недостаточностью, связанной с применением гидрохлортиазида.

Другие гипотензивные препараты

Аддитивный эффект.

Холестирамин и колестиполовые смолы

Всасывание гидрохлортиазида снижается при воздействии анионообменных смол. Разовая доза холестирамина или колестиполовых смол связывает гидрохлортиазид, снижая его всасывание в желудочно-кишечном тракте на 85 % и 43 %, соответственно.

Кортикостероиды, адренокортикотропный гормон (АКТГ)

Выраженное уменьшение концентрации электролитов (в частности, гипокалиемия).

Прессорные амины (например, адреналин)

6817 - 2018

Возможна ослабленная реакция на прессорные амины, которая, тем не менее, недостаточна, чтобы исключить их применение.

Релаксанты скелетных мышц, недеполяризующие средства (например, тубокурарин)

Возможна повышенная восприимчивость к мышечным релаксантам.

Литий

Диуретики снижают почечный клиренс лития и увеличивают риск его токсического действия. Совместное применение не рекомендуется.

Лекарственные препараты, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы препарата, способствующего выведению мочевой кислоты, поскольку применение гидрохлортиазида может привести к увеличению концентрации мочевой кислоты в плазме крови. Возможно, потребуется увеличение дозы пробенецида или сульфинпиразона. Тиазидные препараты могут увеличивать вероятность развития повышенной чувствительности к аллопуринолу.

Антихолинергические средства (например, атропин, бипериден)

Из-за ухудшения перистальтики желудочно-кишечного тракта и опорожнения желудка биологическая доступность тиазидных диуретиков увеличивается.

Цитотоксические средства (например, циклофосфамид, метотрексат)

Тиазиды могут снижать выведение цитотоксических препаратов с мочой и потенцировать их действие, направленное на подавление функции костного мозга.

Салицилаты

При применении высоких доз салицилатов гидрохлортиазид может усиливать их токсическое воздействие на центральную нервную систему.

Метилдопа

Отмечены отдельные случаи гемолитической анемии при совместном применении гидрохлортиазида и метилдопы.

Циклоспорин

Сопутствующее применение циклоспорина может повысить риск развития гиперурикемии и подагрических осложнений.

Гликозиды наперстянки

Вызванная тиазидными диуретиками гипокалиемия или гипомagneмизм может привести к приступу сердечной аритмии, вызываемой наперстянкой.

Лекарственные средства, действие которых меняется при изменении уровня калия в крови

Рекомендовано периодическое определение уровня калия и контроль ЭКГ в случаях совместного применения комбинации лозартан/гидрохлортиазид и препаратов, действие которых зависит от концентрации калия в плазме крови (например, гликозиды наперстянки и противоаритмические препараты), а также с препаратами, вызывающими тахикардию типа «пируэт» (желудочковая тахикардия), включая некоторые противоаритмические препараты (гипокалиемия является предрасполагающим фактором желудочковой тахикардии):

- противоаритмические препараты класса Ia (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- противоаритмические препараты класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- некоторые антипсихотические препараты (тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- другие (бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин (для внутривенного введения), галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин (для внутривенного введения)).

Соли кальция

Тиазидные диуретики могут повышать концентрацию солей кальция в плазме крови посредством снижения их выведения. При необходимости назначения указанных препаратов следует контролировать концентрацию кальция и в соответствии с результатами проводить коррекцию дозы.

Влияние на результаты лабораторных исследований

Оказывая влияние на метаболизм кальция, тиазидные диуретики могут искажать результаты исследования функции паращитовидной железы (см. раздел 4.4).

Карбамазепин

Отмечается риск симптоматической гипонатриемии. Требуется клиническое и биологическое наблюдение больного.

Йодсодержащие контрастные вещества

В случае вызванной диуретиками дегидратации существенно увеличивается риск острой почечной недостаточности, особенно при высоких дозах йодсодержащих препаратов. Перед применением таковых следует провести регидратацию пациента.

