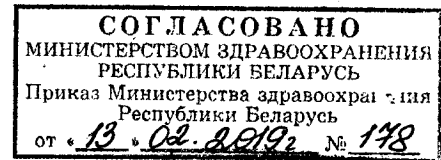


Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства 9083 - 2016

Лориста® Н 100  
таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг/12,5 мг

**Торговое название**

Лориста® Н 100 (Lorista® Н 100)

**Общая характеристика***Международное непатентованное название*

Лозартан и диуретик (Losartan and diuretics)

*Описание*

Белые, овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**Состав**

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит

*Активные вещества:* лозартан калия 100 мг, гидрохлортиазид 12,5 мг.*Вспомогательные вещества:* крахмал прежелатинированный, целлюлоза микрокристаллическая, лактоза моногидрат, магния стеарат.*Оболочка:* гипромеллоза, макрогол 4000, титана диоксид, тальк.**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг / 12,5 мг

**Фармакотерапевтическая группа и код классификации лекарственного средства**

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 АТ<sub>1</sub>. Ангиотензин II связывается с АТ<sub>1</sub>-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 АТ<sub>1</sub>-рецепторы, лозартан оказывает антигипертензивное действие.

**Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)**

В двух крупных рандомизированных контролируемых испытаниях (ONTARGET (Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in

Diabetes)) было изучено применение ингибиторов АПФ (иАПФ) в комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА II).

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

Эти исследования не показали значимого положительного влияния комбинированной терапии на функцию почек и / или исход сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и / или гипотонии по сравнению с монотерапией. Учитывая аналогичные фармакодинамические свойства, эти результаты могут иметь отношение и к другим иАПФ и БРА II.

Следовательно, иАПФ и БРА II не должны назначаться одновременно больным диабетической нефропатией.

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

*Гидрохлортиазид* – тиазидный диуретик. Действует на уровне дистальных почечных канальцев, увеличивая выведение ионов натрия и хлора. В начале лечения гидрохлортиазидом объем жидкости в сосудах снижается в результате повышения выведения натрия и жидкости, что приводит к снижению артериального давления и уменьшению сердечного выброса.

Вследствие гипонатриемии и уменьшения объема жидкости активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Реактивное повышение концентрации ангиотензина II частично ограничивает снижение артериального давления (АД). При продолжении терапии гипотензивный эффект гидрохлортиазида основан на снижении общего периферического сосудистого сопротивления. Одновременное применение лозартана и гидрохлортиазида обладает дополнительным антигипертензивным эффектом. 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 гидрохлортиазида применяется в случаях, когда каждый препарат по отдельности недостаточно эффективен, или когда монотерапия проводится с

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНИЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

использованием максимальных доз препарата, что повышает частоту развития нежелательных явлений. Данная комбинация позволяет улучшить терапевтический эффект и снизить вероятность нежелательных явлений. Антигипертензивный эффект комбинации обычно сохраняется в течение 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 гидрохлортиазид (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 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).

#### 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). Периоды полувыведения лозартана и EXP-3174 составляют 2 часа и 6 – 9 часов, соответственно. Около 58 % препарата выводится с желчью, 35 % – почками.

*Гидрохлортиазид* 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 -

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



около 3 л/кг. Связывается с белками плазмы крови на 40 %, накапливается в эритроцитах. Не метаболизируется в печени, 95 % препарата выводится в неизменном виде преимущественно почками. Почечный клиренс гидрохлортиазида у здоровых добровольцев и у пациентов с артериальной гипертензией составляет приблизительно 5,58 мл/с (335 мл/мин). Гидрохлортиазид 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 гидрохлортиазида 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 гидрохлортиазида в грудном молоке очень низок. Гидрохлортиазид не был обнаружен в сыворотке крови у грудных детей, чьи матери принимали его в период грудного вскармливания.

### **Показания к применению**

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

### **Способ применения и дозы**

Препарат допускается принимать вместе с другими антигипертензивными лекарственными средствами.

Препарат принимают независимо от приема пищи, запивая стаканом воды.

#### Артериальная гипертензия

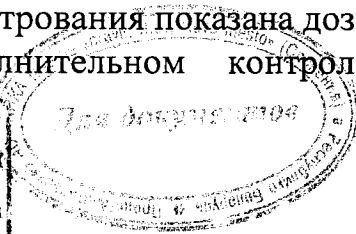
Комбинация лозартана и гидрохлортиазида не предназначена для начальной терапии; применение рекомендовано в случаях отсутствия адекватного контроля артериального давления при помощи применяемых по отдельности лозартана и гидрохлортиазида.

