

Лориста® Н

Торговое название

Лориста Н (Lorista Н)

Международное непатентованное название

Лозартан/гидрохлоротиазид (losartan/hydrochlorothiazide)

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активные вещества: лозартан калия 50 мг, гидрохлоротиазид 12,5 мг.*Вспомогательные вещества:* крахмал прежелатинированный, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, магния стеарат, гипромеллоза, макроголь 4000, краситель хинолиновый желтый (Е104), титана диоксид (Е171), тальк.

Описание

Желтые, овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с насечкой на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Антагонист рецепторов ангиотензина II в комбинации с диуретиком. Код АТХ [C09DA01].

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Комбинированный препарат, действие которого обусловлено свойствами компонентов, входящих в его состав.

Лозартан – антагонист рецепторов ангиотензина II типа AT₁. Ангиотензин II связывается с AT₁-рецепторами в различных тканях (например, гладкомышечной ткани сосудов, надпочечниках, почках и сердце), и вызывает ряд важных биологических эффектов, включая сужение сосудов и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток. Блокируя AT₁-рецепторы, лозартан оказывает антигипертензивное действие, которое начинает проявляться в течение первой недели терапии, постепенно нарастает и стабилизируется через 3 – 6 недель.**Гидрохлоротиазид** – тиазидный диуретик. Действует на уровне дистальных почечных канальцев, увеличивая выведение ионов натрия и хлора. В начале лечения гидрохлоротиазидом объем жидкости в сосудах снижается в результате повышения выведения натрия и жидкости, что приводит к снижению артериального давления (АД) и уменьшению сердечного выброса.

Вследствие гипонатриемии и уменьшения объема жидкости активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Реактивное повышение концентрации ангиотензина II частично ограничивает снижение АД. При продолжении терапии гипотензивный эффект гидрохлоротиазида основан на снижении общего периферического сосудистого сопротивления. Результатом активации ренин-

ангиотензин-альдостероновой системы является влияние на электролитный баланс крови, мочевую кислоту, глюкозу и липиды, что частично нейтрализует эффективность антигипертензивного лечения. Одновременное назначение лозартана и гидрохлоротиазида оказывает дополнительное антигипертензивное действие. Кроме того, антагонист рецепторов ангиотензина II предотвращает или ослабляет метаболические эффекты диуретической терапии и благоприятно воздействует на структурные изменения в сердце и сосудах.

Одновременное назначение антагониста рецепторов ангиотензина II и гидрохлоротиазида применяется в случаях, когда каждый препарат в отдельности недостаточно эффективен или когда монотерапия проводится с использованием максимальных доз препарата, что повышает частоту развития нежелательных эффектов. Данная комбинация позволяет улучшить терапевтический эффект и снизить развитие нежелательных эффектов. Антигипертензивный эффект комбинации обычно сохраняется в течение 24 часов.

Фармакокинетика

Лозартан хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Подвергается значительному метаболизму при «первом прохождении» через печень, образуя активный метаболит (EXP-3174) и ряд неактивных метаболитов. Биодоступность составляет около 33%. Прием препарата с пищей не оказывает клинически значимого влияния на его сывороточные концентрации. Максимальная концентрация лозартана в плазме крови достигается через 1 час после приема

внутрь, а максимальная концентрация EXP-3174 – через 3 – 4 часа.

Более 99% лозартана и EXP-3174 связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином. Объем распределения лозартана равен 34 л. Практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Лозартан метаболизируется с образованием активного метаболита EXP-3174 (14%) и ряда неактивных. Плазменный клиренс лозартана и EXP-3174 составляет приблизительно 10 мл/с (600 мл/мин) и 0,83 мл/с (50 мл/мин) соответственно. Почечный клиренс лозартана и EXP-3174 составляет около 1,23 мл/с (74 мл/мин) и 0,43 мл/с (26 мл/мин). Период полувыведения лозартана и EXP-3174 составляет 2 часа и 6 – 9 часов, соответственно. Около 58% препарата выводится с желчью, 35% – почками.