Амфотерицин В (для парентерального введения), кортикостероиды, АКТГ, стимулирующие слабительные средства или глицеризин (обнаруженные в лакрице)

Гидрохлортиазид может усилить электролитный дисбаланс, особенно гипокалиемию.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА-II)

Применение АРА-II не рекомендуется в течение первого триместра беременности (см. раздел 4.4). Применение АРА-II противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные о риске проявления тератогенности при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не позволяют сделать окончательное заключение, однако некоторое повышение риска не исключается. Несмотря на то, что контролируемые эпидемиологические данные о тератогенности АРА-II отсутствуют, в данной группе препаратов схожие риски исключить нельзя. За исключением тех случаев, когда невозможно произвести замену АРА-II на иную альтернативную терапию, пациентки, планирующие беременность, должны быть как можно скорее переведены на терапию лекарственными средствами, у которых профиль безопасности для беременных женщин является хорошо изученным.

При наступлении беременности прием АРА-II должен быть прекращен незамедлительно, и при необходимости назначена иная терапия.

При применении АРА-II во втором и третьем триместрах беременности установлено проявление фетотоксического действия (нарушение функции почек, олигогидроамниоз, задержка окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3). В случае если прием АРА-II осуществлялся во втором или третьем триместрах беременности, рекомендуется провести УЗИ функции почек и костей черепа. У новорожденных, матери которых принимали АРА-II, необходимо тщательно контролировать АД для предотвращения возможного развития гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Гидрохлортиазид

Сведения о применении гидрохлортиазида во время беременности ограничены, особенно это касается первого триместра. Исследований на животных недостаточно.

Гидрохлортиазид проникает через плаценту. Исходя из фармакологического механизма действия, можно утверждать, что его применение во втором и третьем триместрах беременности способно нарушить плацентарную перфузию и вызвать такие расстройства у плода и новорожденного, как желтуха, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения. Не следует применять гидрохлортиазид при гестационных отеках, гестационной гипертензии или токсикозе беременности ввиду риска снижения объема плазмы и развития плацентарной гипоперфузии при отсутствии положительного эффекта на течение заболевания.

Не следует применять гидрохлортиазид для лечения первичной артериальной гипертензии у беременных, за исключением тех редких случаев, когда прибегнуть к альтернативной терапии не представляется возможным.

Лактация

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА-II)

6817 - 2018

Препарат не рекомендован, поскольку данные о применении Лориста® Н в период грудного вскармливания отсутствуют. Следует назначить альтернативную терапию с применением препаратов, хорошо зарекомендовавших себя с точки зрения безопасности в период лактации, особенно при вскармливании новорожденных или недоношенных детей.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид в небольших количествах выделяется в материнское молоко. Тиазиды в высоких дозах, вызывающие интенсивный диурез, могут препятствовать выработке молока. Применение препарата Лориста® Н во время грудного вскармливания не рекомендуется. Если препарат применяется во время лактации, следует поддерживать как можно более низкие дозы.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Изучение влияния препарата на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не проводилось. Однако, при осуществлении деятельности, требующей повышенного внимания (управление автомобилем, работа с механизмами), следует помнить о том, что при гипотензивной терапии иногда возникают головокружение и сонливость, особенно в начале лечения или при увеличении дозы.

4.8 Нежелательные реакции

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

В ходе клинических исследований лозартана калия и гидрохлортиазида неблагоприятные явления, характерные для указанной комбинации, выявлены не были. Отмеченные нежелательные эффекты были установлены ранее при исследовании лозартана калия и/или гидрохлортиазида.

В контролируемых клинических исследованиях в отношении первичной артериальной гипертензии головокружение было единственной нежелательной реакцией, связанной с применением препарата и наблюдавшимся у более 1 % пациентов.

С момента выхода продукта на рынок были отмечены следующие нежелательные реакции.

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Гепатиты	редко
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Гиперкалиемия, повышение уровня АЛТ	редко

Следующие нежелательные эффекты наблюдались при применении действующих веществ по отдельности (в качестве монотерапии) и, возможно, могут проявиться в случае применения комбинации лозартан калия / гидрохлортиазид.

Лозартан

Следующие нежелательные реакции были зарегистрированы при приеме лозартана в клинических исследованиях и пострегистрационном периоде.