Рекомендуется титрование доз по компонентам. 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 в сутки. Как правило, гипотензивный эффект достигается в течение 3 - 4 недель после начала терапии.

Препарат Лориста Н 100 (лозартан 100 мг / гидрохлортиазид 12,5 мг) предназначен для пациентов, которым в результате титрования показана доза лозартана 100 мг, и нуждающихся в дополнительном контроле артериального давления.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



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 пациентам на гемодиализе и при тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (раздел «Противопоказания»).

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 (раздел «Противопоказания»).

Пациенты пожилого возраста

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

Применение у детей и подростков (< 18 лет)

Опыт применения у детей и подростков отсутствует, поэтому назначение указанной комбинации данной категории пациентов не рекомендовано.

**Побочное действие**

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно Всемирной организации здравоохранения: очень частые ( $\geq 1/10$ ); частые ( $\geq 1/100$  до < 1/10); нечастые ( $\geq 1/1000$  до < 1/100); редкие ( $\geq 1/10000$  до < 1/1000); очень редкие (< 1/10000), частота не известна (не может быть оценена по доступным данным). Частота побочных эффектов перечислена для отдельных систем органов.

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

В контролируемых клинических исследованиях в отношении первичной артериальной гипертензии головокружение было единственным побочным эффектом, связанным с применением препарата и наблюдавшимся у 1 % или более пациентов.

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

|   | Побочная реакция                                      | Частота |
|---|---|---------|
| <i>Нарушения со стороны гепатобилиарной системы</i> | гепатит   | редкие  |
| <i>Лабораторные показатели</i>                      | гиперкалиемия, повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) | редкие  |

**СОГЛАСОВАНО**МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬПриказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



Следующие нежелательные эффекты отмечены для одного из компонентов препарата и потенциально могут быть применены к комбинации лозартан калия / гидрохлортиазид.

*Лозартан*

|  | Побочная реакция   | Частота     |
|--|--|-------------|
| <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>        | анемия, болезнь Шенлейн-Геноха, экхимоз, гемолиз   | нечастые    |
|  | тромбоцитопения  | не известна |
| <i>Нарушения со стороны сердца</i>                               | гипотензия, ортостатическая гипотензия, стерналгия, стенокардия, атриовентрикулярная блокада II степени, цереброваскулярные происшествия, инфаркт миокарда, учащенное сердцебиение, аритмия (фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, тахикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков) | нечастые    |
| <i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i> | вертиго, шум в ушах  | нечастые    |
| <i>Нарушения со стороны органа зрения</i>                        | расфокусированное зрение, чувство жжения в глазах, конъюнктивит, снижение остроты зрения   | нечастые    |
| <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>           | боль в области живота, тошнота, диарея, расстройство пищеварения   | частые      |
|  | запор, зубная боль, сухость во рту, метеоризм, гастрит, рвота, кишечная непроходимость   | нечастые    |
|  | панкреатит   | не известна |
| <i>Общие расстройства</i>  | астения, повышенная утомляемость, боль в груди   | частые      |
|  | отек лица, отек, повышение температуры тела  | нечастые    |
|  | гриппоподобные симптомы, чувство общего недомогания  | не известна |

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



|   |  |                    |
|---|--|--------------------|
| Нарушения со стороны гепатобилиарной системы                          | функциональные нарушения   | не известна        |
| Нарушения со стороны иммунной системы                                 | гиперчувствительность: анафилактические реакции, ангионевротический отек, включая отек гортани и голосовой щели, с возможной дальнейшей обструкцией дыхательных путей, и / или отек лица, губ, глотки и / или языка; у некоторых пациентов установлен ангионевротический отек в анамнезе, связанный с приемом других лекарственных средств, в том числе иАПФ; крапивница | редкие             |
| Нарушения обмена веществ и питания                                    | анорексия, подагра   | нечастые           |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани | мышечные судороги, боль в спине, боль в ногах, миалгия   | частые             |
|   | боль в руках, боль в колене, скелетно-мышечная боль, отечность суставов, неподвижность суставов, артралгия, артрит, коксалгия, фибромиалгия, мышечная слабость   | нечастые           |
| Нарушения со стороны нервной системы                                  | рабдомиолиз  | не известна        |
|   | головная боль, головокружение  | частые             |
| Нарушения психики   | повышенная возбудимость, парестезия, периферическая нейропатия, тремор, мигрень, обморок   | нечастые           |
|   | бессонница<br>тревожность, тревожные расстройства, панические расстройства, спутанность сознания, депрессия, необычные сновидения, расстройство сна,   | частые<br>нечастые |