Гидрохлоротиазид всасывается, главным образом, в двенадцатиперстной кишке и в проксимальном отделе тонкой кишки. Абсорбция составляет 70% и увеличивается на 10% при приеме с пищей. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 1,5 – 5 часов. Объем распределения около 3 л/кг. Связывается с белками плазмы крови на 40%, накапливается в эритроцитах. Не метаболизируется в печени, 95% препарата выводится в неизмененном виде преимущественно почками. Почечный клиренс гидрохлоротиазида у здоровых добровольцев и у пациентов с артериальной гипертензией составляет приблизительно 5,58 мл/с (335 мл/мин). Гидрохлоротиазид имеет двухфазный профиль выведения. Период полувыведения в

начальной фазе составляет 2 ч, в конечной фазе (через 10 – 12 ч после приема) – около 10 ч. Проникает через плацентарный барьер и накапливается в амниотической жидкости. Сывороточная концентрация гидрохлоротиазида в крови пупочной вены практически такая же, как и в материнской крови. Концентрация в амниотической жидкости превышает таковую в сыворотке крови из пупочной вены в 19 раз. Уровень гидрохлоротиазида в грудном молоке очень низок. Гидрохлоротиазид не был обнаружен в сыворотке крови у грудных детей, чьи матери принимали гидрохлоротиазид во время грудного вскармливания.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Способ применения и дозы

Обычная начальная и поддерживающая доза Лористы Н составляет одна таблетка в сутки. При недостаточном терапевтическом ответе доза препарата может быть увеличена до двух таблеток 1 раз в сутки. Доза препарата подбирается в зависимости от степени снижения артериального давления, достигнутой через 3 недели лечения. Максимальная рекомендуемая доза Лористы Н составляет 2 таблетки 1 раз в сутки. **Дозирование при нарушении функции почек:** Пациентам с незначительным снижением функции почек (клиренс креатинина более 0,5 мл/с и/или 30 мл/мин) можно назначать препарат в обычных дозах. Не рекомендуется назначать препарат при

тяжелом нарушении функции почек и пациентам на гемодиализе. Поскольку рекомендуемая начальная доза лозартана у пациентов с гиповолемией составляет 25 мг 1 раз в сутки, терапию Лористой Н следует начинать после отмены диуретиков и коррекции гиповолемии. Препарат можно принимать вместе с едой или натощак. Чтобы не пропускать прием препарата, таблетки следует принимать в одно и то же время каждый день. Если пациент забыл принять таблетку, нельзя удваивать следующую дозу. В следующий прием пациент должен принять обычную дозу препарата в установленное время. Длительность лечения не ограничена.

Побочное действие

Частота нежелательных эффектов при терапии лозартаном и гидрохлоротиазидом сопоставима с таковой при приеме плацебо; нежелательные эффекты обычно слабо выражены и непостоянны. Как и плацебо, терапия препаратом редко требует отмены из-за развития неблагоприятных эффектов. В контролируемых клинических исследованиях у пациентов с эссенциальной гипертензией единственным нежелательным эффектом, связанным с препаратом и наблюдавшимся чаще, чем при приеме плацебо, было головокружение. Оно отмечалось у более 1% пациентов. Нежелательные эффекты, которые развивались с частотой менее 1%, перечислены ниже по их отношению к органам и системам (вне зависимости от причинно-следственной связи с комбинацией лозартана и гидрохлоротиазида):

Системные: отек, боль в животе;
Сердечно-сосудистые: учащенное сердцебиение;
Скелетно-мышечные: боль в спине;
Со стороны нервной системы/психиатрические: головокружение;
Респираторные: кашель, синусит, инфекции верхних отделов дыхательных путей;
Кожные: сыпь.
После применения препарата в широкой клинической практике были отмечены также ангионевротический отек, кашель, диарея и гепатит. При развитии ангионевротического отека обычно достаточно просто отменить терапию и наблюдать за состоянием пациента до полного исчезновения симптомов. Ангионевротический отек лица, губ, шеи и конечностей обычно не требует активной терапии, а неприятные ощущения у пациента могут быть нивелированы приемом антигистаминного препарата. Ангионевротический отек языка, глотки и гортани требует неотложного лечения с использованием адреналина (подкожное введение от 0,3 до 0,5 мл раствора адреналина в соотношении 1:1000); при необходимости для обеспечения проходимости дыхательных путей следует провести интубацию и/или ларинготомию.**Лабораторные параметры:**
В контролируемых клинических испытаниях редко отмечались отклонения стандартных лабораторных параметров. Гиперкалиемия была отмечена у 0,7% пациентов, но она оказалась клинически незначимой и не требовала отмены лечения лозартаном и гидрохлоротиазидом. Во

время терапии препаратом рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке, особенно у пациентов с заболеваниями почек и у пожилых людей. В клинических исследованиях также было отмечено небольшое повышение уровней мочевины и креатинина у 0,6 и 0,8% пациентов, соответственно. Только у одного пациента потребовалось отменить терапию препаратом из-за повышения содержания креатинина в крови. В отдельных случаях в ходе клинических испытаний отмечалось повышение активности ферментов печени, однако эти изменения не требовали прекращения лечения лозартаном и гидрохлоротиазидом. Часто выявлялись повышения гемоглобина и гематокрита, но они не были клинически значимыми и не требовали отмены терапии лозартаном и гидрохлоротиазидом.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, повышенная чувствительность к сульфаниламидам, алергия.