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	анемия, пурпура Шенлейна-Геноха, экхимоз, гемолиз	нечасто
	тромбоцитопения	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	гипотензия, ортостатическая гипотензия, стенокардия, атриовентрикулярная блокада II степени, цереброваскулярные события, инфаркт миокарда, учащенное сердцебиение,	нечасто

	аритмия (фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков)	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	вертиго, тиннитус	нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	расфокусированное зрение, чувство жжения в глазах, конъюнктивит, снижение остроты зрения	нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	боль в области живота, тошнота, диарея, расстройство пищеварения	часто
	запор, зубная боль, сухость во рту, метеоризм, гастрит, рвота, непроходимость	нечасто
	панкреатит	частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения	астения, утомляемость, боль в груди	часто
	отек лица, отек, повышение температуры тела	нечасто
	гриппоподобные симптомы, общее недомогание	частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	нарушения функций печени	частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность: анафилактические реакции, ангионевротический отек, в том числе отек гортани и голосовой щели, вызванный обструкцией дыхательных путей, и/или отек лица, губ, глотки и/или языка, а у некоторых из данных пациентов ангионевротический отек наблюдался в прошлом и был связан с приемом других лекарственных средств, в том числе ингибиторов АПФ	редко
Нарушения метаболизма и питания	анорексия, подагра	нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	мышечные судороги, боль в спине, боль в ногах, миалгия	часто
	боль в предплечье, плече, колене, скелетно-мышечная боль, опухание сустава, неподвижность суставов, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, мышечная слабость	нечасто
	рабдомиолиз	частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль, головокружение	часто
	повышенная возбудимость, парестезия, периферическая нейропатия, тремор, мигрень, обморок	нечасто
	дисгевзия	частота неизвестна
Психические нарушения	бессонница	часто
	тревожное состояние, паническое расстройство, спутанность сознания, депрессия, необычные сновидения, расстройство сна, сонливость, нарушение памяти	нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нарушение функции почек, почечная недостаточность	часто
	ночная полиурия, повышенная частота мочеиспускания, инфекции мочевыводящих путей	нечасто
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	снижение либидо, эректильная дисфункция/импотенция	нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	кашель, воспаление верхних дыхательных путей, заложенность носа, синусит	часто
	фарингеальный дискомфорт, фарингит, ларингит, диспноэ, бронхит, носовое кровотечение, ринит,	нечасто

6817 - 2018

	затруднение дыхания	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	алопеция, дерматит, сухость кожи, эритема, гиперемия, светочувствительность, зуд, сыпь, крапивница, потливость	нечасто
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	васкулиты	нечасто
	дозозависимые ортостатические реакции	частота неизвестна
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	гиперкалиемию, умеренное снижение гематокритного числа и гемоглобина, гипогликемия	часто
	умеренное увеличение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке	нечасто
	увеличение уровня печеночных ферментов и билирубина	очень редко
	гипонатриемия	частота неизвестна

Гидрохлортиазид

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома) ¹	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, пурпура, тромбоцитопения	нечасто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	анафилактические реакции	редко
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипонатриемия	нечасто
<i>Психические нарушения</i>	бессонница	нечасто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	цефалгия	часто
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	преходящее расфокусирование зрения, ксантопсия	нечасто
	хориоидальный выпот, остро развившаяся миопия, острый приступ закрытоугольной глаукомы	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	некротизирующий ангиит (васкулит, кожный васкулит)	нечасто
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	респираторный дистресс-синдром, включая пневмонит и отёк легких	нечасто
	острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (см. раздел 4.4)	очень редко
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	воспаление слюнной железы, спазмы, раздражение желудка, тошнота, рвота, диарея, запор	нечасто
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	желтуха (внутрипеченочный холестаз), панкреатит	нечасто
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	светочувствительность, крапивница, токсический эпидермальный некролиз	нечасто

30.10.2023

Стр 11 из 18

	кожная красная волчанка	частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	мышечные судороги	нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	гликозурия, интерстициальный нефрит, почечная дисфункция, почечная недостаточность	нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	лихорадка, головокружение	нечасто

¹Немеланомный рак кожи: на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь между гидрохлортиазидом и НМРК (см. раздел 4.4 и 5.1).

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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Специфические сведения о передозировке препаратом Лориста® Н отсутствуют.

Лечение симптоматическое, поддерживающее.

В случае передозировки следует отменить терапию препаратом, а пациента перевести под строгое наблюдение. Если препарат был принят недавно, то рекомендуется вызвать рвоту, а также с помощью известных методов провести профилактические мероприятия, направленные на устранение обезвоживания, электролитного дисбаланса, печеночной комы и гипотензии.

Лозартан

Данные по передозировке у человека ограничены. Возможные, наиболее вероятные симптомы передозировки: гипотензия, тахикардия, брадикардия (вследствие парасимпатической (за счет вагуса) стимуляции). При появлении симптоматической гипотензии следует назначить поддерживающее лечение.

Ни лозартан, ни его активный метаболит не могут быть выведены из организма посредством гемодиализа.

Гидрохлортиазид

Наиболее часто встречающиеся признаки и симптомы передозировки: гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия и обезвоживание (следствие избыточного диуреза). В случае если одновременно был назначен дигиталис, то гипокалиемия может привести к обострению сердечной аритмии.

Насколько выводится при гемодиализе гидрохлортиазид не установлено.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Вещества, действующие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с диуретиками. Код АТХ: [C09DA01].

Лозартан-гидрохлортиазид

6817 - 2018

Компоненты препарата Лориста® Н оказывают аддитивное действие на снижение артериального давления, снижая артериальное давление в большей степени, чем любой из компонентов по отдельности. Этот эффект считается результатом дополняющего действия обоих компонентов. Кроме того, посредством мочегонного эффекта гидрохлортиазид увеличивает активность ренина в плазме, увеличивает секрецию альдостерона, снижает уровень калия в сыворотке и увеличивает уровень ангиотензина II. Введение лозартана блокирует все физиологически релевантные действия ангиотензина II и ингибирование альдостерона может привести к ослаблению потери калия, связанного диуретиком.

Лозартан имеет умеренный и преходящий урикозурический эффект. Было показано, что гидрохлортиазид вызывает умеренное увеличение уровня мочевой кислоты. Комбинация лозартана и гидрохлортиазида имеет тенденцию ослаблять индуцированную диуретиками гиперурикемию.

Антигипертензивный эффект препарата Лориста® Н поддерживается в течение 24-часового периода. В клинических исследованиях продолжительностью не менее одного года антигипертензивный эффект сохранялся при продолжении терапии. Несмотря на значительное снижение артериального давления, применение препарата Лориста® Н не оказало клинически значимого влияния на частоту сердечных сокращений. В клинических испытаниях, через 12 недель терапии комбинацией лозартан 50 мг/гидрохлортиазид 12,5 мг, диастолическое артериальное давление в положении сидя уменьшилось в среднем до 13,2 мм рт.ст.

Лориста® Н эффективен в снижении артериального давления у мужчин и женщин, чернокожих и светлокожих пациентов, моложе (< 65 лет) и старше (≥ 65 лет) и при любой степени гипертензии.

Лозартан

Лозартан является синтетическим пероральным антагонистом рецептора ангиотензина-II (типа AT₁). Ангиотензин II, мощный вазоконстриктор, является первичным активным гормоном ренин-ангиотензиновой системы и важным определяющим фактором патофизиологии гипертензии. Ангиотензин II связывается с рецепторами AT₁, находящимися во многих тканях организма (например, в гладкой мускулатуре сосудов, надпочечниках, почках и сердце) и вызывает несколько важных биологических действий, включая сужение сосудов и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию клеток гладкой мускулатуры.

Лозартан избирательно блокирует рецепторы AT₁. *In vitro* и *in vivo* лозартан и его фармакологически активный карбокси-кислотный метаболит E-3174 блокируют все физиологически значимые действия ангиотензина II, независимо от источника или пути синтеза.

Лозартан не обладает агонистическим действием и не блокирует другие рецепторы гормонов или каналы ионов, важные для сердечно-сосудистой регуляции. Кроме того, лозартан не подавляет АПФ (кининазу II), фермент, разлагающий брадикинин. Как следствие, отсутствует потенцирование нежелательных эффектов, опосредованных брадикинином.

При приеме лозартана, удаление отрицательной обратной связи ангиотензина II на секрецию ренина приводит к повышению активности ренина в плазме (АРП). Повышение АРП приводит к повышению ангиотензина II в плазме. Несмотря на эти повышения, антигипертензивная активность и подавление концентрации плазменного альдостерона сохраняются, что указывает на эффективную блокаду рецептора ангиотензина II. После отмены лозартана, значения АРП и ангиотензина II падали в течение трех дней до значений на исходном уровне.

И лозартан, и его основной активный метаболит имеют намного большее сродство к рецептору AT₁, чем к рецептору AT₂. Активный метаболит в 10 - 40 раз активнее лозартана с пересчетом по массе.