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



|  |   |              |
|--|---|--------------|
|  | сонливость, нарушение памяти  |              |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                               | нарушение функции почек, почечная недостаточность   | частые       |
|  | ночная полиурия, повышенная частота мочеиспускания, инфекции мочевыводящих путей  | нечастые     |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы                                    | снижение либидо, нарушение эректильной функции / импотенция   | нечастые     |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | кашель, воспаление верхних дыхательных путей, заложенность носа, синусит, нарушения со стороны синусов                        | частые       |
|  | дискомфорт в глотке, фарингит, ларингит, диспноэ, бронхит, носовое кровотечение, ринит, застойные явления в дыхательных путях | нечастые     |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   | алопеция, дерматит, сухость кожи, эритема, гиперемия, фоточувствительность, зуд, сыпь, крапивница, потливость                 | нечастые     |
| Нарушения со стороны сосудов   | васкулит  | нечастые     |
| Лабораторные показатели  | гиперкалиемия, незначительное снижение гематокрита и гемоглобина, гипогликемия  | частые       |
|  | незначительное увеличение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке  | нечастые     |
|  | повышение активности ферментов печени и билирубина  | очень редкие |
|  | гипонатриемия   | не известна  |

## Гидрохлортиазид

|                                    | Побочная реакция                          | Частота            |
|------------------------------------|---|--------------------|
| Доброкачественные, злокачественные | немеланомный рак кожи (базальноклеточная) | частота неизвестна |

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬПриказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь





9083 - 2016

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

|  |  |          |
|--|--|----------|
| новообразования и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)        | карцинома плоскоклеточная карцинома) <sup>1</sup>  |          |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы                             | агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, лейкопения, пурпура, тромбоцитопения | нечастые |
| Нарушения со стороны иммунной системы  | анафилактическая реакция   | редкие   |
| Нарушения обмена веществ и питания   | анорексия, гипергликемия, гиперурикемия, гипокалиемия, гипонатриемия                             | нечастые |
| Нарушения психики  | бессонница   | нечастые |
| Нарушения со стороны нервной системы   | цефалгия   | частые   |
| Нарушения со стороны органа зрения   | преходящее расфокусирование зрения, ксантопсия   | нечастые |
| Нарушения со стороны сосудов   | некротизирующий ангиит (васкулит, кожный васкулит)   | нечастые |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | респираторный дистресс-синдром, включая пневмонит и отёк легких                                  | нечастые |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта                                | воспаление слюнной железы, спазмы, раздражение желудка, тошнота, рвота, диарея, запор            | нечастые |
| Нарушения со стороны гепатобилиарной системы                                   | желтуха (внутрипеченочный холестаза), панкреатит   | нечастые |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   | светочувствительность, крапивница, токсический эпидермальный некролиз                            | нечастые |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани          | мышечные судороги  | нечастые |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                               | гликозурия, интерстициальный нефрит, почечная дисфункция, почечная недостаточность               | нечастые |
| Общие расстройства   | повышение температуры тела, головокружение   | нечастые |

<sup>1</sup>Немеланомный рак кожи: на основании имеющихся данных эпидемиологических исследований была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь между гидрохлортиазидом и НМРК.

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к лозартану, производным сульфонамида (например, гидрохлортиазид) или к любому из вспомогательных веществ
- Беременность (разделы «Меры предосторожности», «Беременность и лактация»)
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин)
- Анурия
- Тяжелая печеночная недостаточность
- Устойчивые к терапии гипокалиемия или гиперкальциемия
- Рефрактерная гипонатриемия
- Симптоматическая гиперурикемия / подагра
- Наследственный отек Квинке или отек Квинке в анамнезе после предыдущего лечения ингибиторами АПФ или БРА
- Одновременное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов АТII с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или умеренной / тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (разделы «Фармакологические свойства», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)

### Передозировка

Специфические сведения о передозировке комбинации лозартан 100 мг / гидрохлортиазид 12,5 мг отсутствуют.

*Лечение:* симптоматическое и 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 ограничены. Возможные, наиболее вероятные *признаки:* 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:* гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия (вызваны снижением уровня электролитов) и

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



9083 - 2016

обезвоживание (следствие избыточного диуреза). В случае если одновременно был назначен дигиталис, гипокалиемия может привести к обострению сердечной аритмии.

Насколько гидрохлортиазид выводится при гемодиализе – неизвестно.

## Меры предосторожности

### Лозартан

#### *Ангионевротический отек*

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

#### *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 (разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания»).

#### *Нарушения электролитного баланса*

Нарушения электролитного баланса часто встречаются у пациентов с почечной недостаточностью, особенно при наличии диабета. Таким образом, во время лечения следует контролировать концентрацию калия в плазме крови и клиренс креатинина, в частности, у больных с сердечной недостаточностью и клиренсом креатинина 30 – 50 мл/мин.

Сопутствующее применение калийсберегающих диуретиков, добавок калия и заменителей соли, содержащих калий, с лозартаном / гидрохлортиазидом не рекомендуется (раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### *Нарушение функции печени*

На основании данных по фармакокинетике, демонстрирующих существенное увеличение концентраций лозартана в плазме крови у пациентов с циррозом печени, препарат следует с осторожностью назначать больным с легкими или средней тяжести нарушениями функции печени в анамнезе.

Поскольку данные о терапевтическом применении лозартана у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью отсутствуют, препарат противопоказан данной категории пациентов (разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания»).

#### *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 хронической почечной дисфункцией).

Как и в случае с другими препаратами, воздействующими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, у пациентов с двусторонним

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

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) 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 или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

#### *Этнические особенности*

Показано, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, лозартан и другие антагонисты ангиотензина обладают значительно меньшим гипотензивным эффектом при применении у темнокожих пациентов, возможно, вследствие большей частоты встречаемости низкой активности ренина в данной популяции.

#### *Беременность*

Ингибиторы рецепторов ангиотензина II (АРА-II) не следует начинать принимать во время беременности. Если возможно, 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 (разделы «Противопоказания» и «Беременность и лактация»).

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы*

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ассоциируется с повышенным риском развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с монотерапией. Двойная блокада РААС с применением иАПФ, БРА II или алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией (разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Фармакологические свойства»).

В отдельных случаях, когда совместное применением иАПФ и БРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления. Это относится к назначению кандесартана или валсартана в качестве дополнительной терапии к ингибиторам АПФ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Проведение двойной блокады РААС под тщательным наблюдением специалиста и обязательным мониторингом функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления, возможно у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при непереносимости антагонистов альдостерона (спиронолактона), у которых наблюдается персистирование симптомов хронической сердечной недостаточности, несмотря на проведение иной адекватной терапии.

### 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 понадобиться коррекция дозы противодиабетических средств, в т.ч. инсулина (раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При применении тиазидной терапии латентный сахарный диабет может манифестировать.

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 гиперпаратиреозидизме. Перед исследованием функции паращитовидных желез прием тиазидных диуретиков следует прекратить.

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

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 нарушением функции или прогрессирующим заболеванием печени применять тиазиды следует с осторожностью, так как они могут вызвать внутрипеченочный холестаз, а незначительные изменения водно-электролитного баланса могут спровоцировать печеночную кому. Препарат противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (раздел «Противопоказания»).

#### *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.

#### *Вспомогательные вещества*

Препарат содержит лактозу, поэтому не рекомендуется пациентам, имеющим редкую врожденную непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбцию глюкозы-галактозы.

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

9083 - 2016

**Беременность и лактация***Беременность*

Применение АРА-II не рекомендуется в первом триместре беременности (раздел «Меры предосторожности»). Применение АРА-II противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (разделы «Противопоказания», «Меры предосторожности»).

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 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).

В случае если прием АРА-II осуществлялся со второго триместра беременности, рекомендуется провести УЗИ для определения состояния почек и костей черепа.

У новорожденных, матери которых принимали АРА-II, необходимо тщательно контролировать АД для предотвращения возможного развития гипотензии (разделы «Противопоказания», «Меры предосторожности»).

**Гидрохлортиазид**

Сведения о применении гидрохлортиазида во время беременности ограничены, особенно это касается первого триместра. Данные исследований на животных не являются достаточными.

Гидрохлортиазид проникает через плаценту. Исходя из фармакологического механизма действия, можно утверждать, что его применение во втором и третьем триместрах беременности способно нарушить фетоплацентарную 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.

**СОГЛАСОВАНО**МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬПриказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

27.12.2018 г

стр. 15 из 20

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

Данные о применении препарата в период грудного вскармливания отсутствуют, поэтому его применение в период кормления грудью не рекомендовано. 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 грудное молоко. Тиазидные препараты в высоких дозах, вызывающие интенсивный диурез, могут подавлять лактацию. Применение препарата в период грудного вскармливания не рекомендовано. В случае необходимости, следует назначать минимальные дозы препарата.

#### **Влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами**

Специальные исследования не проводились. При осуществлении деятельности, требующей повышенного внимания (управление автомобилем, работа со сложными механизмами), следует помнить о том, что при гипотензивной терапии иногда возникают головокружение и сонливость, особенно в начале лечения или при увеличении дозы.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

##### 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)*, а также *добавок или заменителей соли, содержащих калий*, может привести к увеличению концентрации калия в плазме крови. Одновременное применение данных препаратов не рекомендуется.

Как и для других препаратов, влияющих на выведение натрия, возможно снижение выведения лития из организма. Поэтому при одновременном применении АРА-II и *солей лития* следует тщательно отслеживать уровень последнего 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

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



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.

#### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы*

Результаты клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы посредством комбинированного использования иАПФ, БРА II или алискирена ассоциируется с более высокой частотой развития побочных эффектов, таких как гипотония, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность), в сравнении с монотерапией (разделы «Противопоказания», «Меры предосторожности», «Фармакологические свойства»).

На основе имеющихся данных, двойная блокада РААС с применением иАПФ, БРА II или алискирена не может быть рекомендована любому пациенту, особенно пациентам с диабетической нефропатией.

У пациентов с сахарным диабетом или умеренной / тяжелой почечной недостаточностью ( $СКФ < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) одновременное применение алискирена с иАПФ или БРА II противопоказано.

В отдельных случаях, когда совместное применением иАПФ и БРА II абсолютно показано, необходимо тщательное наблюдение специалиста и обязательный мониторинг функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления.

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

#### 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 толерантность к глюкозе, в результате чего может понадобиться коррекция дозы антидиабетического препарата. Метформин следует применять с осторожностью из-за риска лактоцидоза, вызываемого возможной функциональной почечной недостаточностью, связанной с применением гидрохлортиазида.

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

*Другие гипотензивные препараты*

Аддитивный эффект.

*Холестирамин и колестиполовые смолы*

Всасывание гидрохлортиазида снижается в присутствии 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)*

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 понадобиться 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*

**СОГЛАСОВАНО**

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



Вызванная тиазидными диуретиками гипокалиемия или гипوماгнемия 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 препаратов, вызывающих «torsades de pointes» (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 кальция в плазме крови посредством снижения его 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 исказить результаты исследования функции паращитовидных желез (смотреть раздел «Меры предосторожности»).

#### *Карбамазепин*

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

#### *Йодсодержащие контрастные вещества*

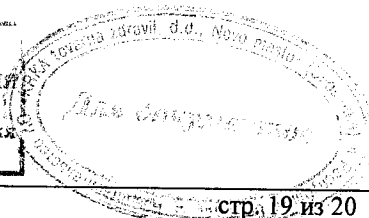
В случае вызванной диуретиками дегидратации существенно увеличивается риск острой почечной недостаточности, особенно при высоких дозах йодсодержащих препаратов. Перед применением таковых следует провести регидратацию пациента.

*Амфотерицин В (для парентерального введения), кортикостероиды, АКГГ, стимулирующие слабительные средства или глицеризин (из корня солодки)*

Гидрохлортиазид может усилить электролитный дисбаланс, особенно гипокалиемию.

#### **Условия и срок хранения**

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь





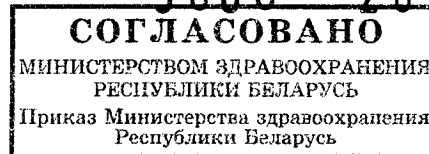
9083-2016

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности – 3 года.

Не использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке.



### Условия отпуска

По рецепту врача

### Упаковка

- 28 таблеток (4 блистера из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги по 7 таблеток) в коробке с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства;
- 28 таблеток (2 блистера из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги по 14 таблеток) в коробке с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства.
- 30 таблеток (2 блистера из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги по 15 таблеток) в коробке с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства.
- 60 таблеток (4 блистера из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги по 15 таблеток) в коробке с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства.

### Производитель

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