Предостережения и особые указания

Препарат не рекомендован пациентам с поражениями печени или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина более 0,5 мл/с и/или 30 мл/мин). У некоторых пациентов прием гидрохлоротиазида может провоцировать повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и/или развитие подагры. Лозартан, напротив, снижает содержание

мочевой кислоты в сыворотке. Комбинированная терапия лозартаном и гидрохлоротиазидом уменьшает гиперурикемию, вызываемую гидрохлоротиазидом. Препарат не следует применять для лечения детей и подростков в возрасте до 18 лет, т.к. нет опыта применения препарата у пациентов этой возрастной категории. Нижеследующие предостережения для отдельных активных компонентов препарата также относятся и к лечению Лористой Н: **Лозартан** Поскольку препарат подавляет активность ренин-ангиотензиновой системы, у тех пациентов, у которых работа почек зависит от состояния этой системы (например, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или с заболеваниями почек), почечная функция может ухудшиться на фоне лечения. Как и другие лекарственные средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, лозартан может повышать концентрации мочевины и креатинина в сыворотке у пациентов с двусторонним или односторонним стенозом почечной артерии. Лозартан следует с осторожностью назначать пациентам с состояниями, требующими осторожного применения других препаратов, действующих на ренин-ангиотензиновую систему (например, пациентам с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, аортальным и митральным стенозом, ишемической болезнью сердца). Необходима осторожность в применении у пациентов, когда-либо перенесших ангионевротический отек любого происхождения. При развитии

ангионевротического отека следует немедленно прекратить прием препарата и обратиться к врачу. **Гидрохлоротиазид** Как и при терапии другими антигипертензивными препаратами, у отдельных пациентов, принимающих диуретики, может развиваться гипотензия, сопровождающаяся клиническими проявлениями. У пациентов с неосложненной артериальной гипертензией гипотония развивается редко, чаще она возникает у пациентов с гиповолемией и нарушениями электролитного баланса. Гидрохлоротиазид может ослаблять действие противодиабетических средств, в том числе инсулина. Поэтому прием гидрохлоротиазида у пациентов с сахарным диабетом должен проводиться под тщательным контролем, и может потребоваться коррекция доз противодиабетических средств. На фоне лечения гидрохлоротиазидом может снижаться выведение кальция, что иногда приводит к гиперкальциемии. Выраженное повышение уровня кальция может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. Перед проведением исследований функции паращитовидных желез гидрохлоротиазид необходимо отменить. У пациентов с аллергическими заболеваниями или астмой, а также у пациентов без аллергических реакций на фоне приема гидрохлоротиазида могут развиваться реакции гиперчувствительности. Также имеются сообщения об обострении системной красной волчанки. **Беременность и грудное вскармливание** Лористу Н не рекомендуется принимать во время

беременности (особенно во втором и третьем триместрах). Во втором и третьем триместрах беременности препараты, подавляющие активность ренин-ангиотензиновой системы, могут вызывать поражения плода вплоть до его гибели. Тем не менее, они безопасны на ранних стадиях органогенеза (в первом триместре). Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и накапливается в амниотической жидкости. При нормально протекающей беременности рутинное использование диуретиков не рекомендуется, т.к. при этом мать и плод подвергаются необоснованному риску неблагоприятных эффектов (например, желтухи новорожденных, тромбоцитопении и других побочных эффектов, которые могут возникать при лечении диуретиками). Гидрохлоротиазид выделяется с материнским молоком человека, для лозартана этот факт не установлен. Из-за возможности развития нежелательных побочных явлений у грудных детей следует решить вопрос либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене препарата с учетом его необходимости для матери. **Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами** Практически все пациенты во время терапии Лористой Н могут выполнять действия, требующие повышенного внимания (например, управление автомобилем или опасными техническими средствами). У отдельных лиц в начале терапии препарат может вызвать гипотензию и головокружение и, таким образом, косвенно повлиять на их психофизическое состояние. В целях

