ЛП-№(001992)-(РГ-RU) от 09.01.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лориста НД, 25 мг + 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: гидрохлоротиазид + лозартан калия.

Каждая таблетка содержит 25 мг гидрохлоротиазида и 100 мг лозартана калия.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 126,26 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные, слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от желтого до желтого с зеленоватым оттенком цвета.

Вид на изломе: белая шероховатая масса с пленочной оболочкой от желтого до желтого с зеленоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Лориста НД показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая доза – 1 таблетка препарата Лориста НД один 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 один раз в сутки в течение 2–4 недель. Максимальная суточная доза – 1 таблетка препарата Лориста НД один раз в сутки.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

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

Рекомендуемая доза – 1 таблетка один раз в сутки. Препарат Лориста НД назначают пациентам, у которых не удается достичь целевых значений артериального давления (АД) на фоне приема комбинации гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг и лозартана в дозе 50 мг один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек или пациенты, находящиеся на гемодиализе

Препарат Лориста НД не должен применяться для начальной терапии у пациентов с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) 30–50 мл/мин). Препарат Лориста НД не рекомендуется пациентам, находящимся на гемодиализе. Препарат Лориста НД не должен применяться у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) (см. раздел 4.3.).

Пациенты со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК)

Препарат Лориста НД не должен применяться для начальной терапии у пациентов со сниженным ОЦК.

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Лориста НД противопоказан пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени (см. раздел 4.3.).

Пациенты пожилого возраста

Препарат Лориста НД не должен применяться для начальной терапии у пациентов пожилого возраста.

Дети

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

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды.

Препарат Лориста НД можно принимать одновременно с другими гипотензивными средствами.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к гидрохлоротиазиду, лозартану и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гиперчувствительность к другим производным сульфонамида.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

- Анурия.
- Нарушение функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин).
- Нарушение функции печени тяжелой степени.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела).
- Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Рефрактерная гипокалиемия.
- Рефрактерная гипонатриемия.
- Рефрактерная гиперкальциемия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, гиперкалиемия, состояния после трансплантации почки (отсутствует опыт применения), аортальный или митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с сопутствующим тяжелым нарушением функции почек, тяжелая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA), ХСН с угрожающими жизни аритмиями, ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания, первичный гиперальдостеронизм, ангионевротический отек в анамнезе, артериальная гипотензия, нарушение функции печени, нарушение функции почек, нарушение водно-электролитного баланса, пациентам со сниженным ОЦК (например, получающие лечение большими дозами диуретиков) в связи с возможностью возникновения симптоматической артериальной гипотензии, гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию, а также сердечных гликозидов, аллергические реакции на пенициллин в анамнезе, гиперпаратиреоз, гиперурикемия, подагра, немеланомный рак кожи (НМРК) в анамнезе (см. раздел 4.4.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Применение препарата Лориста НД у пациентов с острым инфарктом миокарда не рекомендуется в связи с недостаточным опытом клинического применения. Также препарат Лориста НД не следует применять для купирования гипертонического криза.

Гидрохлоротиазид

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

При применении гипотензивных средств у некоторых пациентов может развиться симптоматическая артериальная гипотензия. Пациенты должны наблюдаться с целью своевременного выявления клинических признаков нарушения водно-электролитного баланса, например, обезвоживания, гипонатриемии, гипохлоремического алкалоза, гипомагниемии или гипокалиемии, которые могут развиться на фоне сопутствующей диареи или рвоты. У таких пациентов необходим регулярный контроль содержания электролитов сыворотки крови. У пациентов с отеками может наблюдаться дилюционная гипонатриемия в жаркую погоду.

Метаболические и эндокринные эффекты

Терапия тиазидами может нарушать толерантность к глюкозе. В ряде случаев может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств, в том числе и инсулина (см. раздел 4.5.).

Тиазиды могут снижать выведение кальция почками и вызывать кратковременное и незначительное повышение содержания кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может свидетельствовать о скрытом гиперпаратиреозе. В связи с влиянием тиазидов на метаболизм кальция, их прием может искажать результаты исследования функции паращитовидных желез, поэтому перед исследованием функции паращитовидных желез тиазидный диуретик должен быть отменен.

Повышение концентрации холестерина и триглицеридов в крови также может быть связано с терапией тиазидными диуретиками.

У некоторых пациентов прием тиазидных диуретиков может приводить к гиперурикемии и/или развитию подагры. Поскольку лозартан уменьшает концентрацию мочевой кислоты, его одновременное применение с гидрохлоротиазидом снижает выраженность гиперурикемии, вызванной диуретиком.

Нарушение функции печени

Тиазиды следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку это может привести к развитию внутрипеченочного холестаза, а незначительные изменения водно-электролитного баланса могут спровоцировать развитие печеночной комы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Препарат Лориста НД противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Лекарственные препараты на основе сульфонамида или производных сульфонамида, могут вызвать идиосинкразическую реакцию в виде хориоидального выпота с дефектом поля зрения, транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомами этих нарушений являются неожиданное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые в типичных случаях возникают в течение от нескольких часов до нескольких недель после начала применения препарата. Если не проводится терапия, острая закрытоугольная глаукома может привести к потере зрения. Основное лечение состоит в как можно более быстрой отмене гидрохлоротиазида. Необходимо иметь в виду, что, если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное консервативное или хирургическое лечение. К факторам риска развития острой закрытоугольной глаукомы можно отнести сведения об аллергии к сульфонамидам или пенициллину в анамнезе.

Немеланомный рак кожи (НМРК)

В эпидемиологических исследованиях наблюдался повышенный риск немеланомного рака кожи (базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы) в связи с увеличением суммарной (накопленной) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и искусственных ультрафиолетовых (УФ) лучей. Пациенты должны регулярно осматривать свои кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений и незамедлительно сообщать о них врачу. У пациентов с НМРК в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида (см. раздел 4.8.).

Острая респираторная токсичность

После приема гидрохлоротиазида были зарегистрированы очень редкие случаи тяжелой острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. В начале заболевания симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и артериальную гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат Лориста НД и провести соответствующее лечение.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, у которых ранее наблюдался острый респираторный дистресс-синдром после приема гидрохлоротиазида или другого тиазидного диуретика (см. раздел 4.8.).

Другие эффекты

У пациентов, принимающих тиазидные диуретики, реакции гиперчувствительности могут возникать даже при отсутствии в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы. Сообщалось о рецидивах или усугублении тяжести течения системной красной волчанки у пациентов, принимавших тиазидные диуретики.

Особые группы пациентов

Раса

Анализ данных всей популяции пациентов, включенных в исследование LIFE по изучению влияния лозартана на снижение частоты развития первичной конечной точки у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (n = 9193), показал, что способность лозартана по сравнению с атенололом снижать на 13,0 % риск развития сердечно-сосудистых осложнений (p = 0,021) не распространяется на пациентов негроидной расы, хотя оба режима терапии эффективно снижали уровень АД у данных пациентов. Однако в данном исследовании пациенты негроидной расы, получавшие атенолол, имели меньший риск развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, инсульт и инфаркт миокарда) по сравнению с пациентами той же расы, принимавшими лозартан (p = 0,03).

Пациенты пожилого возраста

Клинические исследования не выявили каких-либо особенностей в отношении безопасности и эффективности препарата Лориста НД *у* пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).

Дети и подростки

Эффективность и безопасность применения препарата Лориста НД у детей и подростков от 0 до 18 лет не установлены.

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

Лозартан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Артериальная гипотензия и снижение ОЦК

У пациентов со сниженным ОЦК или содержанием натрия в крови, развившимися по причине интенсивной терапии диуретиками, диеты с ограничением поваренной соли, диареи или рвоты, может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата Лориста НД. Коррекцию таких состояний необходимо проводить до назначения препарата Лориста НД.

Нарушение водно-электролитного баланса

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

Во время лечения препаратом Лориста НД не рекомендуется принимать калийсберегающие диуретики, препараты калия или содержащие калий заменители пищевой соли.

Аортальный или митральный стеноз, ГОКМП

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) должны назначаться с осторожностью пациентам с аортальным или митральным стенозом или ГОКМП.

ИБС и цереброваскулярные заболевания

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Как и при применении других лекарственных средств, оказывающих действие на ренинангиотензин-альдостероновую систему (РААС), у пациентов с ХСН и с или без нарушения функции почек существует риск развития тяжелой артериальной гипотензии или острой почечной недостаточности (ОПН).

Первичный гиперальдостеронизм

Так как у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не наблюдается положительный ответ на терапию гипотензивными средствами, которые действуют путем ингибирования РААС, применение препарата Лориста НД не рекомендуется у данной группы пациентов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Нарушение функции печени

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

Нарушение функции почек

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

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

Увеличение содержания калия в сыворотке крови

Одновременное применение других препаратов, которые способны увеличивать содержание калия в сыворотке крови, может привести к развитию гиперкалиемии (см. раздел 4.5.).

Гидрохлоротиазид + лозартан

Реакции гиперчувствительности

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, глотки/гортани и/или языка) необходим контроль за состоянием пациента (см. раздел 4.8.).

Нарушения функции почек и печени

Препарат Лориста НД противопоказан для применения у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и тяжелыми нарушениями функции почек (КК не более 30 мл/мин) (см. раздел 4.3).

Эмбриотоксичность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Применение лекарственных средств, воздействующих на РААС, во II и III триместре беременности снижает функцию почек плода и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких плода и деформациями скелета. Возможные нежелательные реакции (НР) у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход. При диагностировании беременности препарат Лориста НД должен быть сразу отменен (см. раздел 4.6.).

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Гидрохлоротиазид

При одновременном применении с гидрохлоротиазидом перечисленных далее лекарственных средств описаны следующие эффекты:

Этанол, барбитураты и наркотические анальгетики – могут потенцировать риск развития ортостатической гипотензии.

Гипогликемические средства (для приема внутрь и инсулин) – может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств.

Другие гипотензивные средства – аддитивный эффект.

Колестирамин и колестипол – в присутствии анионных обменных смол всасывание гидрохлоротиазида нарушается. Колестирамин и колестипол в разовой дозе связывают гидрохлоротиазид и уменьшают его всасывание в желудочно-кишечном тракте на 85 % и 43 % соответственно.

Кортикостероиды, адренокортикотропный гормон (кортикотропин) или глицирризиновая кислота (содержится в корне солодки) – выраженное снижение электролитов, в частности, риск развития гипокалиемии.

Прессорные амины (например, эпинефрин) – возможно снижение выраженности ответа на введение прессорных аминов, но не исключающее возможность их одновременного применения.

Миорелаксанты недеполяризующего типа действия (например, тубокурарин) – возможно усиление эффекта миорелаксантов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Литий – диуретики снижают почечный клиренс лития и повышают риск развития токсического действия лития. Не рекомендуется их одновременное применение. До назначения препаратов лития обратитесь к инструкции по их применению.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (включая ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – у некоторых пациентов НПВП, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут снижать диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффект диуретиков.

У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например, у пациентов пожилого возраста или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получавших терапию НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2, лечение АРА II или ингибиторами АПФ может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие ОПН. Данные эффекты обычно обратимы. Поэтому одновременное применение данных лекарственных средств должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушенной функцией почек.

Увеличение интервала QT (например, хинидин, прокаинамид, амиодарон, соталол) – повышение риска развития пируэтной желудочковой тахикардии.

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

Может потребоваться коррекция доз урикозурических лекарственных препаратов, так как гидрохлоротиазид может повышать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться увеличение дозы пробенецида или сульфинпиразона. Одновременное применение тиазидного диуретика может увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности на аллопуринол.

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден)

Увеличение биодоступности тиазидных диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Циклоспорин

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

Карбамазепин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Риск развития симптоматической гипонатриемии. Необходимо наблюдение за состоянием пациента и клиническими показателями крови пациента.

Препараты кальция

Тиазидные диуретики могут повышать содержание кальция в крови вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция соответствующим образом.

Йодсодержащие контрастные вещества

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

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия может повышать чувствительность или увеличивать реакцию со стороны сердца на токсическое воздействие сердечных гликозидов (например, увеличение желудочковой возбудимости).

Передозировка «петлевыми» диуретиками (например, фуросемидом), карбеноксолоном, слабительными средствами

Гидрохлоротиазид может увеличить потерю калия и/или магния.

Цитостатики (например, циклофосфамид, метотрексат)

Тиазиды могут снижать экскрецию почками цитотоксических препаратов и усиливать их миелосупрессивные эффекты.

Лозартан

В клинических исследованиях по изучению фармакокинетических взаимодействий лекарственных средств не было выявлено клинически значимых взаимодействий лозартана с гидрохлоротиазидом, дигоксином, варфарином, циметидином и фенобарбиталом. Рифампицин, являясь индуктором метаболизма лекарственных средств, снижает концентрацию активного метаболита лозартана в плазме крови. В клинических исследованиях было изучено применение двух ингибиторов изофермента CYP3A4: кетоконазола и эритромицина. Кетоконазол не влиял на метаболизм лозартана до активного метаболита после внутривенного введения лозартана. Эритромицин не оказывал клинически значимого эффекта при приеме лозартана внутрь. Флуконазол, ингибитор изофермента CYP2C9, снижает концентрацию активного метаболита лозартана, однако фармакодинамическая значимость одновременного применения лозартана и ингибиторов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

изофермента CYP2C9 не изучена. Показано, что у пациентов, не метаболизирующих лозартан в активный метаболит, имеется очень редкий и специфичный дефект изофермента CYP2C9. Эти данные дают возможность предполагать, что метаболизм лозартана до активного метаболита осуществляется изоферментом CYP2C9, а не изоферментом CYP3A4.

Одновременное применение лозартана, как и других лекарственных средств, блокирующих ангиотензин II или его эффекты, с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), калийсодержащими добавками, солями калия или другими препаратами, которые могут увеличить содержание калия в сыворотке крови (например, препараты, содержащие триметоприм), может приводить к увеличению содержания калия в сыворотке крови.

Как и при применении других лекарственных средств, влияющих на выведение натрия, лозартан может снижать выведение лития. Поэтому при одновременном применении препаратов лития и АРА II необходимо тщательно мониторировать содержание лития в сыворотке крови.

НПВП, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств. Вследствие этого антигипертензивный эффект АРА II или ингибиторов АПФ может быть ослаблен при одновременном применении с НПВП, в том числе с селективными ингибиторами ЦОГ-2.

У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например, у пациентов пожилого возраста или пациентов с обезвоживанием, в том числе принимающих диуретики), получающих терапию НПВП, в том числе селективными ингибиторами ЦОГ-2, одновременное применение АРА II или ингибиторов АПФ может вызвать дальнейшее ухудшение функции почек, включая развитие ОПН. Данные эффекты обычно обратимы, поэтому одновременное применение данных лекарственных средств должно проводиться с осторожностью у пациентов с нарушенной функцией почек.

Двойная блокада РААС с применением АРА II, ингибиторов АПФ или алискирена (ингибитор ренина) ассоциирована с повышенным риском развития артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе ОПН) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в плазме крови у пациентов, принимающих одновременно препарат Лориста НД и другие лекарственные средства, влияющие на РААС. Препарат Лориста НД не должен применяться одновременно с алискиреном у пациентов с сахарным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

диабетом. Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными и/или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела). Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.3.).

Грейпфрутовый сок содержит вещества, которые ингибирую изоферменты CYP450 и могут снижать концентрацию активного метаболита лозартана, что может снизить терапевтический эффект. Во время приема препарата Лориста НД следует избегать употребления грейпфрутового сока.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Лориста НД противопоказано при беременности.

Доклинических данных недостаточно.

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности (особенно в первом триместре). Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер, определяется в пуповинной крови. С учетом механизма фармакологического действия гидрохлоротиазида, его применение во втором и третьем триместрах беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и приводить к развитию у плода и новорожденного таких осложнений, как желтуха, нарушения водно-электролитного баланса и тромбоцитопения. Описаны случаи развития тромбоцитопении у новорожденных, матери которых получали тиазидные диуретики.

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

Лекарственные препараты, воздействующие непосредственно на РААС, могут стать причиной серьезных повреждений и гибели развивающегося плода, поэтому при диагностировании беременности препарат Лориста НД должен быть сразу отменен.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Почечная перфузия у плода, зависящая от развития РААС, появляется во втором триместре, поэтому риск для плода возрастает, если препарат Лориста НД применяется во втором или третьем триместре беременности.

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

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

В случае, если невозможно подобрать альтернативную терапию взамен терапии лекарственными средствами, воздействующими на РААС, необходимо проинформировать пациентку о возможном риске терапии для плода. Необходимо проведение периодических ультразвуковых исследований с целью оценки интраамниотического пространства. При выявлении олигогидрамниона необходимо прекратить прием препарата Лориста НД, если только он не является жизненно необходимым для матери. В зависимости от недели беременности необходимо осуществить проведение соответствующих тестов плода. Пациентки и врачи должны знать, что олигогидрамнион может не выявляться до появления необратимых повреждений плода. Необходимо тщательное наблюдение за новорожденными, чьи матери принимали препарат Лориста НД во время беременности, с целью контроля артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

Лактация

Применение препарата Лориста НД противопоказано в период грудного вскармливания.

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

Неизвестно, выделяется ли лозартан с грудным молоком.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Так как существует риск развития возможных неблагоприятных эффектов у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или об отмене препарата Лориста НД с учетом необходимости его приема для матери.

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

Не проводилось исследований для оценки влияния на способность управлять транспортными средствами, механизмами. При управлении транспортными средствами, механизмами следует соблюдать осторожность из-за возможности развития головокружения или слабости (см. раздел 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях с комбинацией гидрохлоротиазид + лозартан не наблюдалось НР, специфичных для данного комбинированного препарата. НР ограничивались теми, о которых уже сообщалось при применении лозартана и/или гидрохлоротиазида в отдельности. Суммарная частота НР, о которых сообщалось при применении данной комбинации, была сопоставима с таковой при применении плацебо. Частота отмены терапии была также сопоставима с таковой у пациентов, принимавших плацебо.

В целом терапия комбинацией гидрохлоротиазид + лозартан переносилась хорошо. В большинстве случаев НР были легкими, носили преходящий характер и не требовали отмены терапии.

В контролируемых клинических исследованиях при лечении артериальной гипертензии головокружение было единственной связанной с приемом препарата НР, частота которой превышала таковую при приеме плацебо больше чем на 1 %.

Как было показано в контролируемых клинических исследованиях, лозартан в комбинации с гидрохлоротиазидом в целом хорошо переносится у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка. Наиболее частыми НР были системное и несистемное головокружение, слабость/повышенная утомляемость.

В ходе пострегистрационного применения препарата, проведенных клинических исследований и/или пострегистрационного применения отдельных активных компонентов препарата сообщалось о следующих дополнительных НР.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (от ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100), редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Гидрохлоротиазид

СОК	**НР**	**Гидрохлоротиазид**
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, агранулоцитоз	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактические реакции	Редко
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, нарушения баланса электролитов крови, в том числе гипонатриемия и гипокалиемия	Нечасто
Психические нарушения	Бессонница	Нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	Ксантопсия, преходящее нарушение фокусировки зрения	Нечасто
	Хориоидальный выпот, острая миопия, вторичная закрытоугольная глаукома	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Некротический ангиит (васкулит), кожный васкулит	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Респираторный дистресс-синдром, пневмонит, отек легких	Нечасто
	ОРДС (см. раздел 4.4.)	Очень редко
Желудочно-кишечные нарушения	Сиаладенит, тошнота, рвота, диарея, запор	Нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Токсический эпидермальный некролиз, фотосенсибилизация	Нечасто
	Волчаночно-подобный синдром	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Мышечные судороги	Нечасто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Глюкозурия, нарушения функции почек, интерстициальный нефрит, почечная недостаточность	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Лихорадка	Часто

Лозартан

СОК	**НР**	**Лозартан**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия	Нечасто
	Тромбоцитопения	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактические реакции, ангионевротический отек, включая отек гортани и голосовых складок с развитием обструкции дыхательных путей и/или отек лица, губ, глотки и/или языка. У некоторых из этих пациентов имелись указания на развитие ангионевротического отека в анамнезе при применении других лекарственных средств, в том числе ингибиторов АПФ	Редко
	Анафилактические реакции	Редко
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия	Нечасто
Психические нарушения	Бессонница	Часто
	Беспокойство	Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Часто
	Мигрень, парестезия	Нечасто
	Дисгевзия	Частота неизвестна

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Нарушения со стороны органа зрения	Преходящее нарушение фокусировки зрения	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения, тахикардия	Нечасто
Нарушения со стороны сосудов	Дозозависимая ортостатическая гипотензия	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель, заложенность носа, нарушения со стороны носовых пазух (синусит), инфекции верхних дыхательных путей	Часто
	Фарингит	Нечасто
Желудочно-кишечные нарушения	Диспепсия, боль в животе, диарея, тошнота	Часто
	Запор, рвота	Нечасто
	Панкреатит, эзофагеальный рефлюкс, желудочно-кишечная колика	Частота неизвестна
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит, желтуха (внутрипеченочная холестатическая желтуха), нарушение функции печени	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь, кожный зуд, пурпура (в том числе пурпура Шенлейна-Геноха), крапивница, эритродермия, фотосенсибилизация	Нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в спине, мышечные судороги, миалгия	Часто
	Артралгия	Нечасто
	Мышечные спазмы	Частота неизвестна
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция/импотенция	Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боль в груди, слабость	Часто
	Отеки, лихорадка	Нечасто
	Недомогание	Частота неизвестна

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме крови	Редко

Лабораторные показатели

В контролируемых клинических исследованиях на фоне приема комбинации гидрохлоротиазид + лозартан редко наблюдались клинически значимые изменения стандартных лабораторных показателей. Гиперкалиемия (содержание калия в сыворотке крови > 5,5 мэкв/л) наблюдалась у 0,7 % пациентов, однако в данных исследованиях не было необходимости отмены данной комбинации из-за возникновения гиперкалиемии. Повышение сывороточной активности аланинаминотрансферазы наблюдалось редко и обычно возвращалась к норме после отмены терапии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

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

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

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: + 375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, район Байконыр, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: http://www.pharm.am

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: + 996 (312) 21 92 86

Адрес эл. почты: dlsmi@pharm.kg

Веб-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Гидрохлоротиазид + лозартан

Нет данных о специфическом лечении передозировки комбинацией гидрохлоротиазид + лозартан. Лечение является симптоматическим и поддерживающим. Прием препарата Лориста НД должен быть прекращен, а пациент подлежит наблюдению. В случае, если препарат принят недавно, рекомендуется провокация рвоты, а также устранение обезвоживания, водно-электролитных нарушений, печеночной комы и снижение АД стандартными методами.

Гидрохлоротиазид

Симптомы

Наиболее частым проявлением передозировки гидрохлоротиазидом является увеличение диуреза, сопровождающееся острой потерей жидкости (дегидратация) и электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия). Передозировка гидрохлоротиазидом может проявляться следующими симптомами:

- со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, снижение АД, шок;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

- со стороны нервной системы: слабость, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезия, нарушения сознания, усталость;
- со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, жажда;
- со стороны почек и мочевыводящих путей: полиурия, олигурия или анурия (из-за гемоконцентрации);
- лабораторные показатели: гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышенное содержание азота мочевины в плазме крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

Лечение

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

Лозартан

Сведения о передозировке ограничены.

Симптомы

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

Лечение

Симптоматическая терапия; в случае развития симптоматической артериальной гипотензии показана поддерживающая терапия.

Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C09DA01

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Механизм действия

Гидрохлоротиазид

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

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

Лозартан

Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором, главным активным гормоном РААС, а также решающим патофизиологическим звеном при развитии артериальной гипертензии. Ангиотензин II связывается с AT_1-рецепторами, находящимися во многих тканях (в гладкомышечных тканях сосудов, в надпочечниках, почках и сердце), и выполняет несколько важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Кроме этого, ангиотензин II стимулирует разрастание гладкомышечных клеток. AT_2-рецепторы – второй тип рецепторов, с которыми связывается ангиотензин II, но его роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы неизвестна.

Лозартан – селективный антагонист AT_1-рецепторов ангиотензина II, высокоэффективный при приеме внутрь. Лозартан и его фармакологически активный карбоксилированный метаболит (Е-3174) как in vitro, так и in vivo блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II независимо от его источника или пути синтеза. В отличие от некоторых пептидных антагонистов ангиотензина II лозартан не обладает свойствами агониста.

Лозартан избирательно связывается с AT_1-рецепторами и не связывается и не блокирует рецепторы других гормонов и ионных каналов, играющих важную роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лозартан не ингибирует АПФ (кининаза II), отвечающий за разрушение брадикинина. Следовательно, эффекты, напрямую не связанные с блокадой AT_1-рецепторов, такие как усиление брадикинин-опосредованных эффектов или развитие отеков (лозартан 1,7 %, плацебо 1,9 %), не имеют отношения к действию лозартана.

Гидрохлоротиазид + лозартан

Компоненты препарата Лориста НД оказывают аддитивное антигипертензивное действие, снижая уровень АД в большей степени, чем каждый из действующих веществ в отдельности. Считается, что данный эффект обусловлен взаимодополняющим действием

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

обоих действующих веществ. Вследствие диуретического эффекта гидрохлоротиазид повышает активность ренина плазмы (АРП) крови, стимулирует секрецию альдостерона, увеличивает концентрацию ангиотензина II и снижает содержание калия в сыворотке крови. Прием лозартана блокирует все физиологические эффекты ангиотензина II и вследствие подавления эффектов альдостерона может способствовать снижению потери калия, связанной с приемом диуретика.

Лозартан обладает умеренным и преходящим урикозурическим эффектом.

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

Фармакодинамические эффекты

Препарат Лориста НД является комбинированным препаратом лозартана и гидрохлоротиазида. У пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка лозартан, в том числе в комбинации с гидрохлоротиазидом, уменьшает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, что было доказано с помощью оценки комбинированной частоты развития инсульта и инфаркта миокарда, а также показателя сердечно-сосудистой смертности у данной категории пациентов.

Гидрохлоротиазид

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

Лозартан

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

В период приема лозартана устранение отрицательной обратной связи, заключающейся в подавлении ангиотензином II секреции ренина, ведет к увеличению АРП. Увеличение АРП приводит к увеличению концентрации ангиотензина II в плазме крови. При длительном (6-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

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

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

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

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

У пациентов с артериальной гипертензией, протеинурией (не менее 2 г/24 часа) без сахарного диабета и принимающих лозартан в течение 8 недель в дозе 50 мг с постепенным увеличением до 100 мг, наблюдалось достоверное снижение протеинурии (на 42 %),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

фракционной экскреции альбумина и иммуноглобулинов (IgG). У данных пациентов лозартан стабилизировал СКФ и уменьшал фильтрационную фракцию.

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

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

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

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Гидрохлоротиазид

Абсорбция и распределение

Гидрохлоротиазид не в полной мере, однако довольно быстро всасывается из ЖКТ. После приема внутрь в дозе 100 мг максимальная концентрация (C_{max}) гидрохлоротиазида в плазме крови достигается через 1,5–2,5 часа. На максимуме диуретической активности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

(примерно через 4 часа после приема) концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови составляет 2 мкг/мл. Связь с белками плазмы крови составляет 40 %.

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

Биотрансформация

Гидрохлоротиазид в организме человека не метаболизируется.

Элиминация

Первичный путь выведения через почки (фильтрация и секреция) в неизмененном виде. Примерно 61 % принятой внутрь дозы выводится в течение 24 часов. У пациентов с нормальной почечной функцией период полувыведения (T½) составляет от 5,6 до 14,8 часов (в среднем 6,4 часа).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нарушения функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести T½ гидрохлоротиазида составляет в среднем 11,5 часов, а у пациентов с КК менее 30 мл/мин составляет 20,7 часов.

Лозартан

Абсорбция

При приеме внутрь лозартан хорошо всасывается и подвергается метаболизму при «первичном прохождении» через печень с образованием активного карбоксилированного метаболита и неактивных метаболитов. Системная биодоступность лозартана в таблетированной форме составляет приблизительно 33 %. Средние C_{max} лозартана и его активного метаболита достигаются через 1 час и через 3–4 часа соответственно. При применении лозартана в процессе обычного приема пищи клинически значимого влияния на профиль концентрации лозартана в плазме крови выявлено не было.

Распределение

Лозартан и его активный метаболит связываются с белками плазмы крови (в основном с альбумином) не менее чем на 99 %. Объем распределения лозартана составляет 34 л. Исследования на крысах показали, что лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Примерно 14 % дозы лозартана при в/в введении или приеме внутрь превращается в его активный метаболит. После приема внутрь или в/в введения меченного радиоактивным углеродом лозартана (^{14}C лозартана) радиоактивность циркулирующей плазмы крови, прежде всего, обусловлена наличием в ней лозартана и его активного метаболита. Низкая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

эффективность превращения лозартана в его активный метаболит наблюдалась примерно у 1 % пациентов, участвовавших в исследовании.

Помимо активного метаболита образуются биологически неактивные метаболиты, в том числе два основных метаболита, образующихся в результате гидроксилирования боковой бутиловой цепи, и один второстепенный – N-2-тетразол-глюкуронид.

Элиминация

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 примерно 74 мл/мин и 26 мл/мин соответственно. При приеме лозартана внутрь около 4 % дозы выводится почками в неизмененном виде и около 6 % дозы выводится почками в виде активного метаболита. Лозартан и его активный метаболит имеют линейную фармакокинетику при приеме внутрь лозартана в дозах до 200 мг.

После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полиэкспоненциально с конечным T½ приблизительно 2 часа и 6–9 часов соответственно. При режиме дозирования препарата 100 мг один раз в сутки не происходит значимого накопления в плазме крови ни лозартана, ни его активного метаболита.

Выведение лозартана и его метаболитов осуществляется почками и через кишечник с желчью. После приема внутрь ^{14}C лозартана у мужчин около 35 % радиоактивности обнаруживается в моче и 58 % – в кале. После в/в введения ^{14}C лозартана у мужчин примерно 43 % радиоактивности обнаруживается в моче и 50 % – в кале.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пол

Отмечено, что концентрация лозартана в плазме крови у женщин с артериальной гипертензией в два раза выше соответствующего значения у мужчин с артериальной гипертензией. Это фармакокинетическое различие не имеет клинического значения. Концентрация активного метаболита у мужчин и женщин не различалась.

Нарушения функции печени

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

Нарушения функции почек

Концентрации лозартана в плазме крови у пациентов с КК выше 10 мл/мин не отличались от таковых у пациентов с неизмененной функцией почек. Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) лозартана у пациентов, находящихся на гемодиализе, была примерно в два раза больше по сравнению с AUC лозартана у пациентов с нормальной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

функцией почек. Концентрации активного метаболита в плазме крови не изменялись у пациентов с нарушением функции почек или у пациентов, находящихся на гемодиализе. Лозартан и его активный метаболит не выводятся с помощью гемодиализа.

Гидрохлоротиазид + лозартан

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови и скорость всасывания гидрохлоротиазида у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией значимо не отличаются от данных показателей у молодых пациентов с артериальной гипертензией.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Крахмал прежелатинизированный

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Оболочка пленочная:

Гипромеллоза

Макрогол-4000

Краситель хинолиновый желтый (Е104)

Титана диоксид (Е171)

Тальк

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10 или 14 таблеток в блистере из комбинированного материала ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

По 2, 4, 8, 12 или 14 блистеров по 7 таблеток, или по 3, 6 или 9 блистеров по 10 таблеток, или по 1, 2, 4, 6 или 7 блистеров по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

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

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

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

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.by

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, д. 19, офис 207

Тел.: + 7 (727) 311 08 09

Факс: + 7 (727) 311 08 12

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.12.2023 № 27163
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0013)

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: + 374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Тел.: + 996 (312) 66 22 50

Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001992)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 17 марта 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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