В исследовании, специально предназначенном для оценки частоты кашля у пациентов, получавших лозартан, по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы АПФ, частота кашля, сообщаемая пациентами, получавшими лозартан или гидрохлортиазид, была сходной и была значительно меньше, чем у пациентов, получавших ингибитор АПФ. Кроме того, при общем анализе 16 двойных слепых клинических исследований у 4131 пациентов частота спонтанных сообщений о кашле у пациентов, получавших лозартан, была сходной (3,1 %) с таковой у пациентов, по-

6817 - 2018

лучавших плацебо (2,6 %) или гидрохлортиазид (4,1 %), тогда как частота при приеме ингибиторов АПФ составила 8,8 %.

У пациентов с недиабетической гипертензией с протеинурией использование лозартана значительно снижает протеинурию, фракционную экскрецию альбумина и IgG. Лозартан поддерживает скорость клубочковой фильтрации и уменьшает фракцию фильтрации. Как правило, лозартан вызывает снижение содержания мочевой кислоты в сыворотке (обычно $< 0,4$ мг / дл), которая сохраняется при хронической терапии.

Лозартан не влияет на вегетативные рефлексы и не оказывает устойчивого эффекта на норадреналин в плазме.

У пациентов с недостаточностью левого желудочка дозы лозартана 25 мг и 50 мг приводили к положительным гемодинамическим и нейрогормональным эффектам, характеризующимся увеличением сердечного индекса и снижением давления легочного капиллярного клина, системного сосудистого сопротивления, среднего системного артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также к снижению уровня циркулирующего альдостерона и норадреналина, соответственно.

Возникновение гипертензии было дозозависимым у пациентов с сердечной недостаточностью.

Исследования гипертензии

В контролируемых клинических исследованиях прием лозартана один раз в сутки пациентами с легкой или умеренной эссенциальной гипертензией обеспечивал статистически значимое снижение систолического и диастолического артериального давления. Измерение артериального давления через 24 часа после приема дозы относительно 5 – 6 часов после приема дозы демонстрировали снижение артериального давления в течение 24 часов; естественный суточный ритм сохранялся. Снижение артериального давления в конце интервала между приемами доз препарата составляло 70 – 80 % от эффекта, наблюдаемого через 5 - 6 часов после приема дозы препарата.

Отмена лозартана у пациентов с гипертензией не приводила к резкому повышению артериального давления (синдром рикошета). Несмотря на выраженное снижение артериального давления, лозартан не оказывал клинически значимых эффектов на частоту сердечных сокращений.

Лозартан одинаково эффективен у мужчин и женщин, а также у более молодых (до 65 лет) и пожилых гипертензивных пациентов.

Исследование LIFE

Исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) являлось рандомизированным, тройным слепым, активно-контролируемым исследованием с участием 9193 гипертензивных пациентов в возрасте от 55 до 80 лет с документированной ЭКГ гипертрофией левого желудочка. Пациенты были рандомизированы на получение 1 раз в сутки лозартана 50 мг или 1 раз в сутки атенолола 50 мг. Если целевое артериальное давление ($< 140 / 90$ мм рт. ст.) не было достигнуто, сначала добавлялся гидрохлортиазид (12,5 мг) и, если требовалось, затем увеличивали дозу лозартана или атенолола до 100 мг один раз в сутки. Другие антигипертензивные препараты, за исключением ингибиторов АПФ, антагонистов ангиотензина II или бета-блокаторы добавлялись при необходимости до достижения целевого артериального значения.

Средняя продолжительность последующего наблюдения составила 4,8 года.

Первичной конечной точкой являлась составная конечная точка сердечно-сосудистых заболеваний и смерти по причине сердечно-сосудистых заболеваний по измерению снижения совокупной частоты сердечно-сосудистых смертей, инсульта и инфаркта миокарда. Артериальное давление было значительно снижено до схожих уровней в этих двух группах. Терапия лозартаном приводила к снижению риска на 13,0 % ($p = 0,021$, 95 % доверительный интервал 0,77 - 0,98), по сравнению с атенололом для пациентов, достигших первичной составной конечной точки. Это происходило преимущественно за счет сокращения частоты инсульта. Терапия лозартаном приводила к снижению риска инсульта на 25 %, по сравнению с атенололом ($p = 0,001$, 95 % доверительный интервал 0,63 - 0,89). Отсутствовали значительные различия частоты сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда между группами терапии.

Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РААС)

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования (ONTARGET (Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) изучили использование ингибиторов АПФ в комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET было проведено с участием пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями сосудов головного мозга, или сахарным диабетом 2 типа, сопровождавшихся признаками повреждения органов - мишеней. VA NEPHRON-D исследование было проведено с участием пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

По сравнению с монотерапией эти исследования не показали значимого положительного влияния на функции почек и/или исход сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии. В связи с аналогичными фармакодинамическими свойствами эти результаты имеют отношение и к другим иАПФ и блокаторам рецепторов ангиотензина II.

Поэтому иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны одновременно использоваться у больных диабетической нефропатией.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) исследование было предназначено для выявления преимуществ добавления алискирена к стандартной терапии иАПФ или к блокаторам рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, хронической почечной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Инсульт и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний наблюдались чаще в группе пациентов, принимавших алискирен, чем в группе плацебо. Также в группе, принимавшей алискирен чаще наблюдались нежелательные реакции (гиперкалиемия, гипотензия, почечная дисфункция).

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид - тиазидный диуретик. Механизм антигипертензивного действия тиазидных диуретиков установлен не полностью. Тиазиды влияют на механизмы реабсорбции электролита в почечных канальцах, непосредственно увеличивая выведение натрия и хлорида примерно в эквивалентных количествах. Мочегонное действие гидрохлортиазида обусловлено уменьшением объема плазмы, повышением активности ренина в плазме и увеличением секреции альдостерона, с последующим увеличением потери калия и бикарбоната в моче и снижением содержания калия в сыворотке. Связь ренин-альдостерона опосредуется ангиотензином II, и поэтому совместное введение антагониста рецептора ангиотензина II имеет тенденцию к обратному снижению калия, связанного с тиазидными диуретиками.

После перорального применения диурез начинается в течение 2 часов, достигает пика примерно через 4 часа и длится около 6 - 12 часов.

Антигипертензивный эффект сохраняется до 24 часов.

Немеланомный рак кожи. На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований, наблюдается кумулятивная дозозависимая связь между гидрохлортиазидом и НМРК. Одно исследование включало популяцию, состоящую из 71 533 случаев базальноклеточной карциномы и 8 629 случаев плоскоклеточного рака соответствующих 1 430 833 и 172 462 контрольным группам населения, соответственно. Использование высоких доз гидрохлортиазида (кумулятивно $\geq 50\,000$ мг) было связано со скорректированным OR в 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) для базальноклеточной карциномы и 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) для плоскоклеточного рака. Четкая взаимосвязь доза-ответ наблюдалась как для базальноклеточной карциномы, так и для плоскоклеточного рака. Другое исследование показало возможную связь между раком губы (SCC) и воздействием HCTZ: 633 случая рака губы были сопоставлены с 63 067 контрольными группами населения, используя стратегию выборки с учетом риска. Кумулятивная зависимость доза-ответ была продемонстрирована.

рована со скорректированным значением OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), увеличивающимся до OR 3,9 (3,0-4,9) для высокой кумулятивной дозы (~ 25 000 мг) и OR 7,7 (5,7-10,5) для самой высокой кумулятивной дозы (~ 100 000 мг) (см. также раздел 4.4).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Лозартан

После приема внутрь лозартан быстро всасывается и метаболизируется при "первом прохождении", образуя активный карбоксильный метаболит и другие неактивные метаболиты. Системная биодоступность таблеток лозартана составляет приблизительно 33 %. Средние пиковые концентрации лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 час и 3 - 4 часа, соответственно. Не было клинически значимого влияния на профиль концентрации в плазме лозартана, когда препарат применяли со стандартизированной пищей.

Распределение

Лозартан

Лозартан и его активный метаболит на ≥ 99 % связываются с белками плазмы, преимущественно альбумином. Объем распределения лозартана составляет 34 литра. Исследования на крысах показывают, что лозартан плохо проникает через гематоэнцефалический барьер или вообще не проникает.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид проникает через плацентарный, но не гематоэнцефалический барьер, проникает в грудное молоко.

Биотрансформация

Лозартан

Около 14 % введенной внутривенно или перорально дозы лозартана преобразуется в активный метаболит. После перорального и внутривенного введения меченного изотопом ^{14}C лозартана калия радиоактивность, циркулирующая в плазме, преимущественно приписывается лозартану и его активному метаболиту. Минимальное преобразование лозартана в его активный метаболит наблюдалось примерно у одного процента исследуемых лиц.