безопасности перед началом деятельности, требующей повышенного внимания, пациенты должны сначала оценить свою реакцию на проводимое лечение. **Особые предупреждения, касающиеся вспомогательных веществ** Лориста Н содержит лактозу, поэтому препарат не следует назначать при следующих состояниях: дефицит лактазы, галактоземия, синдром мальабсорбции глюкозы/галактозы. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Взаимодействия, возникающие при лечении отдельными активными компонентами препарата, могут возникать и при лечении Лористой Н: **Лозартан** Пациенты могут принимать лозартан одновременно с другими антигипертензивными средствами. В клинических исследованиях по фармакокинетике не было отмечено каких-либо клинически значимых лекарственных взаимодействий с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином, фенobarбиталом, кетоконазолом и эритромицином. При одновременном приеме с рифампицин-содержащими лекарственными средствами может замедляться метаболизм лозартана и его активного метаболита, что может ослабить эффективность лозартана. Как и для других препаратов, блокирующих активность ангиотензина II или его эффекты, совместный прием с калийсберегающими диуретиками (например,

спиронолактон, триамтерен, амилорид), калийсодержащими пищевыми добавками или заменителями соли может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови. В исследованиях *in vitro* было показано, что ингибиторы цитохромных ферментов P450 3A4 (кетоконазол, тролеандомицин, гестоден) и P450 2C9 (флуконазол, сульфafenазол) существенно подавляют образование активного метаболита лозартана; комбинация сульфafenазола и кетаконазола практически полностью блокирует его продукцию. Фармакодинамические последствия сочетанного приема лозартана и перечисленных препаратов не изучались, тем не менее, рекомендуется соблюдать осторожность при их совместном назначении. Индометацин может ослаблять антигипертензивный эффект лозартана, как и других антигипертензивных препаратов. Одновременный прием лозартана и препаратов, в состав которых входит литий, может спровоцировать развитие нежелательных эффектов лития, поскольку при этом усиливается его всасывание в проксимальных почечных канальцах. При такой терапии необходимо контролировать содержание лития в сыворотке крови. **Гидрохлоротиазид** Одновременное применение с барбитуратами, наркотическими веществами (морфин) или алкоголем потенцирует антигипертензивный эффект гидрохлоротиазида. Этот эффект также усиливается при совместном приеме с другими антигипертензивными препаратами. Гидрохлоротиазид может ослаблять действие

противодиабетических препаратов, в том числе и инсулина. При совместном применении гидрохлоротиазида и противодиабетических препаратов может потребоваться коррекция дозы последних. Одновременный прием гидрохлоротиазида с колестиполом или холестирамином уменьшает абсорбцию гидрохлоротиазида на 43% и 85%, соответственно. Одновременное применение с кортикостероидами (включая АКГП) может спровоцировать развитие гипокалиемии. При сочетанном назначении гидрохлоротиазида и прессорных аминов терапевтический ответ на амины может оказаться менее выраженным, но недостаточным для того, чтобы отказаться от их применения. Риск гипотензии увеличивается во время общей анестезии или введения недеполяризующих мышечных релаксантов (например, тубокурарина). Гидрохлоротиазид уменьшает экскрецию лития. По возможности следует избегать одновременного назначения гидрохлоротиазида и препаратов, содержащих литий. Нестероидные противовоспалительные средства могут уменьшить диуретический и антигипертензивный эффекты гидрохлоротиазида. **Передозировка** Сведения о передозировке комбинации лозартана с гидрохлоротиазидом отсутствуют. Основными симптомами передозировки лозартана

являются тахикардия и гипотензия, также возможно развитие брадикардии из-за парасимпатической (вагусной) стимуляции. Основные симптомы передозировки гидрохлоротиазида включают увеличение диуреза, тяжелую гипотензию с брадикардией или другими нарушениями ритма, судороги, парезы, параличи, паралитический илеус, нарушения сознания (в том числе кома), почечную недостаточность, уменьшение содержания сывороточных электролитов, а также нарушения кислотно-основного равновесия. В случае развития передозировки необходимо немедленно прекратить введение препарата. Если препарат был принят недавно, рекомендуется провести промывание желудка. Следует контролировать жизненно важные функции пациента и при необходимости проводить симптоматическую терапию. Лозартан и его активный метаболит не выводятся из организма при гемодиализе. Насколько выводится при гемодиализе гидрохлоротиазид – неизвестно. **Условия хранения** Хранить при температуре не выше 30°C. **Хранить в недоступном для детей месте.** **Срок годности** 5 лет. Не использовать позднее даты, указанной на упаковке. **Условия отпуска из аптек** По рецепту врача.

Упаковка 7 таблеток в блистере. 2, 4, 8, 12 или 14 блистеров в картонной пачке. 14 таблеток в блистере. 1, 2, 4, 6 или 7 блистеров в картонной пачке. 10 таблеток в блистере. 3, 6 или 9 блистеров в картонной пачке. **Владелец регистрационного удостоверения** КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения **Производитель** КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения