

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

Лоріста® Н 100

(Lorista® Н 100)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг лозартану калію та 12,5 мг гідрохлортіазиду

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол 4000, титану діоксид (Е 171), тальк.

Лікарська форма Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Лозартан і діуретики.
Код АТС C09D A01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких відповідно не регулюється тільки лозартаном або гідрохлортіазидом.

Зниження ризику серцево-судинних захворювань та летальних випадків у пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію, з гіпертрофією лівого шлуночка

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до лозартану, гідрохлортіазиду, речовин, що є похідними сульфонамідів, або до будь-яких допоміжних речовин препарату.
- Гіпокаліємія або гіперкальціємія, резистентна до терапії.
- Тяжкі порушення функції печінки; холестаза та обструкція жовчовивідних шляхів.
- Рефракторна гіпонатріємія.
- Симптоматична гіперурикемія/подагра.
- Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Період годування груддю.
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв).
- Анурія.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Лоріста® Н 100 можна застосовувати разом з іншими антигіпертензивними препаратами.

Таблетки слід ковтати, запиваючи склянкою води.

Препарат Лоріста® Н 100 можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Артеріальна гіпертензія

Лозартан та гідрохлортіазид не застосовують як початкову терапію, проте застосовують пацієнтам, артеріальний тиск яких відповідно не контролюється тільки лозартаном або гідрохлортіазидом.

Рекомендується титрування дози за допомогою окремих компонентів (лозартану та гідрохлортіазиду).

Для пацієнтів, у яких артеріальний тиск адекватно не контролюється монотерапією, може бути прийнято рішення про перехід на комбіновану терапію.

Звичайна підтримуюча доза – 1 таблетка препарату Лоріста® Н 50 мг/12,5 мг 1 раз на добу. Для пацієнтів без адекватного терапевтичного ефекту на прийом препарату Лоріста® Н

50 мг/12,5 мг дозу можна збільшити до 1 таблетки препарату Лоріста® HD 100 мг/25 мг 1 раз на добу.

Максимальна доза – 1 таблетка препарату Лоріста® HD 100 мг/25 мг 1 раз на добу. Взагалі, антигіпертензивний ефект досягається протягом 3 - 4 тижнів після початку терапії.

Препарат Лоріста® Н 100 призначений для тих пацієнтів, які отримують доведену шляхом титрування дозу лозартану 100 мг і які потребують додаткового контролю артеріального тиску.

Зниження ризику серцево-судинних захворювань та летальних випадків у пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію з гіпертрофією лівого шлуночка

Звичайна початкова доза становить 50 мг лозартану 1 раз на добу. Пацієнтам, у яких не вдається досягти цільових значень рівня артеріального тиску при прийомі лозартану 50 мг на добу, слід підбирати терапію із застосуванням комбінації лозартану з низькими дозами гідрохлортіазиду (12,5 мг) та, за необхідності, потім дозу збільшити до 100 мг лозартану/

12,5 мг гідрохлортіазиду 1 раз на добу. При необхідності дозу слід збільшити до 100 мг лозартану і 25 мг гідрохлортіазиду 1 раз на добу.

Лоріста® Н, Лоріста® Н 100 та Лоріста® HD є відповідними альтернативними лікарськими засобами для пацієнтів, які в іншому випадку повинні приймати супутньо лозартан та гідрохлортіазид.

Застосування пацієнтам з порушенням функції нирок та пацієнтам, які проходять сеанси гемодіалізу

Не потрібно жодного коригування початкової дози для пацієнтів з помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30 - 50 мл/хв). Таблетки з комбінацією лозартан/гідрохлортіазид не рекомендуються для пацієнтів, які проходять сеанси гемодіалізу. Препарат не слід застосовувати пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Застосування пацієнтам зі зменшенням внутрішньосудинного об'єму

Перед застосуванням препарату слід провести коригування зменшення об'єму та/або солі.

Застосування пацієнтам з порушеннями функції печінки

Препарат протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки.

Застосування пацієнтам літнього віку

Зазвичай немає необхідності в коригуванні дози для осіб літнього віку.

Побічні реакції.

Нижчеказані побічні реакції класифіковані за системами органів та частотою випадків їх проявів:

- дуже часто ($\square$ 1/10);
- часто ($\square$ 1/100, < 1/10);
- нечасто ($\square$ 1/1000, < 1/100);
- рідко ($\square$ 1/10000, < 1/1000);
- дуже рідко (< 1/10000);
- невідомо (не можна підрахувати за наявними даними).

У кожній групі за частотою побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

У клінічних дослідженнях лозартану калію та гідрохлортіазиду не спостерігалось жодних побічних реакцій, незвичних для цієї комбінації речовин. Побічні реакції обмежувалися тими, що раніше спостерігалися для лозартану калію та/або гідрохлортіазиду.

Під час контрольованих клінічних досліджень артеріальної гіпертензії запаморочення було єдиним побічним ефектом, про який повідомлялося, що він має зв'язок з прийомом препарату, з частотою появи $\geq$ на 1 % у пацієнтів, які приймали лозартан та гідрохлортіазид, ніж плацебо.

Крім цих реакцій існують такі побічні реакції:

з боку печінки та жовчовивідних шляхів: рідко – гепатит.

лабораторні показники: рідко – гіперкаліємія, підвищення рівня аланінамінотрансферази.

Додатковими побічними реакціями, що спостерігалися при прийомі одного з компонентів препарату та можуть бути потенційними побічними реакціями при прийомі лозартану калію/гідрохлортіазиду, є такі:

Лозартан:

з боку кровоносної та лімфатичної системи: нечасто – анемія, пурпура Геноха-Шенлейна, екхімоз, гемоліз;

з боку імунної системи: рідко – анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, кропив'янка;

метаболічні порушення: нечасто – подагра;

з боку психіки: часто – безсоння; нечасто – відчуття страху, тривожний розлад, панічний розлад, сплутаність свідомості, депресія, аномальні сновидіння, розлади сну, сонливість, порушення пам'яті;

з боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; нечасто – нервозність, парестезія, периферична невропатія, тремор, мігрень, втрата свідомості;

з боку органів зору: нечасто – затуманений зір, печіння/поколювання в очах, кон'юнктивіт, зниження зорової активності;

з боку органів слуху: нечасто – вертиго, дзвін у вухах;

з боку серцево-судинної системи: нечасто – артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, стерналгія, стенокардія, AV-блокада II ступеня, інсульт, інфаркт міокарда, часте серцебиття, аритмії (фібриляція передсердь, синусова брадикардія, тахікардія, шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків), васкуліт;

з боку дихальної системи: часто – кашель, інфекції верхніх дихальних шляхів, закладеність носа, синусит, розлади з боку синусових пазух; нечасто – фарингальний дискомфорт, фарингіт, ларингіт, задишка, бронхіт, носова кровотеча, риніт, закладеність дихальних шляхів;

з боку травного тракту: часто – абдомінальний біль, нудота, діарея, диспепсія; нечасто – запор, зубний біль, сухість у роті, метеоризм, гастрит, блювання, анорексія;

з боку гепатобіліарної системи: невідомо – зміна показників функції печінки;

з боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто – алопеція, дерматит, сухість шкіри, еритема, почервоніння, фоточутливість, свербіж, висипання, кропив'янка, підвищене потовиділення;

з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: часто – м'язові судоми, біль у спині, біль у ногах, міальгія; нечасто – біль у руках, набряк суглобів, біль у колінах, біль у скелетно-м'язовому апараті, біль у плечах, тугорухливість, артралгія, артрит, коксалгія, фіброміалгія, слабкість м'язів;

з боку сечовивідної системи: нечасто – ноктурія, часте сечовиділення, інфекції сечовивідних шляхів;

з боку статевих системи та молочних залоз: нечасто – зниження лібідо, імпотенція;

загальні порушення та порушення умов введення: часто – астенія, втома, біль у груднині; нечасто – набряк обличчя, гарячка;

лабораторні показники: часто – гіперкаліємія, незначне зниження гематокриту та гемоглобіну; нечасто – незначне зниження рівнів сечовини та креатиніну в сироватці; дуже рідко – підвищення ферментів печінки та білірубіну.

Гідрохлортіазид:

з боку кровоносної та лімфатичної системи: нечасто – агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія, лейкопенія, пурпура, тромбоцитопенія;

з боку імунної системи: рідко – анафілактична реакція;

метаболічні порушення: нечасто: гіперглікемія, гіперурикемія, гіпокаліємія, гіпонатріємія;

з боку психіки: нечасто – безсоння;

з боку нервової системи: часто – цефалалгія;

з боку органів зору: нечасто – перехідний затуманений зір, ксантопсія;

з боку серцево-судинної системи: нечасто – некротичний ангіїт (васкуліт, підшкірний васкуліт);

з боку дихальної системи: нечасто – порушення дихання, включаючи пневмоніт та набряк легенів;

з боку травного тракту: нечасто – сіалоаденіт, спазми, подразнення шлунка, нудота, блювання, діарея, запор, анорексія;

з боку гепатобіліарної системи: нечасто – жовтяниця (внутрішньогепатичний холестаза), панкреатит;

з боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто: фоточутливість, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз;
з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: нечасто: м'язові судоми;
з боку сечовивідної системи: нечасто – глікозурія, інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок, ниркова недостатність;
загальні порушення та порушення умов введення: нечасто – гарячка, запаморочення.

Передозування.

Немає жодної специфічної інформації про лікування передозування препарату. Лікування є симптоматичним та підтримуючим. Прийом лозартану/гідрохлортіазиду слід припинити та встановити ретельний нагляд за пацієнтом. Запропоновані заходи включають стимулювання блювання, якщо прийом відбувався нещодавно, та лікування зневоднення, електролітного дисбалансу, коми печінки та артеріальної гіпотензії за допомогою стандартних процедур.

Лозартан

Дані про передозування у людини обмежені. Найбільш імовірним наслідком передозування може бути артеріальна гіпотензія і тахікардія; може також виникати брадикардія через парасимпатичну (вагусну) стимуляцію. Якщо виникне симптоматична гіпотензія, слід розпочати підтримуюче лікування.

Ні лозартан, ні його активний метаболіт не можуть бути виведені за допомогою гемодіалізу.

Гідрохлортіазид

Основні прояви та симптоми спричинені зниженням електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія) та зневодненням, яке є результатом надмірного діурезу. Якщо також супутньо вводяться серцеві глікозиди, гіпокаліємія може посилити серцеві аритмії.

Не встановлено рівня концентрації, до якої гідрохлортіазид виводиться за допомогою гемодіалізу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Лозартан

Лікарський засіб протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування препаратом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Епідеміологічні висновки щодо ризику тератогенності після впливу інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не є однозначними, однак не можна виключати невелике підвищення ризику. Дотепер немає жодних контрольованих епідеміологічних даних про ризик прийому інгібіторів ангіотензину II, подібний ризик можливий для цього класу препаратів. Якщо продовження терапії інгібітором ангіотензину II не вважається важливим, пацієнток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має затверджений профіль безпеки застосування під час вагітності. Якщо виявлена вагітність, лікування інгібітором ангіотензину II слід негайно припинити, та, якщо це можливо, розпочати альтернативну терапію.

Відомо, що застосування інгібіторів ангіотензину I під час II й III триместру вагітності може спричиняти фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідрамнію, ретардацію окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркову недостатність, артеріальну гіпотензію, гіперкаліємію).

Якщо застосування інгібіторів ангіотензину II відбулося в II триместрі вагітності, рекомендується провести ультразвукове дослідження функції нирок та черепа.

Немовлят, матері яких приймали інгібітори ангіотензину II, слід ретельно контролювати на предмет артеріальної гіпотензії.

Гідрохлортіазид

Існує обмежений досвід застосування гідрохлортіазиду під час вагітності, особливо під час I триместру. Гідрохлортіазид перетинає плаценту. На основі фармакологічного механізму дії гідрохлортіазиду, його застосування під час II та III триместру може зашкодити кровопостачанню між плацентою та плодом і спричинити у плода та немовляти жовтяницю, розлад електролітного балансу та тромбоцитопенію.

Гідрохлортіазид не слід застосовувати у разі відсутності позитивного впливу на перебіг захворювання при набряках у вагітних, артеріальній гіпертензії вагітних чи прееклампсії через ризик зменшення об'єму плазми та гіпоперфузії плаценти.

Гідрохлортіазид не слід застосовувати при артеріальній гіпертензії у вагітних, за винятком рідкісних випадків, коли не можна застосовувати ніякі інші препарати.

Період годування груддю

Не відомо, чи виділяється лозартан у грудне молоко. Тіазиди проникають у грудне молоко та можуть пригнічувати лактацію. Через можливість побічних дій на немовля, якого годують груддю, лозартан/гідрохлортіазид протипоказаний під час годування груддю.

Діти.

Досвід застосування препарату дітям відсутній. Тому комбінацію лозартан/гідрохлортіазид не слід застосовувати у педіатричній практиці.

Особливості застосування.

У пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію, з гіпертрофією лівого шлуночка, зниження ризику інсульту було продемонстровано при прийомі лозартану, що застосовувався, як правило, в комбінації з гідрохлортіазидом. Немає підтвердження даних щодо застосування лозартану при цьому показанні у пацієнтів негроїдної раси

Лозартан калію

Ангіоневротичний набряк

Слід встановити ретельний нагляд за пацієнтами, у яких в анамнезі був ангіоневротичний набряк (набряк обличчя, губ, горла та/або язика).

Артеріальна гіпотензія та зниження внутрішньосудинного об'єму

Якщо пацієнти до застосування препарату інтенсивно лікувалися діуретиками, обмежували вживання солі з їжею або у них була діарея чи блювання, то після прийому першої дози препарату може розвинутися симптоматична артеріальна гіпотензія. Такі стани слід коригувати перед застосуванням препарату.

Дисбаланс електролітів

Дисбаланс електролітів є частим явищем, на яке слід звертати увагу у пацієнтів з порушенням функції нирок, хворих на цукровий діабет або ні. Тому слід ретельно контролювати концентрацію калію в плазмі та кліренс креатиніну; особливо слід встановити моніторинг за пацієнтами із серцевою недостатністю та кліренсом креатиніну 30-50 мл/хв.

Супутнє застосування калійзберігаючих діуретиків, калієвих добавок та сольових замінників, що містять калій, з комбінацією лозартан/гідрохлортіазид не рекомендується.

Порушення функції печінки

Спираючись на фармакокінетичні дані, які демонструють значно підвищені концентрації лозартану в плазмі у пацієнтів з цирозом, таку комбінацію слід застосовувати з обережністю пацієнтам з наявністю в анамнезі легких або помірних порушень функції печінки. Немає терапевтичного досвіду застосування лозартану для пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки, тому комбінація лозартан/гідрохлортіазид протипоказана таким пацієнтам.

Порушення функції нирок

Внаслідок пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи повідомлялося про зміни функції нирок, включаючи ниркову недостатність (у пацієнтів, у яких функція нирок залежить від ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, наприклад у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або вже існуючими порушеннями функції нирок).

Як і з іншими препаратами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, також повідомлялося про підвищення сечовини в крові та креатиніну в сироватці у пацієнтів з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки; ці зміни функції нирок можуть бути зворотними після припинення терапії. Лозартан слід застосовувати з обережністю пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки.

Трансплантація нирки

Відсутній досвід щодо застосування у пацієнтів з нещодавно проведеною трансплантацією нирки.

Первинний гіперальдостеронізм

Пацієнти з первинним альдостеронізмом, як правило, терапевтично не реагують на прийом антигіпертензивних лікарських засобів, які діють через пригнічення ренін-ангіотензинової системи. Тому не рекомендується застосування препарату.

Коронарна хвороба серця та інсульт

Як і при застосуванні інших антигіпертензивних препаратів, надмірне зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною серцево-судинною та цереброваскулярною хворобою може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Серцева недостатність

У пацієнтів із серцевою недостатністю, з порушеннями функції нирок або без цих захворювань, існує (як і при застосуванні інших препаратів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему) ризик тяжкої артеріальної гіпотензії та порушення функції нирок (часто гостре).

Стеноз аорти та мітрального клапана, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і інші судинорозширювальні препарати, слід обережно призначати препарат пацієнтам, які страждають від стенозу аорти або мітрального клапана або від гіпертрофічної обструктивної кардіоміопатії.

Етнічні особливості

Як і інші інгібітори АПФ, лозартан та інші антагоністи рецепторів ангіотензину можуть бути менш ефективним у зниженні артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси, можливо, через більш високу поширеність станів з низьким рівнем реніну в осіб негроїдної раси.

Вагітність

Прийом препарату не слід розпочинати під час вагітності. Якщо продовження терапії комбінацією лозартан /гідрохлортіазид не вважається важливим, пацієнтку, які планують вагітність, слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, що має затверджений профіль безпеки застосування під час вагітності. Якщо вагітність уже виявлена, лікування препаратом слід негайно припинити та, якщо це можливо, розпочати альтернативну терапію.

Гідрохлортіазид

Артеріальна гіпотензія та електролітний/рідинний дисбаланс

Як і при застосуванні інших антигіпертензивних препаратів, у деяких пацієнтів при прийомі препарату може виникнути симптоматична гіпотензія. За пацієнтами слід спостерігати на предмет клінічних проявів рідинного або електролітного дисбалансу (наприклад, зменшення об'єму рідини, гіпонатріємії, гіпохлоремічного алкалозу, гіпомагніємії або гіпокаліємії), які можуть виникнути внаслідок супутньої діареї чи блювання. У таких пацієнтів через певні інтервали часу слід проводити періодичне визначення електролітів у сироватці. При спекотній погоді у пацієнтів, схильних до набряків, може виникнути гіпонатріємія розчинення.

Метаболічні та ендокринні ефекти

Тіазидна терапія може ускладнити переносимість глюкози. Може знадобитися коригування дози антидіабетичних препаратів, включаючи інсулін. Латентний цукровий діабет може проявитися під час терапії тіазидами.

Тіазиди можуть знизити виділення кальцію із сечею та можуть спричинити супутнє та незначне підвищення рівнів кальцію в сироватці. Помітна гіперкальціємія може бути проявом прихованого гіперальдостеронізму.

Застосування тіазидів слід припинити перед проведенням аналізу функції парашитовидних залоз

Підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів може асоціюватися з терапією тіазидними діуретиками

У деяких пацієнтів внаслідок впливу тіазидної терапії може виникнути гіперурикемія та/або загострення подагри. Оскільки лозартан знижує рівень сечової кислоти, то лозартан у комбінації з гідрохлортіазидом посилює спричинену діуретиками гіперурикемію.

Порушення функції печінки

Тіазиди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушеннями функції печінки чи прогресуючою хворобою печінки, оскільки це може викликати внутрішньопечінковий холестаз, пізніше мінімальні зміни рідинного та електролітного балансу можуть призвести до печінкової коми.

Комбінація лозартан/гідрохлортіазид протипоказана пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки.

Інші

У пацієнтів з наявністю в анамнезі алергії чи бронхіальної астми або без неї, які приймають тіазиди, можуть виникати реакції підвищеної чутливості. При застосуванні тіазидів було зафіксовано погіршення та активацію червоного вовчака.

Особлива інформація про деякі інгредієнти

Лоріста® Н 100 містить лактозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не повинні приймати цей препарат.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Не проводилося ніяких досліджень щодо впливу препарату на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механічними засобами.

Однак під час керування автотранспортом або роботи зі складними механізмами при застосуванні антигіпертензивних препаратів (особливо на початку лікування) можливе запаморочення або втома.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лозартан калію

Були повідомлення про те, що рифампіцин та флуконазол знижують рівень активного метаболіту. Клінічні наслідки цих взаємодій не оцінювалися.

Як і інші препарати, що блокують рецептори ангіотензину II або їх ефекти, супутній прийом калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону, тріамтерену, амilorиду), калієвих добавок або сольових замінників, що містять калій, може призвести до збільшення рівня калію в сироватці. Супутнє застосування не рекомендується.

Як і при застосуванні інших лікарських засобів, які впливають на виведення натрію, може бути зменшене виведення літію. Тому слід ретельно контролювати рівень літію в сироватці, якщо солі літію застосовують разом з антагоністами рецепторів ангіотензину II.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (ацетилсаліцилова кислота в режимі протизапального дозування, селективні інгібітори ЦОГ-2) та неселективні нестероїдні протизапальні лікарські засоби можуть зменшити антигіпертензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II. Супутній прийом антагоністів рецепторів ангіотензину II або діуретиків та нестероїдних протизапальних лікарських засобів може призвести до погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, та збільшення рівня калію в сироватці, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок. Таку комбінацію слід приймати з обережністю, особливо особам літнього віку. Пацієнти потребують забезпечення адекватної гідратації і проведення ретельного контролю функції нирок на початку супутньої терапії та періодично після неї.

У деяких пацієнтів з порушенням функції нирок супутній прийом антагоністів рецепторів ангіотензину II та препаратів, які пригнічують циклооксигеназу 2, може призвести до подальшого погіршення функції нирок. Ці ефекти, як правило, є оборотними.

Інші препарати, які можуть спричинити артеріальну гіпотензію як основне захворювання або побічний ефект, – це трициклічні антидепресанти, нейролептики, баклофен, аміфостин. Супутнє застосування цих препаратів може підвищити ризик артеріальної гіпотензії.

Гідрохлортіазид

При паралельному прийомі з тіазидними діуретиками наступні препарати можуть взаємодіяти:

алкоголь, барбітурати, наркотики або антидепресанти: може виникати посилення ортостатичної гіпотензії;

антидіабетичні препарати (пероральні препарати та інсулін): лікування тіазидами може впливати на переносимість глюкози. Може знадобитися коригування дози антидіабетичного препарату. Метформін слід застосовувати з обережністю через ризик лактоцидозу, спричиненого можливою функціональною нирковою недостатністю, що пов'язана з гідрохлортіазидом;

інші антигіпертензивні засоби: додатковий ефект.

смоли холестираміну та коlestиполу: абсорбція гідрохлортіазиду порушується при наявності смол аніонного обміну. Одноразові дози холестираміну або коlestиполу зв'язують гідрохлортіазид і знижують його абсорбцію з травного тракту відповідно до 85 % та 43 %;

кортикостероїди, адренкортикотропний гормон: посилює зниження електролітів, особливо гіпокаліємію;

пресорні аміни (наприклад, адреналін): можливе виникнення зниженої реакції у відповідь на пресорні аміни, але цього недостатньо для припинення їх прийому;

скелетно-м'язові релаксанти, недеполяризовані (наприклад, тубокурарин): можливе виникнення підвищеної реакції у відповідь на застосування м'язового релаксantu.

літій: діуретичні препарати зменшують кліренс літію через нирки та збільшують ризик токсичності літію; супутній прийом не рекомендується.

лікарські засоби, що застосовуються в лікуванні подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол): може знадобитися коригування дози лікарських засобів, що сприяють виведенню сечової кислоти, оскільки гідрохлортіазид може підвищити рівень сечової кислоти в сироватці. Може знадобитися підвищення дози пробенециду або сульфінпіразону. Супутній прийом тіазиду може підвищити частоту появи реакцій підвищеної чутливості до алопуринолу;

антихолінергічні препарати (наприклад, атропін, біпериден): збільшення біодоступності тіазидних діуретиків через зниження рухливості шлунково-кишкового тракту та швидкості випорожнення шлунка;

цитотоксичні препарати (наприклад, циклофосфамід, метотрексат): тіазиди можуть знизити виведення цитотоксичних лікарських засобів нирками та посилити їхні мієлосупресивні ефекти;

саліцилати: у випадку прийому високих доз саліцилатів гідрохлортіазид може посилити токсичний ефект саліцилатів на центральну нервову систему;

метилдопа: були окремі повідомлення про гемолітичну анемію, що виникала під час супутнього прийому гідрохлортіазиду та метилдопи;

циклоспорин: супутнє лікування циклоспорином може підвищити ризик гіперурикемії та ускладнень типу подагри;

серцеві глікозиди: гіпокаліємія чи гіпомагніємія, спричинена тіазидами, може спонукати до початку серцевих аритмій, викликаних прийомом серцевих тіазидів;

лікарські засоби, на які впливає порушення рівня калію в сироватці: періодичний моніторинг калію в сироватці та ЕКГ рекомендуються при застосуванні препарату Лоріста® Н 100 з лікарськими засобами, на які впливає порушення рівня калію в сироватці (наприклад, серцевими глікозидами та антиаритмічними засобами), та з такими лікарськими засобами, що спричиняють шлуночкову тахікардію типу «пірует» (включаючи деякі антиаритмічні засоби); гіпокаліємія виступає фактором, що провокує шлуночкову тахікардію типу «пірует»:

- антиаритмічні препарати класу Ia (наприклад, квінідин, гідроквінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі нейролептики (наприклад, тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол).
- інші (наприклад, бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин IV, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін IV).

Солі кальцію. Тіазидні діуретики можуть збільшувати рівні кальцію в сироватці через зниження виведення. Якщо необхідне призначення добавок кальцію, то слід перевіряти рівень кальцію в сироватці та відповідно коригувати дози кальцію.

Взаємодії під час лабораторних аналізів

Завдяки впливу на метаболізм кальцію тіазиди можуть взаємодіяти при проведенні тесту на функцію парашитоповидної залози.

Карбамазепін. Ризик симптоматичної гіпонатріємії. Необхідний клінічний та біологічний моніторинг.

Контрастне середовище з йодом. У випадку спричиненого діуретиками зневоднення існує підвищений ризик гострої ниркової недостатності, особливо при високих дозах йодного препарату.

Перед введенням у пацієнтів слід відновити рідинний баланс.

Амфотерицин В (парентеральний), кортикостероїди, адренкортикотропний гормон або стимулювальні проносні засоби. Гідрохлортіазид може посилити електролітний дисбаланс, особливо гіпокаліємію.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лозартан/гідрохлортіазид

Було показано, що компоненти комбінації лозартан/гідрохлортіазид додатково впливають на зниження артеріального тиску, знижуючи його більше, ніж кожний компонент окремо. Вважається, що ефект є результатом супутньої дії обох компонентів. Крім того, в результаті діуретичного ефекту гідрохлортіазид збільшує активність реніну в плазмі, збільшує секрецію альдостерону, знижує калій у сироватці та підвищує рівні ангіотензину II. Введення лозартану блокує всі фізіологічно відповідні дії ангіотензину II та шляхом пригнічення альдостерону може мати тенденцію до посилення втрати калію, яка асоціюється з дією діуретика.

Лозартан чинить слабкий та тимчасовий ефект на виведення сечової кислоти. Гідрохлортіазид спричиняє помірне збільшення сечової кислоти; комбінація лозартану та гідрохлортіазиду спричиняє тенденцію до посилення викликаного дією діуретика гіперурикемії.

Антигіпертензивний ефект комбінації лозартан/гідрохлортіазид триває протягом 24 годин. У ході клінічних досліджень, що проводилися щонайменше протягом 1 року, антигіпертензивний ефект підтримувався при тривалій терапії. Незважаючи на значне зниження артеріального тиску, введення препарату не чинило жодної клінічно значущої дії на частоту серцевих скорочень. У ході клінічних досліджень через 12 тижнів терапії лозартаном 50 мг/гідрохлортіазидом 12,5 мг мінімальний діастолічний тиск, що вимірювався у пацієнтів, які знаходилися у положенні сидячи, знизився в середньому на 13,2 мм рт. ст.

Комбінація лозартан/гідрохлортіазид є ефективною для зниження артеріального тиску у чоловіків та жінок (у тому числі у пацієнтів негроїдної раси), у молодих пацієнтів (< 65 років) та в пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) і є ефективною при всіх ступенях артеріальної гіпертензії.

Лозартан

Лозартан є синтетичним пероральним антагоністом рецепторів ангіотензину II (тип AT₁). Ангіотензин II, потужний вазоконстриктор, є основним активним гормоном ренін-ангіотензинової системи та важливим детермінантом патофізіології артеріальної гіпертензії. Ангіотензин зв'язується з рецепторами типу AT₁, які знаходяться у різних тканинах, включаючи гладкі м'язи судин, кору надниркових залоз, нирки та серце, чинить декілька важливих біологічних дій, у тому числі звуження судин та виділення альдостерону.

Ангіотензин II також стимулює проліферацію клітин гладких м'язів.

Лозартан селективно блокує рецептори ангіотензину II (тип AT₁). *In vitro* та *in vivo* лозартан та його фармакологічно активний метаболіт карбонової кислоти E-3174 блокують всі фізіологічно відповідні дії ангіотензину II, незважаючи на джерело та шлях його синтезу.

Лозартан не виявляє агоністичного ефекту, не блокує жодних інших рецепторів гормонів або іонних каналів, важливі для серцево-судинної регуляції. Більш того, лозартан не пригнічує АПФ (кініназу II) фермент, що деградує брадикінін. Таким чином, не відбувається ніякого збільшення побічних ефектів, посередником яких виступає брадикінін.

Під час введення лозартану усунення негативного впливу ангіотензину II на виділення реніну призводить до збільшення активності реніну в плазмі. Збільшення активності реніну в плазмі призводить до збільшення ангіотензину II в плазмі. Незважаючи на таке збільшення, підтримується антигіпертензивна активність та пригнічення концентрації альдостерону в плазмі, вказуючи на ефективну блокаду рецепторів ангіотензину II. Після припинення прийому лозартану значення активності реніну в плазмі та ангіотензину II повертаються протягом 3 днів до початкових значень.

Як лозартан, так і його основний активний метаболіт мають набагато більшу спорідненість з рецепторами AT₁, ніж з рецепторами AT₂. Активний метаболіт у 10-40 разів активніший, ніж лозартан, на основі вагового співвідношення.

У ході дослідження для оцінки частоти появи кашлю у пацієнтів, які приймали лозартан, порівняно з пацієнтами, які приймали інгібітори АПФ, частота появи кашлю, про який повідомляли пацієнти, які приймали лозартан або гідрохлортіазид, була подібною та значно меншою, ніж у пацієнтів, які приймали інгібітор АПФ.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією без цукрового діабету з протеїнурією застосування лозартану калію значно зменшило протеїнурію, фракційне виведення альбуміну та імуноглобуліну G. Лозартан підтримує швидкість клубочкової фільтрації та зменшує фракцію фільтрації. Як правило, лозартан викликає зменшення сечової кислоти в сироватці (зазвичай $< 0,4$ мг/дцл), що є стійким при хронічній терапії.

Лозартан не виявляє жодного впливу на автономні рефлексії та жодного тривалого ефекту на рівень норепінефрину в плазмі.

У пацієнтів з недостатністю лівого шлуночка дози 25 мг та 50 мг лозартану викликають позитивні гемодинамічні та нейрогормональні ефекти, що характеризуються збільшенням серцевого індексу, та знижують тиск у кінцевих легеневих капілярах, системну судинну резистентність, середній системний артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень, що призводить до зниження відповідно рівнів альдостерону та норепінефрину. У таких пацієнтів із серцевою недостатністю поява артеріальної гіпотензії залежала від дози.

Дослідження артеріальної гіпертензії

Введення лозартану 1 раз на добу пацієнтам з легкою та помірною артеріальною гіпертензією спричинило статистично значуще зниження систолічного та діастолічного тиску крові. Вимірювання артеріального тиску через 24 години після дозування відносно 5-6 годин після дозування продемонструвало зниження артеріального тиску за 24 години; був зафіксований звичайний денний ритм. Зниження артеріального тиску наприкінці інтервалу дозування становило 70-80 % ефекту, що спостерігався через 5-6 годин після прийому.

Припинення прийому лозартану у пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію, не призвело до різкого підвищення артеріального тиску (синдрому відміни). Незважаючи на помітне зниження артеріального тиску, лозартан не чинив жодної клінічно значущої дії на частоту серцевих скорочень.

Лозартан однаково ефективний як для чоловіків, так і для жінок, для молодих пацієнтів (віком до 65 років) та пацієнтів літнього віку, хворих на артеріальну гіпертензію.

Гідрохлортіазид

Гідрохлортіазид – це тіазидний діуретик. Механізм антигіпертензивного ефекту тіазидних діуретиків до кінця не відомий. Тіазиди впливають на механізми реабсорбції електролітів каналцями нирок, безпосередньо збільшуючи виведення натрію та хлориду в приблизно рівних кількостях. Діуретична дія гідрохлортіазиду зменшує об'єм плазми, підвищує активність реніну в плазмі та збільшує секрецію альдостерону з наступним збільшенням втрати із сечею калію та бікарбонату та зниженням калію в сироватці. Зв'язок ренін-альдостерон опосередковується ангіотензином II, тому супутній прийом антагоніста рецепторів ангіотензину II направлений на відновлення втрати калію, що асоціюється із застосуванням тіазидних діуретиків.

Після перорального застосування діурез починається протягом 2 годин, пік досягається приблизно через 4 години, та триває приблизно 6-12 годин, антигіпертензивний ефект триває до 24 годин.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Лозартан

Після перорального прийому лозартан добре всмоктується та проходить значний первинний метаболізм з утворенням активних метаболітів карбонової кислоти та інших неактивних метаболітів. Системна біодоступність таблеток лозартану становить приблизно 33 %. Середня максимальна концентрація лозартану у сироватці крові досягається протягом 1 години, а його активного метаболіту – протягом 3-4 годин після застосування. Немає жодного клінічно значущого ефекту на рівень концентрації лозартану в плазмі, коли препарат застосовується під час стандартного прийому їжі.

Розподіл

Лозартан калію

З білками плазми, в основному з альбуміном, зв'язується $\geq 99\%$ лозартану та активного метаболіту. Об'єм розподілу лозартану становить 34 л.

Гідрохлортіазид

Гідрохлортіазид перетинає плацентарний бар'єр, але не перетинає гематоенцефалічного бар'єру, та проникає у грудне молоко.

Біотрансформація

Лозартан калію

Приблизно 14 % дози лозартану після внутрішньовенного або перорального застосування конвертується в активний метаболіт. Після перорального та внутрішньовенного введення ^{14}C -міченого лозартану калію циркулююча в плазмі радіоактивність головним чином притаманна лозартану та його активному метаболіту. Мінімальне перетворення лозартану в його активний метаболіт спостерігалось приблизно в 1 % добровольців, що брали участь у дослідженнях. Крім активного метаболіту, формуються неактивні метаболіти, включаючи два кріпні метаболіти, що утворилися завдяки гідроксилюванню бокового ланцюга бутилу, та мізерний метаболіт – N-2 тетразол глюкуронід.

Виведення

Лозартан калію

Кліренс лозартану та його активного метаболіту із плазми відповідно становить приблизно 600 мл/хв та 50 мл/хв. Кліренс лозартану та його активного метаболіту з нирок становить приблизно 74 мл/хв і 26 мл/хв відповідно. При пероральному застосуванні лозартану із сечею виводиться приблизно 4 % прийнятої дози лозартану у незміненому вигляді та 6 % – у вигляді активного метаболіту. Фармакокінетика лозартану та його активного метаболіту лінійно відповідає пероральним дозам лозартану калію до 200 мг.

Після перорального застосування концентрація лозартану та його активного метаболіту в плазмі зменшується поліекспоненційно, період напіввиведення становить 2 години та 6-9 годин відповідно. Протягом прийому 1 раз на добу щоденно дози 100 мг ні лозартан, ні його активний метаболіт не накопичуються в плазмі значним чином.

Як жовч, так і сеча є шляхами виведення лозартану та його метаболітів. Після перорального застосування ^{14}C -міченого лозартану людині приблизно 35 % радіоактивності відновлюється в сечі та 58 % – у фекаліях.

Гідрохлортіазид

Гідрохлортіазид не метаболізується і швидко виводиться нирками. При спостереженні рівнів у плазмі (щонайменше протягом 24 годин) період напіввиведення з плазми має діапазон 5,6-14,8 години. Щонайменше 61 % пероральної дози виводиться у незміненому вигляді протягом 24 годин.

Характеристики у пацієнтів

Лозартан/гідрохлортіазид

Концентрація лозартану в плазмі та його активного метаболіту та абсорбція гідрохлортіазиду у пацієнтів літнього віку, хворих на артеріальну гіпертензію, значно не відрізняється від показників у пацієнтів молодшого віку, хворих на артеріальну гіпертензію.

Лозартан калію

Після перорального застосування пацієнтам з легким та помірним алкогольним цирозом печінки, концентрація лозартану та його активного метаболіту в плазмі була відповідно в 5 та 1,7 раза вище, ніж концентрація, що спостерігалася у молодих чоловіків-добровольців.

Ні лозартан, ні його активний метаболіт не можуть бути виведені за допомогою гемодіалізу.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого кольору.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 3 або 6 блістерів у картонній коробці;

По 14 таблеток у блістері, по 2 або 4 блістери у картонній коробці;

По 15 таблеток у блістері; по 2 або по 4, або по 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место.

Місцезнаходження.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.