В дополнение к активному метаболиту образуются неактивные метаболиты, в том числе два основных метаболита, образованных гидроксилированием боковой цепи бутила и незначительным метаболитом, глюкуронидом N-2 тетразола.

Выведение

Лозартан

Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 600 мл/мин и 50 мл/мин, соответственно. Почечный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 74 мл/мин и 26 мл/мин, соответственно. При приеме лозартана внутрь примерно 4 % дозы выводится с мочой в неизмененном виде и около 6 % дозы выводится с мочой в виде активного метаболита. Фармакокинетика лозартана и его активного метаболита является линейной с пероральными дозами лозартана калия до 200 мг.

После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с терминальным периодом полувыведения около 2 часов и 6 - 9 часов, соответственно. При приеме 100 мг один раз в сутки ни лозартан, ни его активный метаболит не накапливаются в плазме в значительной степени.

Выведение лозартана и его метаболитов осуществляется с желчью и с мочой. После приема пероральной дозы маркированного изотопом ^{14}C лозартана у человека примерно 35 % дозы радиоактивности восстанавливается в моче и 58 % — в кале у взрослых пациентов.

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид не метаболизируется, а быстро выводится почками. При сохранении уровней в плазме в течение как минимум 24 часов период полувыведения колебался в пределах от 5,6 до 14,8 часов. По меньшей мере 61 % пероральной дозы выводится без изменений в течение 24 часов.

Характеристики у пациентовЛозартан и гидрохлортиазид

Плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита и абсорбция гидрохлортиазида у пожилых людей с артериальной гипертензией существенно не отличались от таковых у молодых пациентов мужского пола с гипертензией.

Лозартан

После перорального приема у пациентов с алкогольным циррозом печени легкой-умеренной степени концентрация лозартана и его активного метаболита в плазме была в 5 раз и в 1,7 раза выше, чем у молодых добровольцев-мужчин.

Фармакокинетические исследования показали, что AUC лозартана у здоровых мужчин японцев и не японцев не отличается. Тем не менее, AUC метаболита карбоновой кислоты (Е-3174), по-видимому, отличается между двумя группами, при этом у японцев примерно в 1,5 раза выше, чем у не японцев. Клиническое значение этих результатов неизвестно.

Ни лозартан, ни его активный метаболит не могут быть удалены гемодиализом.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не показывают особой опасности для людей на основе обычных исследований общей фармакологии и генотоксичности. Токсический потенциал комбинации лозартан/гидрохлортиазида оценивали в исследованиях хронической токсичности продолжительностью до шести месяцев у крыс и собак после перорального введения. Изменения, наблюдавшиеся в этих исследованиях с комбинацией, были в основном обусловлены лозартаном. Введение комбинации лозартана с гидрохлортиазидом приводило к уменьшению уровней красных кровяных клеток (эритроцитов, гемоглобина, гематокрита), увеличению мочевины-N в сыворотке, снижению массы сердца (без гистологического коррелята) и желудочно-кишечным изменениям (поражения слизистой оболочки, язвы, эрозии, кровоизлияния). Не зарегистрировано доказательств тератогенности у крыс или кроликов, получавших комбинацию лозартан/гидрохлортиазид. Токсичность для плода крыс, о чем свидетельствует небольшое увеличение избыточных ребер в гене F1, наблюдалась, когда самкам препарат вводился до и во время беременности. Как отмечалось в исследованиях с лозартаном, неблагоприятные эффекты для плода и новорожденных, включая почечную токсичность и смерть плода, наблюдались, когда беременные крысы получали комбинацию лозартан/гидрохлортиазид во время поздней гестации и/или лактации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Вспомогательные ингредиенты: крахмал прежелатинированный, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, магния стеарат, гипромеллоза, макрогол 4000, краситель хинолиновый желтый (E104), титана диоксид (E171), тальк.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

5 лет

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

7 таблеток в блистере (ПВХ/ПВДХ пленка и алюминиевая фольга). 4 блистера с листком-вкладышем в картонной пачке.

6817 - 2018

14 таблеток в блистере (ПВХ/ПВДХ пленка и алюминиевая фольга). 2 или 4 блистера с листком-вкладышем в картонной пачке.

10 таблеток в блистере (ПВХ/ПВДХ пленка и алюминиевая фольга). 3 или 6 блистеров с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска

По рецепту врача

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

